

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Illuccix 25 microgrammes trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le flacon de poudre pour solution injectable contient 25 microgrammes de gozétotide (sous forme de sel de trifluoroacétate).

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Excipient à effet notoire :

Le flacon de solvant contient 42 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique contenant :

- Un flacon de poudre pour solution injectable : le flacon contient une poudre lyophilisée blanche.
- Un flacon de solvant : le flacon contient une solution limpide et incolore.
- Un flacon vide : le flacon est stérile, scellé sous vide et utilisé pour le radiomarquage de la trousse.

Pour le radiomarquage avec une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Illuccix, après radiomarquage au gallium-68, est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (Prostate-Specific Membrane Antigen, PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- Stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.
- Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial.
- Identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré uniquement par des professionnels de santé formés disposant d'une expertise technique dans l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et uniquement dans un établissement de médecine nucléaire agréé. Les images de TEP/TDM doivent être interprétées uniquement par des lecteurs formés à l'interprétation des images de TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes

L'activité injectée recommandée est de 1,8 à 2,2 MBq par kilogramme de poids corporel (correspondant à 126 à 154 MBq pour un adulte pesant 70 kg), avec une dose minimale de 111 MBq jusqu'à une dose maximale de 259 MBq.

Populations spécifiques

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur le gallium (^{68}Ga) gozétotide chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère/de stade terminal. Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ilucix dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à un usage intraveineux et multidose. Il doit être reconstitué et radiomarké avant administration au patient.

Après reconstitution et radiomarkage, la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide doit être administrée en bolus intraveineux unique lent, suivi d'une injection de rinçage intraveineuse d'une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer de l'administration complète de la dose. L'extravasation locale entraînant une exposition accidentelle du patient au rayonnement et des artefacts d'imagerie doivent être évités. La vitesse d'administration dépend de la tolérance veineuse à la solution à faible pH, qui dépend principalement du flux sanguin de la veine utilisée pour l'injection (voir rubrique 4.4, *Mises en garde particulières, réactions au site d'injection*).

La radioactivité de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide dans la seringue doit être mesurée à l'aide d'un dosimètre immédiatement avant et après administration au patient. Le dosimètre doit être étalonné et être conforme aux normes internationales.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la reconstitution et le radiomarkage du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Acquisition d'image

Le patient doit être positionné en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête, dans la mesure du possible. Une tomодensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) à faible dose doit être obtenue pour la correction de l'atténuation et la corrélation anatomique. La TEP doit commencer 60 minutes après l'administration intraveineuse de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide, avec un intervalle acceptable de 50 à 100 minutes.

L'intervalle entre l'administration intraveineuse de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide et l'imagerie doit être enregistré. La TEP doit inclure une acquisition de l'image du corps entier de la mi-cuisse jusqu'au vertex afin d'exploiter l'activité réduite du ligand du gallium (^{68}Ga) gozétotide dans la vessie après la miction précédant l'examen.

L'acquisition doit se faire depuis l'extrémité inférieure du champ d'exploration axial en direction du crâne, en mode tridimensionnel (3D) avec un temps d'acquisition généralement de 2 à 4 minutes par position du lit. Globalement, la couverture TEP doit être identique à la plage d'acquisition anatomique de la TDM. En général, la durée totale d'acquisition est comprise entre 20 et 30 minutes.

Reconstruction d'image

L'acquisition d'image doit être effectuée en mode d'acquisition 3D avec des corrections de données appropriées ; l'acquisition TDM ou IRM peut être utilisée pour la correction de l'atténuation. La reconstruction TEP doit être effectuée avec et sans correction de l'atténuation pour identifier les artefacts potentiels causés par l'algorithme de correction.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants du produit radiopharmaceutique marqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et un traitement intraveineux doit être instauré, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et équipements nécessaires, tels qu'une sonde endotrachéale et du matériel de ventilation.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition au rayonnement doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit dans tous les cas être aussi faible que raisonnablement possible pour l'obtention des informations diagnostiques requises.

À ce jour, il n'existe aucune donnée sur les résultats pour éclairer la prise en charge ultérieure des patients présentant une maladie à haut risque lorsqu'une TEP/TDM détectant le PSMA est utilisée pour la stadification initiale.

L'expérience de l'utilisation de la TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide pour la sélection des patients pour un traitement ciblant le PSMA est limitée aux patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), progressif, qui ont été traités par inhibition des récepteurs de la voie de synthèse des androgènes et par une chimiothérapie à base de taxane, et à la sélection des patients pour le traitement par lutécium (^{177}Lu) vipivotide tétraxétan. Le rapport bénéfice/risque ne peut pas être généralisé aux autres types de traitement ciblant le PSMA et aux patients atteints d'un CPRCm ayant reçu des traitements différents au préalable.

Risque lié aux rayonnements

Le gallium (^{68}Ga) gozétotide entraîne une exposition cumulée et à long terme du patient aux rayonnements, qui est associée à un risque accru de cancer. Les procédures de manipulation, de reconstitution et de radiomarquage en toute sécurité doivent être respectées afin de protéger les patients et les professionnels de santé de toute exposition accidentelle aux rayonnements (voir rubriques 6.6 et 12).

Insuffisance rénale

Une attention particulière du rapport bénéfice/risque chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère/de stade terminal est nécessaire, car il n'existe pas de données dans cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour des informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Préparation du patient

Afin d'obtenir des images de la meilleure qualité et de réduire l'exposition aux rayonnements, les patients doivent être encouragés à boire des quantités suffisantes (avec, par exemple, une prise orale de 500 ml d'eau 2 heures avant l'acquisition) et à vider leur vessie avant et après l'examen de TEP.

Interprétation des images de TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide

Les images de la TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide doivent être interprétées par une évaluation visuelle. La suspicion de lésions malignes est basée sur la fixation du gallium (^{68}Ga) gozétotide par rapport au contexte histopathologique.

La fixation du gallium (^{68}Ga) gozétotide n'est pas spécifique au cancer de la prostate et peut se produire dans les tissus normaux (voir rubrique 5.2), dans d'autres types de cancers et dans des processus non malins, menant potentiellement à des résultats faux positifs. Une fixation physiologique modérée à élevée du PSMA est observée dans les reins, les glandes lacrymales, le foie, les glandes salivaires et la paroi de la vessie. Les résultats faussement positifs incluent, mais sans s'y limiter, le carcinome rénal, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du sein, le cancer du poumon, les maladies osseuses bénignes (p. ex. maladie de Paget), la sarcoïdose/granulomatose pulmonaire, les gliomes, les méningiomes, les paragangliomes et les neurofibromes. Les ganglions peuvent imiter les ganglions lymphatiques.

Les performances diagnostiques du gallium (^{68}Ga) gozétotide peuvent être affectées par les taux sériques de PSA, les traitements ciblant les récepteurs des androgènes, le stade de la maladie et la taille des ganglions lymphatiques malins (voir rubrique 5.1).

Les images de la TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide doivent être interprétées uniquement par des lecteurs formés de manière appropriée à l'interprétation des images de TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide. Les résultats des images de TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide doivent toujours être interprétés et confirmés conjointement à d'autres procédures diagnostiques (y compris l'histopathologie) avant que toute modification ultérieure dans la prise en charge du patient ne soit initiée.

En cas d'acquisition, la TDM avec produit de contraste ne doit pas être utilisée pour la correction de l'atténuation, car la teneur en iode peut induire une mauvaise correction de l'atténuation.

Après la procédure

Tout contact étroit avec des nourrissons et des femmes enceintes doit être limité pendant les 2 heures qui suivent l'injection.

Le patient doit être encouragé à boire suffisamment d'eau et à uriner aussi souvent que possible pendant les premières heures suivant l'examen, afin de réduire une exposition inutile aux rayonnements, en particulier au niveau de la vessie.

Mises en garde particulières

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 42 mg de sodium par dose, équivalant à 2,1 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Réactions au site d'injection

Le faible pH du gallium (^{68}Ga) gozétotide peut entraîner des réactions au site d'injection après l'administration. Une extravasation accidentelle peut provoquer une irritation locale en raison du pH acide de la solution. Les cas d'extravasation doivent être pris en charge conformément aux directives de l'établissement.

Une douleur au site d'injection a été rapportée lors de l'administration de gallium gozétotide (^{68}Ga), principalement pendant ou peu de temps après l'injection du bolus (voir rubrique 4.8). La réaction est généralement non grave, transitoire et disparaît dans les 24 heures.

La douleur au site d'injection est considérée liée à une irritation locale et peut être influencée par plusieurs facteurs, y compris les propriétés physicochimiques de la solution (p. ex., pH), le débit d'injection, la taille de l'aiguille, la technique d'injection, le site d'administration (p. ex., petites veines périphériques comme le dos de la main), l'absence de solution saline de rinçage et la sensibilité individuelle du patient.

Afin de minimiser le risque de douleur au site d'injection, les précautions suivantes doivent être envisagées (voir également rubrique 4.2, Mode d'administration) :

- Le bon positionnement intraveineux de la canule doit être vérifié avant l'administration.
- L'administration du gallium gozétotide (^{68}Ga) dans une veine de gros calibre et bien perfusée (par exemple une veine de la fosse antecubitale) est recommandée ; dans la mesure du possible, les petites veines distales, telles que celles du dos de la main, doivent être évitées.
- La ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) après l'administration.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter d'éventuelles réactions locales pendant et peu de temps après l'administration. En cas de gêne au site d'injection, une prise en charge symptomatique peut être envisagée.

Les précautions concernant les risques environnementaux sont indiquées à la rubrique 6.6.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Compte tenu de la microdose administrée et vu qu'un métabolisme hépatique important est peu probable, le risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement significatives est très faible. La réduction du signal provenant de la vessie observée avec l'administration concomitante de furosémide a suggéré que l'utilisation de furosémide et éventuellement d'autres diurétiques pouvait réduire la sévérité de la diffusion dans la TEP au gallium (^{68}Ga) gozétotide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du gallium (^{68}Ga) gozétotide n'est pas indiquée chez la femme. Aucune donnée concernant l'utilisation du gallium (^{68}Ga) gozétotide chez la femme n'est disponible. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec le gallium (^{68}Ga) gozétotide n'a été réalisée. Cependant, tous les produits radiopharmaceutiques, y compris le gallium (^{68}Ga) gozétotide, ont le potentiel de causer des lésions fœtales.

Allaitement

L'utilisation du gallium (^{68}Ga) gozétotide n'est pas indiquée chez la femme. Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du gallium (^{68}Ga) gozétotide sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou

sur la production de lait. Aucune étude concernant la lactation n'a été menée chez l'animal avec le gallium (^{68}Ga) gozétotide.

Fertilité

Aucune étude concernant l'effet du gallium (^{68}Ga) gozétotide sur la fertilité humaine n'est disponible.

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

Le gallium (^{68}Ga) gozétotide 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 d'emploi

La dose de rayonnement associée à une TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide correspond à la combinaison de l'exposition aux rayonnements provenant du produit radiopharmaceutique et de la TDM.

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et à un risque de développement de maladies héréditaires. La dose efficace étant de 3 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 2,2 MBq par kilogramme de poids corporel est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience des essais cliniques (677 patients) et de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le Tableau 1, et sont définis comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperamylasémie transitoire	Rare
Affections gastro-intestinales	Constipation	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, réaction au site d'injection*	Rare
	Douleur au site d'injection ¹	Indéterminée ²

*par exemple, hématome au site d'injection, sensation de chaleur au site d'injection, prurit au site d'injection (voir rubrique 4.4).

¹ La douleur au site d'injection est transitoire.

² La fréquence ne peut pas être estimée, car cet effet indésirable n'a été rapporté que pendant la phase de post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be

Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas d'administration d'un surdosage de rayonnement avec la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide, la dose absorbée par le patient doit être réduite si possible en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée et des mictions fréquentes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection des tumeurs, code ATC : V09IX14

Mécanisme d'action

Le gallium (^{68}Ga) gozétotide se lie spécifiquement à l'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA), c'est-à-dire aux cellules qui expriment le PSMA, notamment les cellules malignes du cancer de la prostate, qui surexpriment le PSMA. Le gallium-68 est un radionucléide dont le champ d'émission permet l'imagerie par TEP. Sur la base de l'intensité des signaux, les images de TEP obtenues avec le gallium (^{68}Ga) gozétotide indiquent la présence de protéine PSMA dans les tissus.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques, le gallium (^{68}Ga) gozétotide ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

Efficacité et sécurité cliniques

Les preuves majeures de l'efficacité diagnostique découlent des études mentionnées ci-dessous pour les évaluations suivantes :

Stadification initiale des patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque avant le traitement curatif initial

Une vaste étude de phase 3, prospective, multicentrique et à bras unique, portant sur la stadification initiale (Hope et al., 2021) a été menée dans 2 établissements : UCLA (NCT03368547) et UCSF (NCT02611882 et NCT02919111) chez 764 hommes (âge médian [intervalle interquartile] : 69 [63-73] ans) atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire à élevé ; 277 hommes sur 764 (36 %) ont ensuite subi une prostatectomie avec curage ganglionnaire (cohorte d'analyse de l'efficacité). L'étude évaluait la précision diagnostique de l'imagerie par TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes par rapport à l'histopathologie au moment de la prostatectomie radicale et du curage ganglionnaire pelvien (CGP). Tous les patients ont reçu une injection unique de gallium (^{68}Ga) gozétotide avec une activité injectée cible de 185 MBq (intervalle autorisé : 111 à 259 MBq), et les patients ont reçu une moyenne (ET) de 196 (35) MBq. Les critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'imagerie par TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide pour la détection des métastases ganglionnaires régionales par rapport à l'anatomopathologie lors de la prostatectomie radicale, par patient, en utilisant une corrélation régionale ganglionnaire (gauche, droite, autre). Au total, 75 des 277 patients (27 %) présentaient des métastases ganglionnaires pelviennes régionales observées à l'examen anatomopathologique (pN1).

Au niveau du patient, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide basées sur la majorité des lectures étaient de 40 % (IC à 95 % : 34 à 46), 95 % (IC à 95 % : 92 à 97), 75 % (IC à 95 % : 70 à 80) et 81 % (IC à 95 % : 76 à 85), respectivement.

Au niveau de la région, la concordance entre les lecteurs était forte pour les ganglions du côté droit ($\kappa = 0,61$; IC à 95 % : 0,55 à 0,67) et les ganglions du côté gauche ($\kappa = 0,66$; IC à 95 % : 0,60 à 0,71). Pour les autres ganglions, la concordance entre les lecteurs était modérée ($\kappa = 0,52$; IC à 95 % : 0,46 à 0,58).

Dans l'étude de van Kalmthout et al. (2020), 103 hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie et présentant des caractéristiques de risque intermédiaire à élevé, chez lesquels un curage ganglionnaire pelvien étendu (CGPe) était indiqué, ont subi une imagerie par TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide. Les images de TEP/TDM ont été lues par deux lecteurs indépendants en aveugle et le CGPe était le standard de référence histopathologique pour 96 des 103 patients (93 %). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de l'imagerie TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide pour détecter les métastases ganglionnaires (MG) basées sur le patient sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité dans la stadification initiale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie

	Basé sur le patient N = 96 ¹
Sensibilité (IC à 95 %)	42 % (27 à 58)
Spécificité (IC à 95 %)	91 % (79 à 97)
VPP	77 % (54 à 91)
VPN	68 % (56 à 78)

¹ Population évaluable

La concordance entre les lecteurs était de $\kappa = 0,67$ pour les 2 lecteurs indépendants en aveugle. Sur les 67 métastases ganglionnaires analysées, 26 ont été détectées par TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) gozétotide, soit une sensibilité pour l'évaluation ganglionnaire de 38,8 %. Le diamètre médian du dépôt métastatique dans ces métastases ganglionnaires détectées était de 7 mm (intervalle : 0,3-35). La lecture de la TEP a manqué 41 métastases ganglionnaires avec un dépôt métastatique médian de 3,0 mm (intervalle : 0,5 à 35,0).

Suspicion de cancer de la prostate récurrent chez des patients présentant des taux sériques élevés de PSA après un traitement curatif initial

L'étude PSMA-BCR (Fendler et al., 2019) était une étude prospective, à bras unique, dans laquelle ont été inclus 635 patients adultes de sexe masculin, âgés de 69 ans (44 à 95 ans), présentant une récurrence biochimique (RBC) après prostatectomie radicale (n = 262 ; 41 %), radiothérapie (n = 169 ; 27 %) ou les deux (n = 204 ; 32 %). La RBC était définie par un taux sérique de PSA $\geq 0,2$ ng/ml plus de 6 semaines après une prostatectomie ou par une augmentation du taux sérique de PSA d'au moins 2 ng/ml au-dessus du nadir après radiothérapie définitive. Les patients présentaient un taux médian de PSA de 2,1 ng/ml au-dessus du nadir après radiothérapie (intervalle : 0,1 à 1 154 ng/ml).

Dans la cohorte d'évaluation de l'efficacité, 223 patients (35,1 %) disposaient d'informations sur la norme de référence composite, c.-à-d. une combinaison de données de suivi issues de l'examen histopathologique (critère d'évaluation principal), de l'imagerie (TDM, IRM et/ou scintigraphie osseuse) et de taux sériques de PSA en série à une durée médiane de 9 mois. Une norme de référence d'histopathologie seule était disponible pour 93 patients (14,6 %). Les scans de TEP/TDM ont été lus par 3 lecteurs indépendants en aveugle pour les informations cliniques autres que le type de traitement principal et le taux sérique de PSA le plus récent.

Des lésions positives au PSMA ont été détectées chez 475 des 635 patients (75 %) ayant reçu le gallium (^{68}Ga) gozétotide et un taux de détection plus élevé a été observé chez les patients présentant

des taux initiaux de PSA plus élevés allant de 38 % (n = 136) chez les patients avec un taux de PSA < 0,5 ng/ml à 97 % (n = 173) chez les patients avec un taux de PSA ≥ 5,0 ng/ml.

Les performances diagnostiques sur la base du patient (quelle que soit la localisation) et par norme de référence sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Performances diagnostiques du gallium (⁶⁸Ga) gozétotide chez les patients présentant une RBC

	Norme de référence composite N = 223¹	Norme de référence d'histopathologie N = 93¹
Sensibilité par patient (IC à 95 %)	S.O.	92 % (84 ; 96)
Sensibilité par région (IC à 95 %)	S.O.	90 % (82 ; 95)
VPP par patient (IC à 95 %)	92 % (88 ; 95)	84 % (75, 90)
VPP par région (IC à 95 %)	92 % (88 ; 95)	84 % (76 ; 91)

¹ Population évaluable

L'imagerie par TEP au gallium (⁶⁸Ga) gozétotide a eu un impact significatif sur la prise en charge des patients chez plus de la moitié des patients ayant fait l'objet d'une TEP pour localiser un cancer de la prostate biochimiquement récurrent (Fendler et al., 2020).

Identification des patients atteints d'un CPRCm progressif positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblé du PSMA est indiqué

L'étude VISION (NCT03511664) était une étude de phase III, prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, utilisant une TEP au gallium (⁶⁸Ga) gozétotide lors de la sélection pour évaluer la positivité au PSMA chez 1 003 patients adultes de sexe masculin atteints de lésions du cancer de la prostate et sélectionner des patients pour recevoir un traitement par lutétium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tétraxétan. Les critères d'utilisation de l'imagerie étaient qu'elle permettait aux patients atteints d'un CPRCm positif au PSMA de recevoir un traitement prolongeant la vie en se basant sur une seule TEP associée à un examen d'imagerie conventionnel, avec un lecteur central définissant la positivité du PSMA en se basant sur cette seule TEP. Une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression radiographique a été rapportée dans le bras du traitement ciblant le PSMA.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Illuccix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la visualisation de l'antigène membranaire spécifique de la prostate dans le cancer de la prostate.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques sont dérivées des données de clairances sanguine/plasmatique et urinaire du gallium (⁶⁸Ga) gozétotide issues d'une seule étude clinique (Jamar et al., 2016) menées chez 3 patients.

Distribution

La biodistribution du gallium (⁶⁸Ga) gozétotide dans les organes normaux est relativement rapide, ce qui explique l'intervalle recommandé de 60 minutes (intervalle acceptable de 50 à 100 minutes) pour le temps d'absorption entre l'injection du radionucléide et l'examen d'imagerie par TEP.

Fixation aux organes

Le gallium (^{68}Ga) gozétotide est prioritairement absorbé dans les cellules du cancer de la prostate surexprimant le PSMA. La fixation dans les tissus non ciblés significative la plus élevée était observée dans les reins, la paroi de la vessie, les glandes lacrymales, les glandes salivaires, l'intestin grêle, la rate et le foie, avec des doses moyennes absorbées comprises entre 0,456 et 0,022 mGy/MBq dans l'ordre décroissant, les 2 premiers organes indiquant que la principale voie d'excrétion est le tractus urinaire.

Biotransformation

D'après les données *in vitro*, le gallium (^{68}Ga) gozétotide subit un métabolisme hépatique et rénal négligeable.

Élimination

L'absorption rénale de gallium (^{68}Ga) gozétotide indiquait que le radionucléide était excrété par voie rénale. Environ 43 % de l'activité du gallium (^{68}Ga) gozétotide sont éliminés de l'organisme dans les urines dans les 3 heures suivant l'injection.

Demi-vie

Compte tenu de la demi-vie biologique et terminale du gallium (^{68}Ga) gozétotide dans le sang de 4,4 h et de la demi-vie physique du gallium-68 de 68 minutes, la demi-vie effective du gallium (^{68}Ga) gozétotide qui en résulte est de 54 minutes.

Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée. Cependant, la pharmacocinétique du gallium (^{68}Ga) gozétotide ne devrait pas être affectée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, à un degré cliniquement pertinent (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude toxicologique chez le rat a démontré qu'avec une injection intraveineuse unique de 86 µg de gozétotide par kg de poids corporel, aucun effet indésirable n'était observé. Sur la base de la dose clinique la plus élevée anticipée de 25 µg de gozétotide (0,5 µg/kg ; basée sur un adulte pesant 50 kg) et de la DSENO du gozétotide chez le rat de 86 µg/kg, une marge de sécurité de 28 fois a été obtenue en fonction de la surface corporelle.

Aucune étude de mutagénicité et de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution injectable

D-Mannose

Solvant

Eau pour préparations injectables
Acétate de sodium anhydre
Acide chlorhydrique

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

Trousse : 2 ans.

Après radiomarquage : 2 heures. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C ; ne pas congeler la solution après radiomarquage.

D'un point de vue microbiologique, une fois reconstitué et radiomarké, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et radiomarquage, voir rubrique 6.3.

La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être conforme à la réglementation nationale sur les matières radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Illuccix se présente sous la forme d'une trousse pour la préparation d'une solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide.

Pour une utilisation avec le générateur Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), la boîte contient :

- Un flacon de poudre pour solution injectable : le flacon contient 25 microgrammes de gozétotide.
- Un flacon de solvant contenant 2,5 ml de tampon acétate.
- Un flacon vide, stérile, scellé sous vide.
- Étiquette pour le blindage du produit radiomarké.

Pour une utilisation avec le générateur IRE ELiT Galli Ad germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), la boîte contient :

- Un flacon de poudre pour solution injectable : le flacon contient 25 microgrammes de gozétotide.
- Un flacon de solvant contenant 6,4 ml de tampon acétate.
- Un flacon vide, stérile, scellé sous vide.
- Étiquette pour le blindage du produit radiomarké.

Chaque flacon est un flacon en verre de 10 ml de type I fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par un opercule de couleur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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/ou aux autorisations appropriées de l'autorité officielle compétente.

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.

Le contenu des flacons est destiné uniquement à la préparation de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide et ne doit pas être administré directement au patient avant réalisation de la procédure de préparation (voir rubrique 12).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Le contenu de la trousse avant reconstitution et radiomarquage n'est pas radioactif. Cependant, après l'ajout de chlorure de gallium (^{68}Ga) Ph. Eur., les mesures de protection appropriées de la préparation finale doivent être maintenues.

Après reconstitution et radiomarquage, Illuccix contient une solution stérile pour injection de gallium (^{68}Ga) gozétotide à une activité maximale de 1 315 MBq. La solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide contient également de l'acide chlorhydrique dérivé de la solution de chlorure de gallium-68.

Le gallium (^{68}Ga) gozétotide est une solution stérile, limpide, incolore pour administration intraveineuse, pratiquement exempt de particules visibles et dont le pH est compris entre 4,0 et 5,0.

Des précautions appropriées d'asepsie doivent être prises lors du prélèvement et de l'administration de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide.

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 efficace contre les rayonnements est obligatoire.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité des flacons est compromise, il ne faut pas les utiliser.

L'administration de produits radiopharmaceutiques crée des risques pour d'autres personnes en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des précautions en matière de protection contre les rayonnements doivent donc être prises conformément aux réglementations nationales.

Pour obtenir des instructions concernant la reconstitution et le radiomarquage du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TELIX INNOVATIONS S.A.
Rue de Hermée, 255
4040 Herstal
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE664536

Luxembourg : 2025030068

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

Date de première autorisation : **Belgique :** 17/06/2025, **Luxembourg :** 01/03/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2026

11. DOSIMÉTRIE

Le gallium-68 est produit avec un générateur de germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) et décroît avec une demi-vie de 68 min pour donner du zinc-68 stable. Le gallium-68 décroît comme suit :

- 89 % par émission de positons d'une énergie moyenne de 836 keV, suivie d'un rayonnement d'annihilation photonique de 511 keV (178 %),
- 10 % par capture d'électrons orbitaux (rayons X ou émissions Auger),
- 3 % par 13 transitions gamma de 5 niveaux d'excitation.

Les doses de rayonnement estimées absorbées par les organes et les tissus de patients adultes après administration intraveineuse d'un bolus de solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide, analysées dans une étude de phase I, sont présentées dans le Tableau 4. Le logiciel OLINDA-EXM a été utilisé pour calculer les doses absorbées par les organes selon la méthodologie du Comité MIRD (Medical Internal Radiation Dose) et la dose efficace selon la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique (International Commission on Radiological Protection, ICRP).

Les reins étaient les organes recevant la dose absorbée la plus élevée. Les autres organes recevant une dose plus élevée étaient la vessie, l'intestin grêle et les glandes salivaires.

Tableau 4 : Estimation de la dose moyenne de rayonnement absorbée par activité d'injection dans certains organes et tissus d'adultes après une dose de gallium (^{68}Ga) gozétotide

Organe/tissu d'un adulte	Dose moyenne estimée de rayonnement absorbée par activité d'injection (mGy/MBq)
Surrénales	0,012
Cerveau	0,001
Seins	0,006
Vésicule biliaire	0,012
Cœur	0,013
Reins	0,456
Foie	0,022
Côlon descendant	0,010
Poumons	0,008
Muscle	0,008
Cellules ostéogéniques	0,013
Pancréas	0,011

Moelle rouge	0,012
Glandes salivaires	0,096
Peau	0,006
Intestin grêle	0,057
Rate	0,037
Estomac	0,009
Testicules	0,007
Thymus	0,007
Thyroïde	0,007
Corps entier	0,011
Côlon ascendant	0,013
Vessie	0,112
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0162

La dose efficace résultant de l'administration d'une dose de 2,2 MBq par kilogramme de poids corporel est d'environ 3 mSv (Fendler et al., 2017).

Pour une activité administrée de 185 MBq, la dose de radiation typique pour les organes cibles est de 84, 21, 18 et 11 mGy pour les reins, la vessie, les glandes salivaires et l'intestin grêle, respectivement.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Étape 1 : reconstitution et radiomarquage

Illuccix permet la préparation directe d'une solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide avec l'éluat de l'un des générateurs suivants (voir ci-dessous les instructions spécifiques à utiliser pour chaque générateur) :

- Générateur Eckert & Ziegler GalliaPharm de germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)
- Générateur IRE-ELiT Galli Ad de germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)

L'éluat de la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) du générateur est conforme aux exigences de la monographie 2464 de la Ph. Eur., chlorure de gallium (^{68}Ga) solution pour radiomarquage. Suivre également le mode d'emploi fourni par le fabricant du générateur de germanium-68/gallium-68.

La solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide doit être préparée en suivant la procédure aseptique suivante :

- Utiliser un blindage approprié pour réduire l'exposition aux rayonnements.
- Porter des gants imperméables en permanence pendant la préparation et le contrôle qualité du gallium (^{68}Ga) gozétotide.
- Coller l'étiquette du produit radiomarké sur le blindage.
- Enlever la capsule du flacon de poudre (gozétotide), du flacon de solvant (tampon d'acétate) et du flacon vide, essuyer le dessus de chaque flacon avec de l'alcool pour désinfecter la surface, puis laisser sécher les septums.
- Utiliser uniquement des seringues en plastique pour la préparation et l'administration. Ne pas utiliser de seringues munies de pistons en caoutchouc.

Reconstitution et radiomarquage avec le générateur Eckert & Ziegler GalliaPharm

Reconstitution du flacon de poudre

1. Introduire une seringue stérile de 10 ml munie d'une aiguille dans le flacon de solvant et prélever les 2,5 ml de tampon acétate contenu dans le flacon.
2. Injecter le contenu de la seringue de 10 ml dans le flacon de poudre.
3. Agiter doucement le flacon de poudre pour s'assurer que le produit est complètement dissous.

Élution du générateur et recueil du chlorure de gallium (^{68}Ga)

1. Préparer une seringue contenant 5 ml d'HCl ultrapure 0,1 M stérile fournie avec le générateur GalliaPharm pour élution.
2. Percer le septum du flacon vide avec une aiguille stérile raccordée à un filtre à évent stérile de 0,2 micron afin de maintenir une pression atmosphérique à l'intérieur du flacon durant la procédure de reconstitution.
3. Connecter l'embout Luer mâle de la ligne de sortie du générateur GalliaPharm à une aiguille stérile.
4. Connecter le flacon vide directement à la ligne de sortie du générateur GalliaPharm en poussant l'aiguille à travers le septum en caoutchouc et placer le flacon dans un récipient blindé contre les rayonnements.
5. Éluer le générateur directement dans le flacon vide conformément au mode d'emploi du générateur GalliaPharm. Effectuer l'élution manuellement ou à l'aide d'une pompe. Prélever 5 ml d'éluat.
6. À la fin de l'élution, déconnecter le générateur du flacon vide en retirant l'aiguille du septum en caoutchouc.

Radiomarquage

1. Insérer une seringue stérile de 10 ml munie d'une aiguille dans le flacon de poudre contenant le gozétotide dissous et prélever le contenu du flacon.
2. Transférer le contenu de la seringue de 10 ml dans le flacon vide contenant le chlorure de gallium (^{68}Ga).
3. Attendre 5 minutes que le radiomarquage ait lieu à température ambiante.

À la fin de l'étape de radiomarquage, le flacon contient 7,5 ml de gallium (^{68}Ga) gozétotide.

Passer ensuite à l'étape 2.

Reconstitution et radiomarquage avec le générateur IRE ELiT Galli Ad

Reconstitution du flacon de poudre

1. Introduire une seringue stérile de 10 ml munie d'une aiguille dans le flacon de solvant et prélever les 6,4 ml de tampon acétate contenu dans le flacon.
2. Injecter le contenu de la seringue de 10 ml dans le flacon de poudre.
3. Agiter doucement le flacon de poudre pour s'assurer que le produit est complètement dissous.

Élution du générateur et recueil du chlorure de gallium (^{68}Ga)

1. Connecter l'embout Luer mâle de la ligne de sortie du générateur Galli Ad à une aiguille stérile.
2. Éluer le générateur directement dans le flacon vide conformément au mode d'emploi du générateur Galli Ad. Prélever 1,1 ml d'éluat.
3. À la fin de l'élution, déconnecter le générateur du flacon vide en retirant l'aiguille du septum en caoutchouc.

Radiomarquage

1. Insérer une seringue stérile de 10 ml munie d'une aiguille dans le flacon de poudre contenant le gozétotide dissous et prélever le contenu du flacon.
2. Transférer le contenu de la seringue de 10 ml dans le flacon vide contenant le chlorure de gallium (^{68}Ga).
3. Attendre 5 minutes que le radiomarquage ait lieu à température ambiante.

À la fin de l'étape de radiomarquage, le flacon contient 7,5 ml de gallium (^{68}Ga) gozétotide.

Passer ensuite à l'étape 2.

Étape 2 : Après radiomarquage

1. Après 5 minutes de radiomarquage, doser la concentration de radioactivité totale dans le flacon contenant la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide en utilisant un dosimètre et noter le résultat.
2. Procéder aux contrôles qualité en suivant les méthodes recommandées afin de vérifier la conformité aux spécifications (voir étape 3).
3. Conserver le flacon d'Iluccix contenant la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide en position verticale dans un pot plombé à température ambiante jusqu'à utilisation.

Étape 3 : Spécifications et contrôle qualité

Procéder aux contrôles qualité derrière un panneau de verre plombé à des fins de radioprotection. La solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide ne doit être utilisée que si les critères d'acceptation présentés dans le Tableau 5 sont remplis.

Tableau 5 : Spécifications de la solution injectable de Gallium (^{68}Ga) gozétotide

Test	Méthode analytique	Critères d'acceptation
Aspect	Inspection visuelle	Solution limpide, incolore, pratiquement exempte de particules visibles
pH	Bandelettes indicatrices de pH ou pH-mètre	4,0 à 5,0
Pureté radiochimique Espèces libres et colloïdales de gallium-68	Chromatographie instantanée sur couche mince (CICM, voir détails ci-dessous)	$\leq 3 \%$

Déterminer l'efficacité du marquage de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide en réalisant une chromatographie instantanée sur couche mince (CICM).

Réaliser la CICM en utilisant des bandelettes CICM recouvertes de gel de silice et de l'acétate d'ammonium 1 M: méthanol (1/1, V/V) comme phase mobile.

Méthode CICM :

1. Développer immédiatement la bandelette CICM recouverte de gel de silice sur les 2/3 de la plaque.
2. Mesure :
 - a. Technique de coupe :

Mesurer chaque pièce avec le scanner radiométrique.
Calculer la quantité (en pourcentage) d'espèces libres et colloïdales de gallium-68 dans la solution à l'aide de la formule :
 - b. Technique de scannage :

Scanner la bande CICM recouverte de gel de silice avec un scanner radiométrique CICM.
Calculer l'efficacité du marquage par intégration des pics sur le chromatogramme.

Les spécifications du facteur de rétention (R_f) sont les suivantes :

- Espèces libres et colloïdales de gallium-68, $R_f = 0$ à 0,2 ;
- Gallium (^{68}Ga) gozétotide, $R_f = 0,8$ à 1,0.

Étape 4 : Administration

- Une technique aseptique et une protection contre les rayonnements doivent être utilisées lors du prélèvement et de l'administration de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide.
- Avant utilisation, procéder à l'inspection visuelle de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide préparée derrière un panneau de verre plombé à des fins de radioprotection. Utiliser uniquement les solutions limpides, incolores et pratiquement exemptes de particules visibles.
- En utilisant une seringue unidose équipée d'une aiguille stérile et d'un bouclier de protection, prélever de manière aseptique la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide préparée pour l'injection avant administration.
- La radioactivité totale contenue dans la seringue doit être vérifiée à l'aide d'un dosimètre immédiatement avant et après administration de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) gozétotide au patient. Le dosimètre doit être étalonné et être conforme aux normes internationales.
- Les déchets radioactifs doivent être éliminés conformément aux réglementations nationales en vigueur.