

RESUME FRANCAIS

TITRE	Etude de Phase IIb en ouvert, mono-bras, du retraitement par [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : ReaLuP				
TITRE COMPREHENSIBLE PAR PERSONNES PROFANES	Etude sur le retraitement par le médicament radio pharmaceutique [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration				
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02				
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Denis MAILLET Service d’Oncologie Médicale Centre Hospitalier LYON SUD Hospices Civils de Lyon ✉ : denis.maillet@chu-lyon.fr ☎ : 04 78 86 43 85				
VERSION DU PROTOCOLE	3 du 02/10/2025				
N° EUCT	2024-512043-22-00				
MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX ET AUXILIAIRES	1. Liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires				
	Nom commercial du produit	Nom du produit (DCI)	Expérimental (E) /Auxiliaire (A)	AMM (oui/non)	Utilisation conforme AMM (oui/non)
	Pluvicto	Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan	E	OUI	OUI*
	Locametz	Gallium (68Ga) gozetotide	A	OUI	OUI
	* dans l’étude ReaLuP, le PLUVICTO est utilisé selon l’autorisation de mise sur le marché concernant la population cible et l’indication : « Pluvicto en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d’un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l’antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane ». Cependant dans ReaLuP nous étudions, pour la première fois dans un essai clinique prospectif, le retraitement par [177Lu]Lu-PSMA-617 de patients atteints de cancer de la prostate métastatique qui ont été précédemment traités par une première séquence de [177Lu]Lu-PSMA sans preuve de progression au cours de ce premier cycle de traitement.				

	2. Description et justification pour chacun PLUVICTO : Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique. Dosage : 7.4 GBq ($\pm 10\%$), une injection toutes les 6 semaines Voie d'administration : voie intraveineuse Durée de traitement : 4 à 6 cycles (24 à 36 semaines) LOCAMETZ : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostic. Dosage : 1,8-2,2 MBq/kg, avec une dose minimale de 111 MBq et une dose maximale de 259 MBq Voie d'administration : voie intraveineuse Durée de traitement : l'examen radiologique sera réalisé une seule fois, entre -28 et -6 jours avant le début du traitement par [^{177}Lu]Lu-PSMA
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Le cancer de la prostate est la troisième cause de décès chez les hommes aux Etats Unis et en Europe. Le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (mCRPC) a considérablement changé ces dernières années depuis l'émergence des inhibiteurs de la signalisation des récepteurs aux androgènes (ARSI), tels que l'abiraterone ou l'enzalutamide, des inhibiteurs de PARP tels que l'olaparib chez les patients dans lesquels le gène de réparation par recombinaison homologue (HRR) est muté, et plus récemment du [^{177}Lu]Lu-PSMA [1,2]. La plupart des cancers de la prostate expriment à leur surface l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), avec une expression plus importante dans les cancers de haut grade résistants à la castration [3]. Le PSMA représente donc une excellente cible à visée diagnostique et thérapeutique pour le cancer de la prostate. Le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 est un radioligand ayant une forte affinité pour la PSMA, permettant une irradiation ciblée des métastases du cancer de la prostate. L'activité du ^{177}Lu-PSMA-617 en monothérapie a été démontrée dans une étude prospective australienne de phase II menée par Hofman et al., avec une réponse du PSA de 50 % chez 57 % des 30 patients atteints de cancer de la prostate métastatique [4]. Ces premiers résultats ont été confirmés dans l'étude randomisée de phase III VISION évaluant le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en comparaison au traitement standard chez des patients atteints de mCRPC précédemment traités par au moins un ARSI et un ou deux lignes de taxanes et qui présentaient des PET/SCAN PSMA-11 marqués au gallium-68 (^{68}Ga) positifs. Dans l'étude VISION, le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 a prolongé de manière significative la survie sans progression radiologique (rPFS) (médiane, 8,7 vs 3,4 mois ; HR=0,40 ; $p < 0,001$) et la survie globale (OS) (médiane, 15,3 vs 11,3 mois ; HR=0,62 ; $p < 0,001$) avec une réponse du PSA ≥ 50 % chez 66 % des patients inclus [5]. De plus, le profil de toxicité du [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 était acceptable dans cette population fortement traitée auparavant (78,6 % des patients inclus avaient au moins trois traitements systémiques antérieurs). Depuis les résultats de l'étude VISION, le [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 est en cours d'évaluation dans des lignes de traitement plus précoces, seul ou en combinaison, mais aucune étude prospective n'a évalué le retraitement par le [^{177}Lu]Lu-PSMA-

	617 chez des patients atteints de mCRPC ayant déjà répondu au traitement. Cependant, les résultats préliminaires de la cohorte élargie de l'étude australienne de phase II de Hofman et al. ont montré une efficacité prometteuse dans ce contexte avec une réponse du PSA ≥ 50 % chez 73 % des 15 patients qui avaient rechuté après la fin du traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et qui continuaient à maintenir l'expression du PSMA [6]. Cependant, les réponses obtenues après un nouveau traitement au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ont été moins durables, mais les effets indésirables du traitement ont été similaires à ceux du traitement initial. L'étude ReaLuP (Retraitement avec le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique) est une étude de phase IIb ouverte, mono-bras, non randomisée, évaluant un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique en progression, et qui ont été précédemment traités par une première séquence de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA sans preuve de progression au cours de ce premier cycle de traitement.
OBJECTIFS	• Objectif principal : Évaluer l'efficacité d'un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sur la survie sans progression radiologique à 24 semaines (rPFS) chez des patients atteints de mCRPC, qui ont déjà reçu un ARSI et une première séquence de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, qui n'ont pas progressé au cours de ce premier traitement, et qui ont progressé au moins 120 jours après la fin de la première séquence de LuPSMA. • Objectif(s) secondaire(s) : <u>EFFICACITE :</u> Evaluer l'efficacité d'un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 par rapport aux critères suivants : 1. Survie sans progression radiologique (rPFS, r Progression Free Survival) selon les critères RECIST v1.1 ou PCGW3 (Prostate Cancer Working Group 3) 2. Survie globale évaluée à court terme (jusqu'à la fin du suivi actif) et à long terme (jusqu'à la fin de l'étude, c'est-à-dire deux ans après la fin du dernier suivi actif) 3. Réponse RECIST mesurée selon les critères RECIST v1.1 sur les critères suivants : - taux de réponse objective (ORR, Objective Response Ratio) - durée de la réponse (DOR, pour Duration of Response) - taux de contrôle de la maladie (DCR, Disease Control Rate) 4. Survie sans progression radiologique, clinique, biologique 5. Réponse biologique mesurée par les taux de PSA 6. Délai de progression du PSA <u>SECURITE :</u> Evaluer la sécurité et la tolérance du retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 <u>QUALITE de VIE :</u>

	Estimer la qualité de vie des patients traités par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, à travers l'évaluation de la douleur, le suivi des événements squelettiques symptomatiques, et les réponses aux questionnaires de qualité de vie. OBJECTIF EXPLORATOIRE : Évaluer l'efficacité d'un retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sur la survie sans progression radiologique à 24 semaines (rPFS) dans deux sous-groupes de patients suivants: patients chez lesquels les deux TEP (TEP au¹⁸F-FDG et TEP au [⁶⁸Ga]-PSMA) montrent un résultat concordant en terme de nombre et localisations positives, par rapport à ceux ayant des résultats discordants.
CRITERES DE JUGEMENT	• Critère principal : Pourcentage de patients avec rPFS (selon les critères RECIST 1.1 ou PCGW3) à 24 semaines après l'initiation du traitement, déterminé par scintigraphie osseuse et TDM • Critère(s) secondaire(s) : <u>Les critères d'EFFICACITE seront évalués jusqu'à la fin du suivi actif :</u> 1. Progression radiologique (rPFS) définie comme le temps entre le premier cycle du retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et la progression radiologique selon les critères définis par le PCGW3, ou le décès 2. Survie globale définie comme le temps entre le premier cycle du retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et le décès 3. Réponse RECIST v1.1 par rapport aux critères suivants : - Taux de réponse objective (ORR) (réponse complète + réponse partielle) selon RECIST v1.1 dans les tissus mous, les ganglions et les lésions viscérales. - La durée de la réponse sera mesurée chez les patients en réponse complète ou partielle, entre la date de la réponse et la date de la progression selon RECIST, ou le décès - Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète + réponse partielle + maladie stable) sera mesurée selon RECIST v1.1 dans les tissus mous, les ganglions et les lésions viscérales. 4. La survie sans progression est définie comme le délai entre la date du premier cycle de retraitement au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et la date du premier signe de progression radiographique, clinique, ou progression du PSA ou décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. - La progression radiographique est définie comme la date de progression radiographique de la maladie selon les critères du PCWG3. - Une preuve non équivoque de progression clinique est définie par : • Une augmentation marquée de la douleur liée au cancer qui, selon l'investigateur, nécessite un changement de traitement par une chimiothérapie. • Nécessité immédiate d'initier une nouvelle ligne de traitement anticancéreux, ou de réaliser une intervention chirurgicale ou radiologique pour des complications dues à la progression de la maladie, même en l'absence de progression radiologique.

	• Détérioration marquée de l'état de performance ECOG à un niveau ≥ 3 et/ou, détérioration de l'ECOG qui indique selon l'investigateur une progression clinique. • Selon l'investigateur, arrêt du traitement dans le meilleur intérêt du patient, en raison d'une progression clinique. - La progression du PSA est définie comme la date à laquelle une augmentation ≥ 25 % du PSA et une augmentation absolue de 2 ng/ml ou plus par rapport au nadir sont documentées et confirmées par une deuxième valeur consécutive obtenue après 3 semaines ou plus. Les augmentations du taux de PSA au cours des 12 premières semaines ne seront pas prises en compte en l'absence d'autres preuves de la progression de la maladie, selon les critères PCWG3. En l'absence d'une diminution par rapport à la valeur initiale, la progression du PSA est définie comme une augmentation de 25 % par rapport à la valeur initiale ainsi qu'une augmentation en valeur absolue de 2 ng/ml ou plus après 12 semaines de traitement. 5. Critères de réponse biologique : Proportion de participants présentant une réponse du PSA définie une diminution du PSA de ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale, confirmée par une seconde mesure du PSA à ≥ 4 semaines. 6. Délai de progression du PSA défini comme la date entre le premier cycle de retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 et une augmentation ≥ 25 % du PSA et une augmentation absolue de 2 ng/mL ou plus par rapport au nadir, confirmée par une deuxième valeur consécutive obtenue 3 semaines plus tard ou plus. Les augmentations du taux de PSA au cours des 12 premières semaines seront ignorées en l'absence d'autres preuves de la progression de la maladie, selon les critères PCWG3 Guidance. En l'absence de diminution par rapport à la valeur initiale, la progression du PSA est définie comme une augmentation de 25 % par rapport à la valeur initiale ainsi qu'une augmentation en valeur absolue de 2 ng/ml ou plus après 12 semaines de traitement. <u>Survie à long terme</u>, évaluée jusqu'à la fin de l'étude (c'est-à-dire deux ans après la fin du dernier suivi actif) <u>SECURITE :</u> 1. Pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables de tout grade et des effets indésirables graves 2. Pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables graves pendant la période de suivi actif 3. Pourcentage de patients interrompu le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 4. Pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 à cause d'un effet indésirable ou décès 5. Nombre et grade des effets indésirable liés au [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ou aux procédures spécifiques à l'étude <u>QUALITE de VIE :</u> 1. Douleur évaluée selon le questionnaire BPI-SF
--	---

	2. Délai jusqu'à l'apparition d'un Evènement Squelettiques Symptomatique (SSE) ; et survie sans SSE définie comme le délai entre la date du premier retraitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 et la date d'une première nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, ou d'une compression de la moelle épinière, ou d'une intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur, ou de la nécessité d'une radiothérapie pour soulager la douleur osseuse, selon ce qui survient en premier. 3. Les aspects de la qualité de vie seront rapportés à l'aide du questionnaire « Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate [FACT-P] » qui sera proposé aux patients au début de l'étude et 24 semaines après le début du traitement. <u>ANALYSES EN SOUS-GROUPES :</u> - Évaluer la survie sans progression radiologique (rPFS) à 24 semaines dans les deux sous-groupes de patients suivants: ○ Patients ayant obtenu des résultats concordants à la TEP au ¹⁸F-FDG et à la TEP au [⁶⁸Ga]-PSMA vs ○ patients ayant obtenu des résultats discordants à ces examens lors du dépistage : lésions positives à la TEP au ¹⁸F-FDG sans captation à la TEP [⁶⁸Ga]-PSMA.
METHODOLOGIE / TYPE D'ESSAI	Etude multicentrique prospective de phase II mono-bras non randomisée
MESURES POUR MINIMISER LES BIAIS ET LES FACTEURS DE CONFUSION	Le traitement sera en ouvert. La lecture des TEP [⁶⁸ Ga]-PSMA de baseline, ainsi que l'évaluation de la réponse radiologique par TDM et scintigraphie osseuse seront effectuées par un médecin expert en médecine nucléaire ou un radiologue référent désigné dans chaque centre investigateur.
POPULATION CIBLE	Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, en progression après au moins 120 jours après la fin de la première séquence de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA et n'ayant pas progressé pendant cette première séquence de traitement par [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617. Le patient doit également avoir été précédemment traité par ARSI et doit présenter des lésions PSMA positives au TEP ⁶⁸ Ga-PSMA-11.
CRITERES D'INCLUSION	1. Homme âgé de ≥ 18 ans 2. ECOG ≤ 2 dans les 7 jours avant le début du traitement 3. Adénocarcinome de la prostate prouvé histologiquement <i>Les patients avec un adénocarcinome à petites cellules sont incluables</i> 4. Maladie métastatique prouvée, avec au moins une lésion identifiable à la scintigraphie osseuse, ou au scanner TAP ou à l'IRM. Les patients n'ayant pas de métastases osseuses doivent présenter des lésions mesurables dans des ganglions lymphatiques extra-pelviens ou dans les tissus mous selon les critères RECIST 1.1

	5. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, en progression malgré un traitement de déprivation androgénique en cours, avec un niveau de testostérone < 50ng/dl (1.7nM) dans les 3 mois avant la signature du consentement éclairé. <i>La progression est définie par:</i> <i>a. progression du PSA mesuré localement, définie par au moins 2 augmentation consécutives du PSA dans un intervalle ≥ 1 semaine entre 2 mesures avec un PSA au screening ≥ 1 ng/mL</i> <i>b. progression radiologique dans l'os, selon les critères PCWG3 et définie comme l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions osseuses visibles à la scintigraphie osseuse, avec ou sans progression du PSA.</i> <i>c. progression radiographique dans les ganglions lymphatiques extra-pelviens ou dans les lésions métastatiques extra-osseuses mesurables selon les critères RECIST 1.1</i> 6. Lésions métastatiques [^{68}Ga]-PSMA positives, et absence de lésions négatives au PSMA <i>La présence de lésions positives au PSMA est définie comme une captation de [^{68}Ga]-PSMA-11 supérieure à celle du parenchyme hépatique et ceci dans une ou plusieurs lésions de toute taille et quel que soit l'organe atteint. La présence de lésions PSMA négatives est définie comme une captation de [^{68}Ga]-PSMA-11 égale ou inférieure à celle du parenchyme hépatique dans tout ganglion lymphatique d'au moins 2.5 cm de petit axe, dans toute lésion métastatique d'au moins 1 cm de petit axe d'un organe solide, ou dans toute lésion osseuse métastatique d'au moins 1 cm de petit axe. Les patients présentant au moins une lésion métastatique [^{68}Ga]-PSMA-11 négative répondant à ces critères ne sont pas éligibles</i> 7. Les patients doivent avoir été prétraités par au moins 4 cycles consécutifs de [^{177}Lu]Lu-PSMA sans évidence de progression (radiologique, clinique ou progression du PSA) pendant toute la durée cette première séquence de [^{177}Lu]Lu-PSMA. 8. Les patients doivent avoir été traités par au moins une HormonoThérapie de Nouvelle Génération- (HTNG dont enzalutamide, apalutamide, abiraterone ou darolutamide), débuté au stade de mCSPC, ou nmCRPC, ou mCRPC. <i>Un traitement par HTNG peut être administré de manière concomitante au retraitement par [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 dans les cas où le patient n'ait pas déjà reçu la même HTNG dans le passé, et que ce nouveau traitement par HTNG soit initié au moins 15 jours et moins que 2 mois avant la première administration de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Dans ce cas, le traitement par HTNG n'est pas considéré comme traitement antérieur.</i> 9. Le patient doit avoir été prétraité par au moins une ligne de chimiothérapie à base de taxanes (docetaxel ou cabazitaxel) <i>Le nombre antérieur de lignes de chimiothérapie à base de taxane n'est pas limité ; les patients peuvent avoir reçu une chimiothérapie à base de taxane avant et après la première séquence de [^{177}Lu]Lu-PSMA.</i> 10. Le patient doit avoir progressé au moins 120 jours après la dernière injection de la première séquence de [^{177}Lu]Lu-PSMA. <i>Le patients en progression radiologique ou clinique pendant les premiers 120 jours après le dernier cycle de cette première séquence de traitement par [^{177}Lu]Lu-PSMA ne sont pas éligibles.</i>
--	---

	<i>La progression du PSA est définie par une augmentation ≥ 25 % du PSA et une augmentation absolue de 2 ng/mL ou plus par rapport au NADIR et confirmée par une deuxième valeur consécutive mesurée 3 semaines après ou plus tard</i> <i>Les patients traités par chimiothérapie, ARSI ou inhibiteurs de PARP entre la première séquence de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA et le screening sont éligibles</i> 11. Le patient doit s'abstenir de tout rapport hétérosexuel ou accepter d'utiliser un moyen de contraception, sauf en cas d'azoospermie confirmée (vasectomie ou cause médicale secondaire), jusqu'à 98 jours (14 semaines) après la fin du traitement. 12. Paramètres biologiques adéquats pour participer à l'étude: • Hématologiques : numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 10 g/dL • Hépatiques : bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN ($\leq 3 \times$ LSN sauf les patients avec un syndrome de Gilbert) ; ASAT et/ou ALAT $\leq 3 \times$ LSN • Rénaux : Clearance ≥ 40 ml/min 13. Patient ayant donné son consentement éclairé à la participation à l'étude, avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude 14. Patient capable de respecter le protocole, y compris les visites et examens de suivi 15. Patient affilié à un régime de sécurité sociale Française, ou équivalent
CRITERES DE NON INCLUSION	1. Antécédent d'évènements indésirables graves ou de grade 3/4 selon CTCAE pendant la première séquence de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA 2. Patient ayant reçu plus d'une ligne de traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA 3. Intervalle de moins de 120 jours entre la dernière dose administrée lors du traitement initial par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA et la progression radiologique (selon les critères PCWG3) ou clinique de la maladie. Les patients ayant débuté une nouvelle ligne de traitement dans les 120 jours suivant la première séquence de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA ne sont pas éligibles. 4. Traitement antérieur par dichlorure de radium-223 ou toute autre radionucléide (dont le strontium-153, samarium-153, actinium-225-PSMA...) 5. Transfusion de globules rouges dans les 30 jours avant la première administration de retraitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 6. Présence de métastases cérébrales à l'inclusion dans ReaLuP 7. Hypersensibilité aux substances actives utilisées dans l'étude (Lutetium [¹⁷⁷Lu] vipivotide tetraxetan, ou Gallium[⁶⁸Ga] gozetotide, ou tout autre excipient) 8. Traitement antérieur par radiothérapie externe hémicorporelle 9. Compression de la moelle épinière nouvellement diagnostiquée ou connue, découverte par examen clinique ou IRM, qui n'a pas encore été traitée 10. Autre cancer traités dans les derniers 3 ans (excepté pour les cancers de la peau autre qu'un mélanome ou les cancers de la vessie non infiltrant la musculature de bas grade) 11. Pathologies chroniques associées à une croissance osseuse non-tumorale anormale (i.e. maladie de Paget de l'os)

	12. Participation concomitante à tout autre essai clinique susceptible d'interférer avec la présente étude, selon le jugement de l'investigateur 13. Maladies concomitantes graves (selon le jugement de l'investigateur) y compris, mais sans s'y limiter, une infection non contrôlée, une hépatite B ou C active connue, ou d'autres comorbidités significatives qui, de l'avis de l'investigateur, entraveraient la participation à l'étude. 14. Maladie cardiaque active cliniquement significativement 15. Antécédents de maladie somatique ou psychiatrique susceptible d'interférer avec les objectifs et évaluations de l'étude 16. Patient sous tutelle ou curatelle
CRITERES DE D'ARRET DE TRAITEMENT, DE SORTIE D'ETUDE	Critères d'arrêt de traitement : - Progression radiologique de la maladie selon les critères du PCWG3. Les patients présentant une progression clinique ou biologique ne seront pas dans l'obligation d'interrompre le traitement. L'arrêt définitif du traitement sera laissé à l'appréciation de l'investigateur. - Toxicité inacceptable - Non-respect du protocole par le patient ou retrait de consentement - Violation majeure du protocole - Besoin d'initier un traitement interdit par le protocole - Maladie concomitante ou autre raison nécessitant l'arrêt du traitement - Preuve d'absence de bénéfice clinique pour le patient. - À la discrétion du promoteur ou de l'investigateur Les patients qui interrompent temporairement le traitement en raison d'une toxicité peuvent reprendre le traitement si résolution de l'EI. Les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus de 6 semaines arrêteront définitivement le traitement et entreront dans la période de suivi. Les patients seront suivis jusqu'à la progression ou, alternativement, jusqu'à 9 mois après la dernière dose de traitement. Si un patient arrête le traitement pour une raison autre que la progression radiologique, il entrera dans la période de suivi actif, avec des visites programmées tous les 3 mois, jusqu'à 9 mois après la dernière dose de traitement. Les visites de suivi actifs incluront le recueil des évaluations radiologiques réalisées selon la pratique courante du centre, un examen clinique, le recueil des paramètres biologiques tels que les valeurs de PSA. Les patients qui progressent au cours du suivi actif entreront dans la période de "suivi à long terme". Aucune autre visite ne sera prévue; le statut vital sera recueilli par appel téléphonique tous les trois mois, jusqu'à la fin de l'essai. Remplacements de patients : - Patients inclus dans l'étude et qui n'ont reçu aucune dose du traitement de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617
PROCEDURES	Après signature du consentement éclairé, les visites suivantes sont réalisées :

	<u>À l'inclusion :</u> - Examen clinique complet, ECG, bilan biologique comprenant la NFS, bilan hépatique et rénal, dosage du taux de PSA et de la testostérone. - Recueil des antécédents médicaux et des traitements concomitants. - Evaluation de la douleur et de la qualité de vie par le remplissage des questionnaires BPI-SF et FACT-P. - Evaluations radiologiques : scanner/IRM avec contraste et scintigraphie osseuse au diphosphonate ^{99m}Tc. Une TEP de référence au [⁶⁸Ga]-PSMA-11 sera également réalisée pour confirmer l'éligibilité. <u>Phase de traitement :</u> <u>Visites programmées :</u> Les visites à l'hôpital seront programmées toutes les 3 semaines, en alternant les visites pour l'administration du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (tous les J1 de chaque cycle) aux visites tous les J21 de chaque cycle pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement administré. Ces visites comprendront un examen clinique complet, un bilan biologique comprenant la NFS, bilan hépatique et rénal et le dosage du taux de PSA Les évaluations de la douleur (questionnaire BPI-SF), de la qualité de vie (questionnaire FACT-P) et des événements squelettiques symptomatiques (SSE) seront réalisées toutes les 6 semaines. Des <u>évaluations radiologiques</u> comprenant un scanner/IRM avec produit de contraste et une scintigraphie osseuse au diphosphonate ^{99m}Tc seront effectuées tous les trois mois, conformément aux pratiques du centre. <u>Évaluation de la sécurité :</u> les événements indésirables seront collectés jusqu'à la visite de safety. Les événements indésirables graves seront collectés pendant toute la durée de l'étude. <u>Durée du traitement de l'étude :</u> Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 est administré toutes les 6 semaines pour un maximum de 6 cycles. A la fin du cycle 4 et avant le jour 1 du cycle 5 (W24), l'investigateur doit déterminer si : - le patient présente des signes de réponse (radiologique, PSA, bénéfice clinique) et - présente des signes de maladie résiduelle au scanner avec contraste/IRM ou à la scintigraphie osseuse réalisés à la semaine 24 et - a montré une bonne tolérance au traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Si le patient répond à tous les critères ci-dessus et accepte de poursuivre le traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, le traitement peut être administré pour deux cycles supplémentaires. Le nombre de cycles de traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 maximum autorisés est de 6. Si le patient ne répond pas à l'un des critères cités ci-dessus ou ne souhaite pas poursuivre le traitement, aucune dose supplémentaire de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ne sera administrée après le cycle 4.
--	--

	Visite de safety : Programmée 6 semaines (+/- 7 jours) après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, elle comprendra un examen clinique complet, un bilan biologique comprenant NFS, bilan hépatique et rénal, dosage du taux de PSA et de la testostérone, un recueil des événements indésirables, des événements squelettiques symptomatiques, et une évaluation de la douleur. Visites de suivi actif : Les visites de suivi actif seront programmées tous les 3 mois à partir la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617et jusqu'à 9 mois après la dernière administration de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, ou alternativement jusqu'à la progression. Ces visites comportent : un examen clinique complet, un bilan biologique comprenant NFS, bilan hépatique et rénal, dosage du taux de PSA, un recueil des événements squelettiques symptomatiques, évaluation de la qualité de vie et de la douleur. Recueil des résultats des évaluations radiologiques selon les critères RECIST ou pCGW3, réalisées dans le cadre du soin (TDM avec contraste / IRM du thorax, de l'abdomen et du bassin et scintigraphie osseuse au diphosphonate ⁹⁹mTc réalisée avec des diphosphonates marqués au technétium-⁹⁹m). Suivi à long terme : La période de suivi à long terme permettra de recueillir des données actualisées sur la survie tous les 6 mois et jusqu'à la fin de l'essai (2 ans après la fin du dernier suivi actif). Ces données sont collectées par téléphone ou par e-mail auprès de chaque investigateur principal ou de son référent dans chaque centre participant. Participation aux études ancillaires (après -recueil d'un accord spécifique sur le formulaire de consentement éclairé): - TEP au ¹⁸F-FDG (cet examen ne doit pas être utilisé pour déterminer l'éligibilité du patient ni pour modifier la prise en charge du patient). - Une prise de sang pour constituer une collection d'échantillons sanguins en vue de recherches ultérieures sur les marqueurs biologiques du cancer de la prostate, tels que l'expression du PSMA sur l'ARN circulant.
RAPPORT BENEFICES/RISQUES	Depuis les résultats de la phase III de l'étude VISION, les avantages du [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA sont bien connus et la toxicité est acceptable. Dans cette étude de retraitement, nous nous attendons également à un traitement bien toléré avec un bénéfice élevé chez ces patients ayant déjà reçu au préalable une séquence de traitement par [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA
NOMBRE DE SUJETS	N= 58
DUREE DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 18 mois Durée du traitement (médicament expérimental) pour chaque sujet : 6 à 9 mois (4 à 6 cycles de traitement) Durée du suivi actif : 9 mois ou jusqu'à progression, selon le premier cas. Durée du suivi à long terme : jusqu'à la fin de l'étude (deux ans après la fin du dernier suivi actif)

	Durée de participation pour chaque sujet (traitement + suivi actif + suivi à long terme): 42 à 60 mois Durée totale de l'étude : jusqu'à 60 mois
LIEU DE LA RECHERCHE	<i>c.f. document « liste des investigateurs »</i>
RETOMBÉES ATTENDUES	Évaluer la faisabilité et l'efficacité du retraitement par [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 afin d'appliquer cette stratégie dans la pratique clinique.
REFERENCES	- Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:134–43. doi:10.6004/JNCCN.2021.0008. - Morris MJ, De Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). J Clin Oncol 2021;39:LBA4–LBA4. doi:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.lba4. - Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology 1998;52:637–40. doi:10.1016/S0090-4295(98)00278-7. - Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Ping Thang S, Akhurst T, et al. [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:825–33. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0. - Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021;385:1091–103. doi:10.1056/NEJMOA2107322. - Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of 177 Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med 2020;61:857–65. doi:10.2967/JNUMED.119.236414.