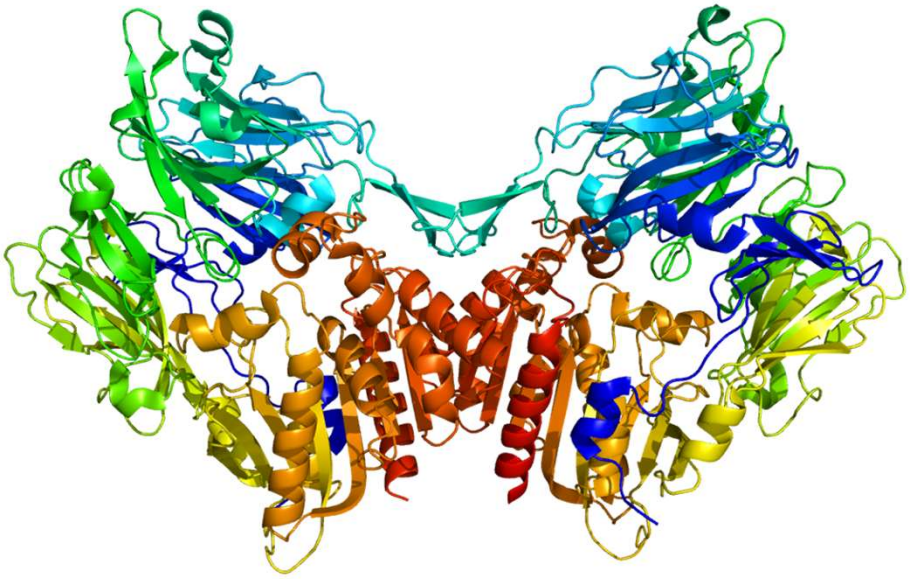
AFTMN
Association Française
des Techniciens en Médecine Nucléaire

CHU BDX
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

TEP au ^{68}Ga-FAPI



Cité du Vin

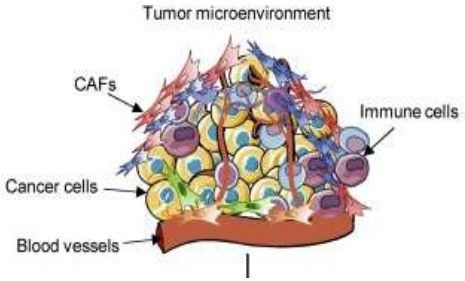
5 juin 2025

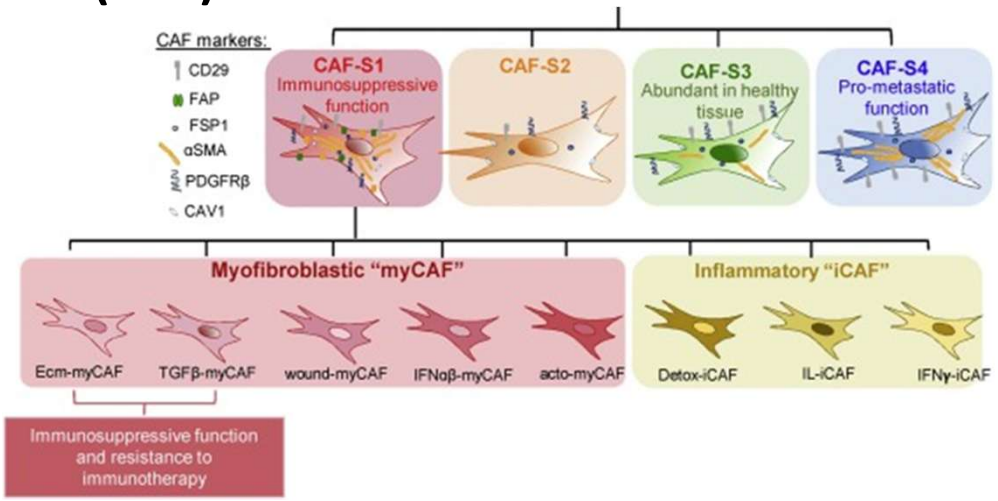
POTTIER Valerie
Radiopharmacien
CHU DE BORDEAUX

- **Fibroblast activation protein (FAP)** : protéine transmembranaire, famille des peptidases
  - Micro-environnement tumoral (MET)

- **Expression sur les cancer-associated fibroblasts (CAF)**

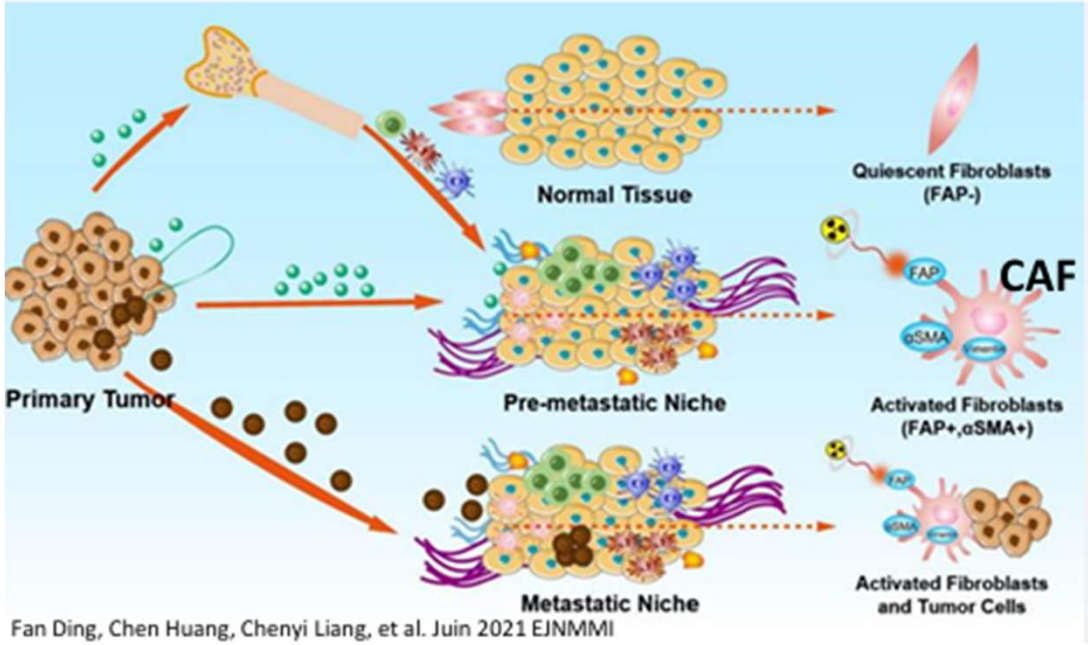
Cellules stromales les
plus abondantes du MET,
rôle dans la progression du cancer



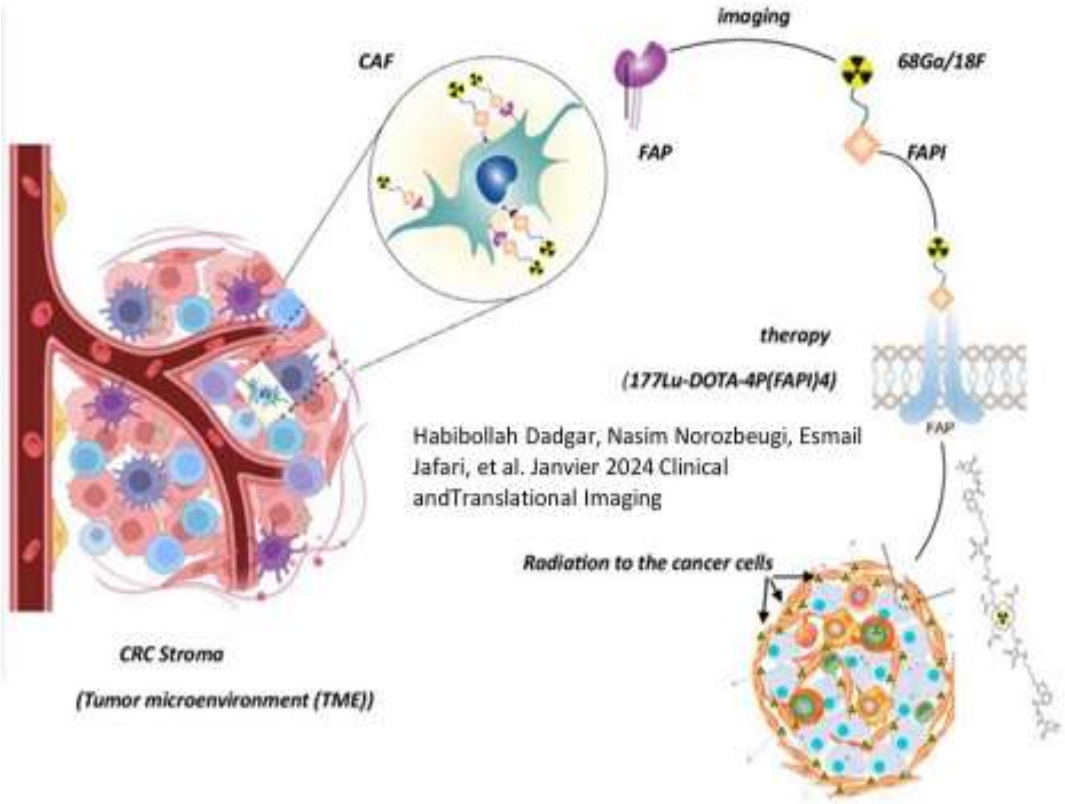


La FAP : rôle clé dans le **remodelage de la matrice extracellulaire**
facilite la progression tumorale, la migration des cellules cancéreuses et la création d'un microenvironnement propice à la croissance
Implication dans les processus inflammatoires et la réparation tissulaire.

- FAPI : Inhibiteur de la protéine d'activation des fibroblastes
  - Traceur TEP à base de quinoléine
  - Résultats précliniques et cliniques prometteurs
  - Chélateur DOTA : Marquage au 68 Ga
  - Démarche theranostique à venir



Fan Ding, Chen Huang, Chenyi Liang, et al. Juin 2021 EJNMMI



Clemens Kratochwil et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. JNM 2019

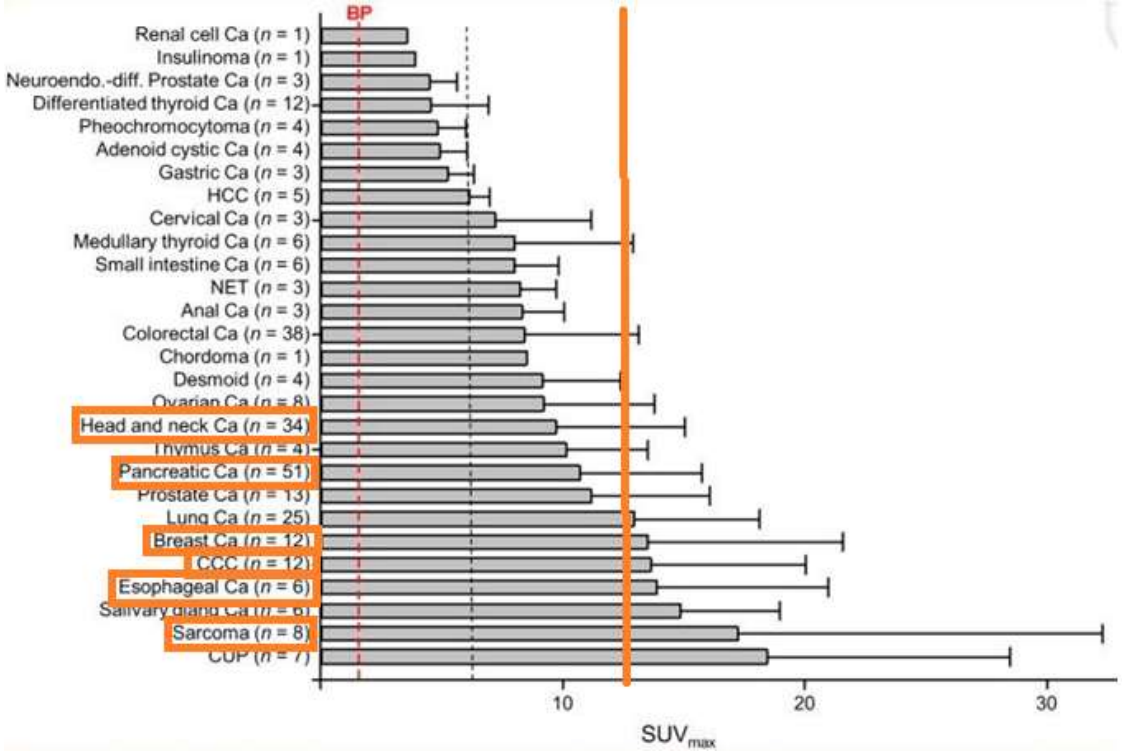


FIGURE 2.
SUVmax of 68Ga-FAPI PET/CT in various tumors
cutoff at SUVs 6 and 12.
Background (Blood pool) SUV 1.4.

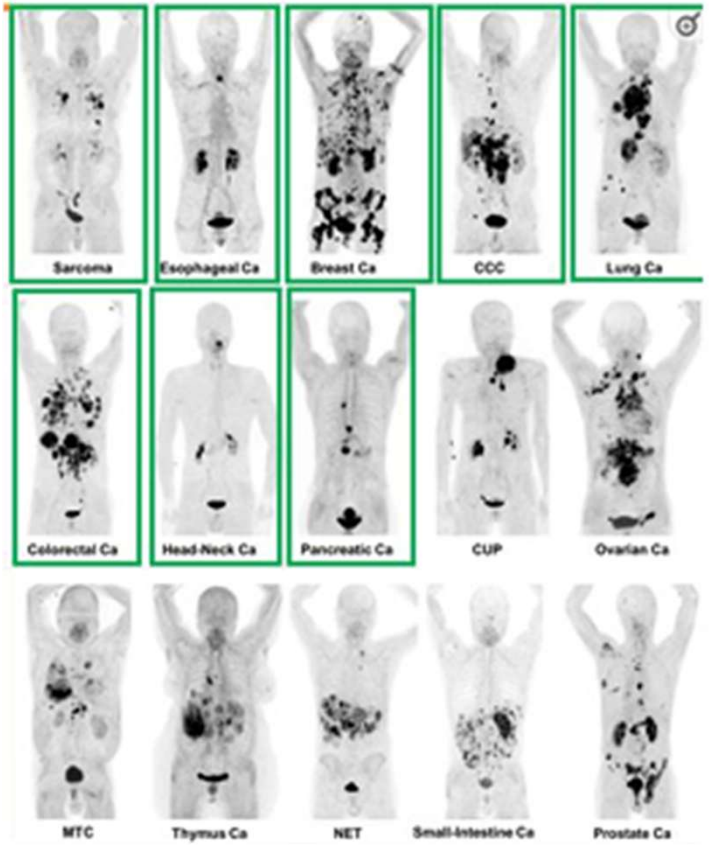


FIGURE 3.
Max-intensity projections of 68Ga-FAPI PET/CT in patients,15 different histologically proven tumors (sorted by uptake in descending order).

- Les différents radiopharmaceutiques CIBLANT les FAP

Europe

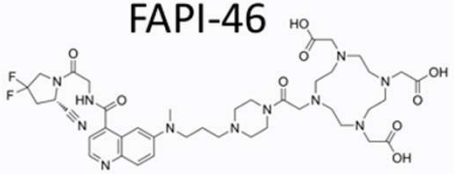
GE HealthCare

SOFIE
From start to clinic

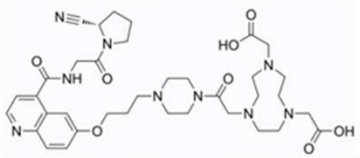
USA

NOVARTIS

FAPI-46



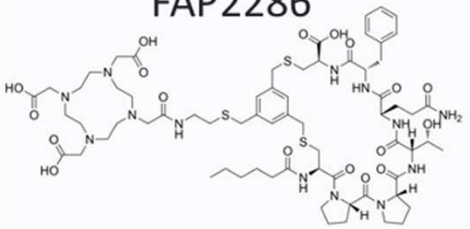
FAPI-74



NOVARTIS

CLOVIS ONCOLOGY

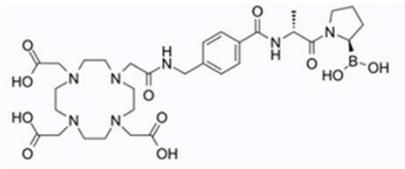
FAP2286



Lilly

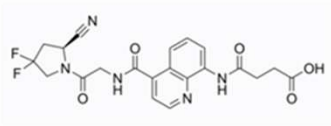
POINT BIOPHARMA

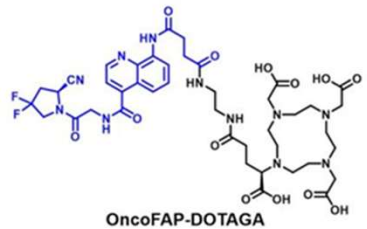
PNT6555



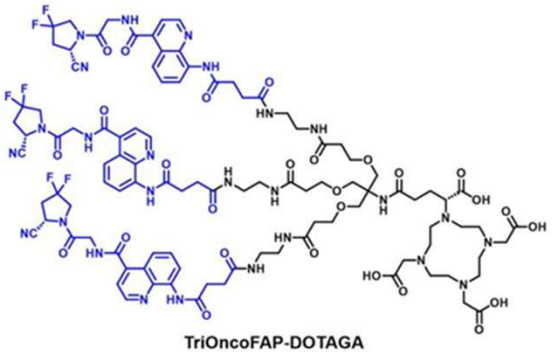
Philogen
innovating targeting

OncoFAP





OncoFAP-DOTAGA



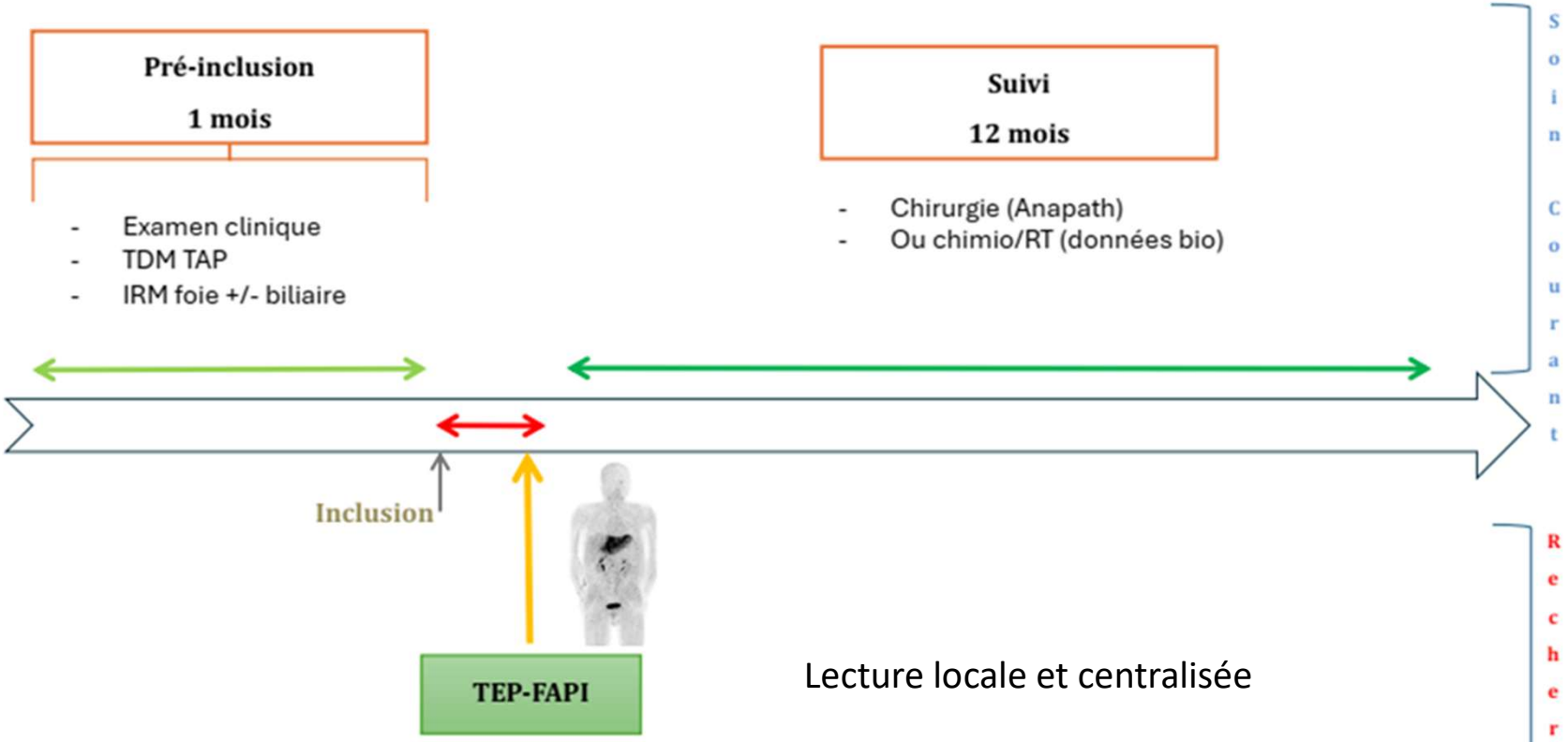
TriOncoFAP-DOTAGA
(OncoFAP-23-DOTAGA)

Pour de la préclinique
précurseur non GMP
disponible sur
MCE®
MedChemExpress

- Apport de la TEP-TDM au [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 dans le bilan d'extension initial des cancers pancréatiques et des voies biliaires éligibles à un traitement curatif - FAPDIG

Promoteur CHU de BORDEAUX
Investigateur Coordonnateur: Dr. Charles Mesguich
120 Patients

FAP-DIG : AdénoK. pancréatique et CholangioK.
Bilan d'extension standard: TDM triphasique + IRM hépatique



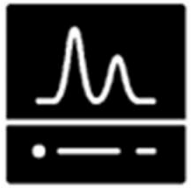
<u>Objectif primaire :</u> évaluer la proportion de patients où changement de stadification TNM avec la TEP-FAPI par rapport au bilan standard de référence

Question biomédicale

Sélection de la cible

Conception de la molécule

Radiomarquage de la molécule



Développement de méthode analytique

Recherche en biologie fondamentale

Protéomique / Génomique

Recherche *in-vitro*

Développement de modèles animaux

Imagerie préclinique

Profil pharmacologique *in vivo - ex vivo*

Passage vers clinique

Méthode de production et de CQ robuste BPP – BPF (GMP)

pH
Pureté chimique
Pureté Radiochimique
Résidus de solvants
Pureté radionucléidique
Endotoxines
Stérilité

Lots de validation

Rédaction DME

Autorisations des organismes

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

asn
AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Rédaction d'un DME

- Fabrication d'un MRP expérimental en PUI

Promoteur d'un EC avec MRP

DME complet
DME 1 : Données pharmaceutiques, chimiques et biologiques (Documents qualités, validation des méthodes d'analyses, validation de lots)
DME 2 : Données non cliniques
DME 3 : Données cliniques
Brochure investigateur

Rédaction en anglais
Dépôt par la DRCI sur une plateforme européenne

Investigateur d'un EC avec MRP

DME 1: Données pharmaceutiques, chimiques et biologiques (Documents qualités, validation des méthodes d'analyses, validation de lots)

Check List informations DME

PARTIE 1 : DONNEES RELATIVES A LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

IDF 1_[^{68}Ga] Ga-FAPI-46_Bordeaux University Hospital_//2024_VF

Substance active (3.2.S)
- ☒Informations générales (3.2.S.1)
  - ☒Nomenclature (3.2.S.1.1)
  - ☒Structure (3.2.S.1.2)
  - ☒Propriétés générales (3.2.S.1.3)
- ☒Fabrication (3.2.S.2)
  - ☒Fabricant(s) (3.2.S.2.1)
  - ☒Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours (3.2.S.2.2)
  - ☒Contrôles des matières (3.2.S.2.3)
  - ☒Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires (3.2.S.2.4)
  - ☒Validation et/ou évaluation de procédé (3.2.S.2.5)
  - ☒Développement du procédé de fabrication (3.2.S.2.6)
- ☒Caractérisation (3.2.S.3)
  - ☒Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques (3.2.S.3.1)
  - ☒Impuretés (3.2.S.3.2)
- ☒Contrôle de la substance active (3.2.S.4)
  - ☒Spécifications (3.2.S.4.1)
  - ☒Procédures analytiques (3.2.S.4.2)
  - ☒Validation de procédures analytiques (3.2.S.4.3)
  - ☒Analyses de lot(s) (3.2.S.4.4)
  - ☒Justification des spécifications (3.2.S.4.5)
- ☒Etalons et substances/préparations de référence (3.2.S.5)
- ☒Système de fermeture du conditionnement (3.2.S.6)
- ☒Stabilité (3.2.S.7)

Produit fini (3.2.P)
- ☒Description et composition du produit fini (3.2.P.1)
- ☒Développement pharmaceutique (3.2.P.2)
  - ☒Constituants du produit fini (3.2.P.2.1)
    - ☒Substance active (3.2.P.2.1.1)
    - ☒Excipients (3.2.P.2.1.2)
  - ☒Formulation (3.2.P.2.2)
    - ☒Développement de la formulation (3.2.P.2.2.1)
    - ☒Surdosages (3.2.P.2.2.2)
    - ☒Propriétés physico-chimiques et biologiques (3.2.P.2.2.3)
  - ☒Description du développement du procédé de fabrication (3.2.P.2.3)
  - ☒Systèmes de fermeture du conditionnement (3.2.P.2.4)
  - ☒Attributs de la qualité microbiologique (3.2.P.2.5)
  - ☒Compatibilité (3.2.P.2.6)
- ☒Fabrication (3.2.P.3)
  - ☒Fabricant(s) (3.2.P.3.1)
  - ☒Composition (3.2.P.3.2)
  - ☒Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations (3.2.P.3.3)
  - ☒Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires (3.2.P.3.4)
  - ☒Validation et/ou évaluation de procédé (3.2.P.3.5)
- ☒Contrôle des excipients (3.2.P.4)
  - ☒Spécifications (3.2.P.4.1)
  - ☒Procédures analytiques (3.2.P.4.2)
  - ☒Validation des procédures analytiques (3.2.P.4.3)
  - ☒Justification des spécifications (3.2.P.4.4)
  - ☒Excipients d'origine animale ou humaine (3.2.P.4.5)
  - ☒Excipients nouveaux (3.2.P.4.6)
- ☐Contrôle du produit fini (3.2.P.5)
  - ☒Spécifications (3.2.P.5.1)
  - ☒Procédures analytiques (3.2.P.5.2)
  - ☒Validation des procédures analytiques (3.2.P.5.3) *(appendix 2)*
  - ☒Analyses de lots (3.2.P.5.4) *(appendix 3)*
  - ☒Caractérisation des impuretés (3.2.P.5.5)
  - ☒Justification des spécifications (3.2.P.5.6)
- ☒Etalons et substances/préparations de référence (3.2.P.6)
- ☒Système de fermeture du conditionnement (3.2.P.7)
- ☒Stabilité (3.2.P.8)

Annexes (3.2.A)
- ☐Installations et équipements (3.2.A.1)
- ☐Evaluation de la sécurité virale (agents conventionnels et non conventionnels) (3.2.A.2)
- ☐Excipients nouveaux (3.2.A.3)

PARTIE 2 : DONNEES NON CLINIQUES

IDF 2_[^{68}Ga]Ga-FAPI-46_Bordeaux University Hospital_//2024_V1

Pharmacologie (4.2.1)
- ☒Pharmacodynamie primaire (4.2.1.1)
- ☒Pharmacodynamie secondaire (4.2.1.2)
- ☒Pharmacologie de sécurité (4.2.1.3)
- ☒Interactions pharmacodynamiques (4.2.1.4)

Pharmacocinétique (4.2.2)
- ☒Méthodes analytiques et rapports de validation (4.2.2.1)
- ☒Absorption (4.2.2.2)
- ☒Distribution (4.2.2.3)
- ☒Métabolisme (4.2.2.4)
- ☒Excrétion (4.2.2.5)
- ☒Interactions pharmacocinétiques (4.2.2.6)
- ☒Autres études pharmacocinétiques (4.2.2.7)

Toxicité (4.2.3)
- ☒Toxicité par administration unique (4.2.3.1)
- ☒Toxicité par administration réitérée [!] (4.2.3.2)
- ☒Génotoxicité (4.2.3.3)
- ☒Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui (4.2.3.4)
- ☒Toxicité de la reproduction et du développement [!] (4.2.3.5)
- ☒Tolérance locale (4.2.3.6)
- ☒Autres études de toxicité si disponibles (4.2.3.7)

☒**Analyse critique des données non cliniques disponibles** (4.2.4)

PARTIE 3 : DONNEES CLINIQUES

IDF 3_[^{68}Ga] Ga-FAPI-46_Bordeaux University Hospital_//2024_V1

Rapport d'études biopharmaceutiques (5.3.1)
- ☒Rapport d'études de biodisponibilité (5.3.1.1)
- ☒Rapports d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence (5.3.1.2)
- ☒Rapports d'études de corrélation *in vitro-in vivo* (5.3.1.3)
- ☒Rapports de méthodes bioanalytiques et analytiques (5.3.1.4)

Rapports d'études pharmacocinétiques pertinentes utilisant des biomatériaux humains (5.3.2)
- ☒Rapports d'études sur la fixation aux protéines plasmatiques (5.3.2.1)
- ☒Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interactions (5.3.2.2)
- ☒Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains (5.3.2.3)

[!] Les données fournies dans ces rubriques doivent être étayées par des évaluations toxicocinétiques.

Rapports d'études pharmacocinétiques (5.3.3)
- ☒Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains (5.3.3.1)
- ☒Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance chez des patients (5.3.3.2)
- ☒Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs intrinsèques (5.3.3.3) → Not applicable
- ☒Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs extrinsèques (5.3.3.4) → Not applicable
- ☒Rapports d'études pharmacocinétiques de population (5.3.3.5) → Not applicable

Rapports d'études de pharmacodynamie (5.3.4)
- ☒Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains (5.3.4.1)
- ☒Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients (5.3.4.2)

Rapports d'études d'efficacité et de sécurité (5.3.5)
- ☒Rapports d'études cliniques comparatives pertinentes pour l'indication revendiquée (5.3.5.1)
- ☒Rapports d'études cliniques non comparatives (5.3.5.2)
- ☒Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais (5.3.5.3)
- ☒Autres rapports d'études (5.3.5.4)

Pas d'effet indésirable décrit dans cette partie → faire référence à la BI paragraphe (5.2 SECURITE ET EFFICACITE)

☒**Rapports sur l'expérience après mise sur le marché** (5.3.6)

☒**Références dans la littérature scientifique** (5.4.1)

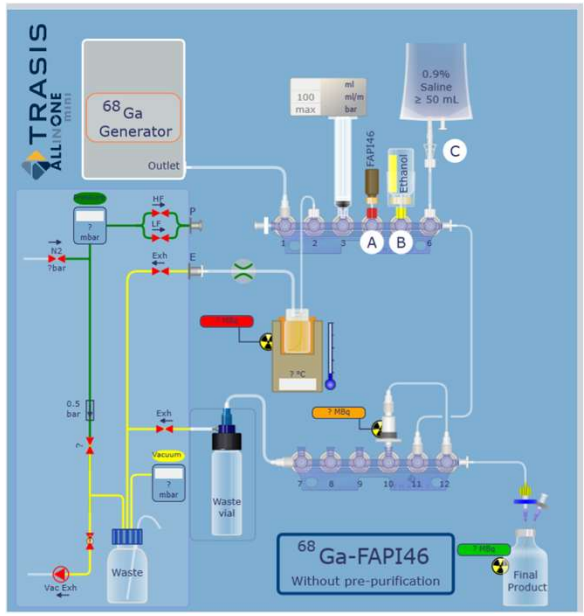
ANALYSE CRITIQUE

Analyse critique, au regard de l'évaluation :
- Des bénéfices et des risques de la recherche,
- Des données non cliniques,
- Et, le cas échéant, cliniques relatives au médicament expérimental

→ Voir paragraphe bénéfice/risque du protocole FAPDIG CHU BX 2022/39

Matériel et méthode

- Procédure laboratoire SOFIE pour fabrication et CQ
- **FAPI – 46**, 50 µg : qualité GMP
- **^{68}Ga** obtenu par élution d'un générateur GALLIAD
- Cassette avec cartouche C18
- **Réactifs GMP**
  - **Acétate de sodium : tampon**
  - **Eau PPI**
  - **Acide ascorbique : antioxydant**
  - **Ethanol absolu**

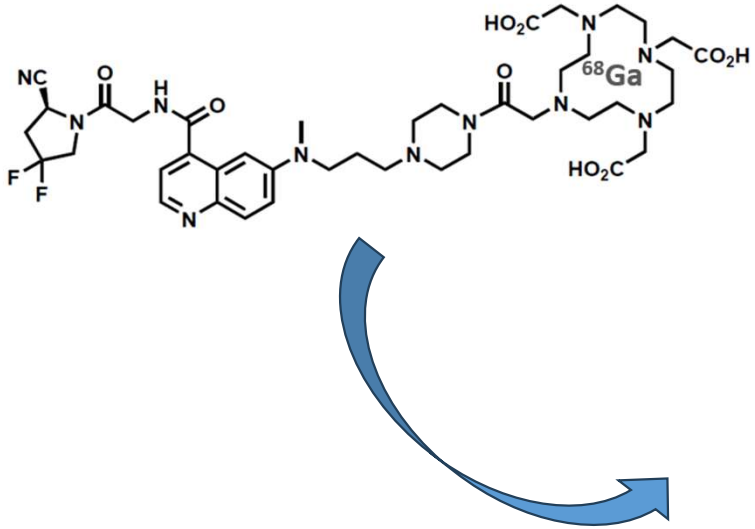


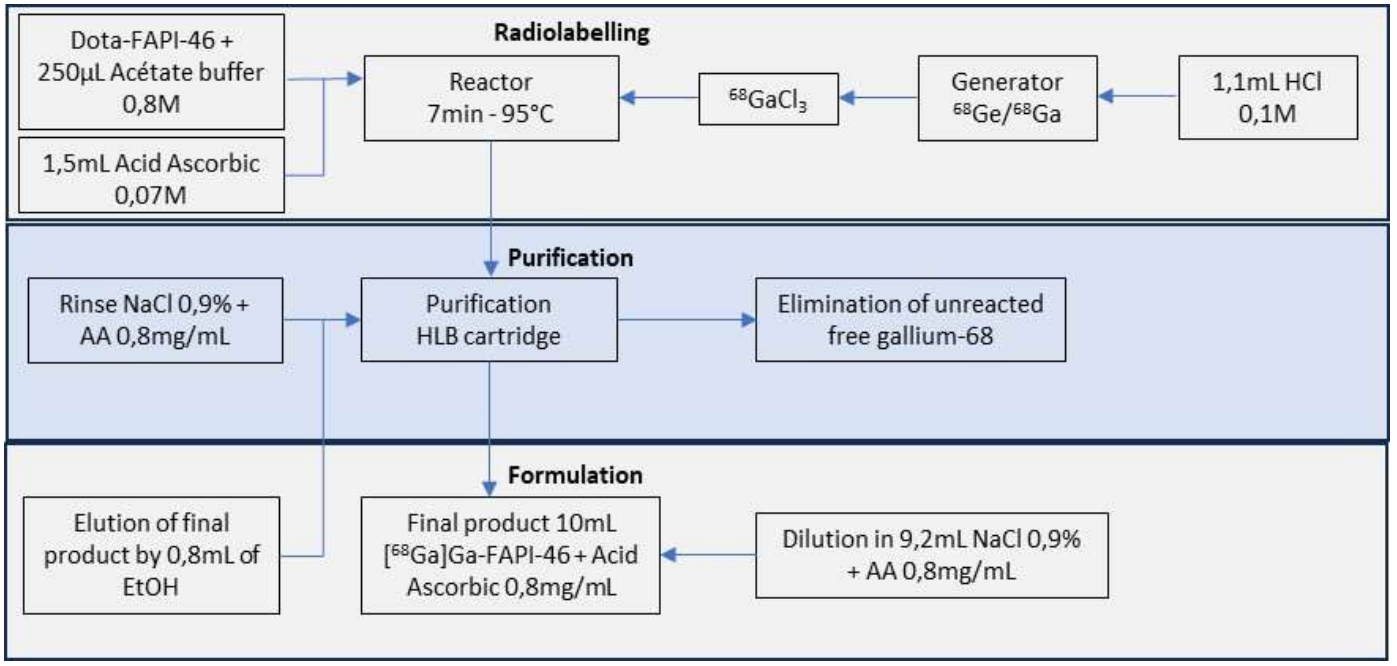
→ Certificat de conformité BPF/GMP → Certificat d'analyse de lot

Module de synthèse Miniaio piloté par vision
Enceinte blindée de classe A dans une ZAC de classe C

Processus de production et mise au point

- **Essai avec :**
  - ≠ volumes ≠ C° de tampon acétate
  - ≠ C° en acide ascorbique
  - ≠ temps de chauffage





CHU BDX

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

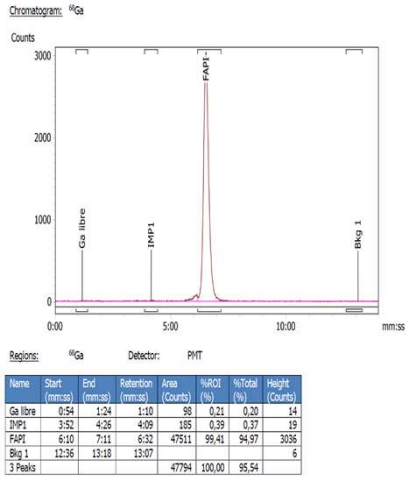
Synthèse automatisée et contrôles qualités du 68Ga-FAPI-46

Contrôle du produit fini

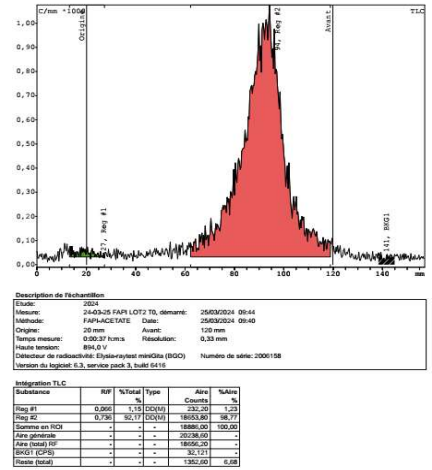
Tests	Methods	Specifications
Appearance of the solution	Visual inspection	Clear, colourless to slightly yellowish solution, free of particles
Final Volum	Visual inspection	10 ml
pH	pH strip measurement	4 - 7
Ascorbic acid / ascorbate	MQuant™ strip measurement	500 - 1000 µg / ml
Identification		
Test A: energy of gamma photons	Gamma spectrometry	Peaks at 511 et 1077 keV, possible at 1022 keV (2 x 511)
Test B: period	Ionization chamber	62– 74 min
Radiochemical Identification	Radio – HPLC	Tr similar to [^{69}Ga]Ga-FAPI-46 (ratio between 0.9 and 1.1)
Radiochemical purity		
[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	Radio – HPLC	≥ 95.0 %
[^{68}Ga]Gallium(III)-chloride		≤ 2.0 %
[^{68}Ga]Gallium-IMP1		≤ 1.0%
Radiochemical purity		
[^{68}Ga]Ga-FAPI-46	Radio - TLC	≥ 95.0 % Rf ≥ 0.7
[^{68}Ga]Gallium(III)-chloride + [^{68}Ga]Gallium(III)-colloidal	Methanol/acetate 1 M 50/50 (v/v)	≤ 5.0 % Rf ≤ 0.1
Radionuclide purity		
^{68}Ga Gallium	Gamma spectrometry	≥ 99.9%
^{68}Ge Germanium		≤ 0.001%
Ethanol content	Gas Chromatography	Ethanol ≤ 78.9 mg / mL (10% v/v)
Filter integrity test	Manual bubble point test	≥ 3.40 bars
Bacterial endotoxins	Endosafe PTS	≤ 17.5 EU / mL
Sterility	Direct inoculation	Sterile

Validation de 3 lots de fabrication répondant aux spécifications

PRC > 95%



Name	Start (mm:ss)	End (mm:ss)	Retention (mm:ss)	Area (Counts)	%ROI (%)	%Total (%)	Height (Counts)
Ga libre	0:54	1:24	1:10	98	0,21	0,20	14
IMP1	3:52	4:26	4:09	185	0,39	0,37	19
FAPI	6:10	7:11	6:32	47511	99,41	94,97	3036
Bkg 1	12:36	13:18	13:07				6
3 Peaks				47794	100,00	95,54	



Description de l'échantillon

Etude:	2024		
Mesure:	24-03-25 FAPI LOT2 T0, démarré:	25/03/2024 09:44	
Méthode:	FAPI-ACETATE	Date:	25/03/2024 09:40
Origine:	20 mm	Avant:	120 mm
Temps mesure:	0:00:37 hm:s	Résolution:	0,33 mm
Haute tension:	894,0 V		
Détecteur de radioactivité: Elysia-raytest miniGita (BGO)		Numéro de série: 2006158	
Version du logiciel: 6.3, service pack 3, build 6416			

Intégration TLC

Substance	RVF	%Total	Type	Aire Counts	%Aire
Reg #1	0,066	1,15	DD(M)	232,20	1,23
Reg #2	0,736	92,17	DD(M)	18653,80	98,77
Somme en ROI	-	-	-	18886,00	100,00
Aire générale	-	-	-	20238,60	-
Aire (total) RF	-	-	-	18696,20	-
BKG1 (CPS)	-	-	-	32,121	-
Reste (total)	-	-	-	1352,60	6,68

Stabilité sur 4 h

Rapport de production soumis dans le DME

Perspectives du FAPI-46 au CHU DE Bordeaux

Bordeaux – Montpellier

- **Apport de la TEP-TDM au [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 dans le bilan d'extension initial des cancers gastriques, éligibles à un traitement curatif (FAPGASTRO)** 07.2025 / 40p

Bordeaux

- **Etude exploratoire comparant la TEP/TDM au [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 à la TEP/TDM au [^{18}F]FDG chez des patients atteints de Carcinome ORL de Primitif Inconnu (FAPIPET-ORL)** 2026 / 15p

Pancréas ??? Endométriose ….????

Merci de votre attention

- Merci pour votre aide

  Delphine VIMONT

  Raphael MEKIES

  Claire PROVOST