▼Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per le indicazioni sulla notifica degli effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

## Pylclari, soluzione iniettabile

### Composizione

*Principi attivi*

Pylclari 1 000 MBq/ml soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 1 000 MBq di piflufolastat (18F) alla data e all'ora della calibrazione.

L'attività totale per flaconcino varia da 500 MBq a 10 000 MBq alla data e all'ora della calibrazione.

Pylclari 1 500 MBq/ml soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 1 500 MBq di piflufolastat (18F) alla data e all'ora della calibrazione.

L'attività totale per flaconcino varia da 750 MBq a 15 000 MBq alla data e all'ora della calibrazione.

Il fluoro ($^{18}$F) ha un'emivita di 110 minuti e si decade in ossigeno stabile ($^{18}$O) emettendo una radiazione positronica con un'energia massima di 634 keV, seguita dalla radiazione fotonica di 511 keV.

*Sostanze ausiliarie*

- Ethanolum
- Natrii chloridum 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Natrii ascorbas

Ogni ml di soluzione contiene un massimo di 3,68 mg di sodio e 90 mg di etanolo.

### Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile.
Soluzione limpida, incolore, con pH compreso tra 4,5 e 7,5.

## Indicazioni/possibilità d'impiego

Medicinale solo per uso diagnostico.

Pylclari è indicato per il rilevamento di lesioni positive all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) con tomografia a emissione di positroni (PET) in adulti con cancro della prostata (PCa), nelle seguenti condizioni cliniche:

- stadiazione primaria di pazienti con PCa ad alto rischio prima della terapia curativa iniziale,
- individuazione di una recidiva di PCa in pazienti con sospetto di recidiva in base all'aumento dei livelli sierici di antigene prostatico specifico (PSA) dopo trattamento primario con intento curativo.

## Posologia/impiego

Questo medicinale deve essere utilizzato solo in strutture designate per la medicina nucleare e deve essere maneggiato solo da personale autorizzato.

Posologia

L'attività media raccomandata di Pylclari è di 4 MBq/kg di peso corporeo e può variare da 3 a 5 MBq/kg di peso corporeo a seconda dell'apparecchiatura PET e della modalità di acquisizione utilizzati. L'attività minima non deve essere inferiore a 190 MBq, l'attività massima non deve superare 360 MBq.

*Compromissione renale / Compromissione epatica*

Pylclari è stato studiato solo in pazienti con compromissione renale lieve. Poiché nei pazienti con compromissione renale severa è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni, è necessario valutare attentamente l'attività da somministrare.

Pylclari non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

*Popolazione pediatrica*

Pylclari non è omologato per l'uso nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di Pylclari nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Viene somministrato con una singola iniezione endovenosa.

Il volume di somministrazione dipende dal tempo che intercorre tra la prima calibrazione e la data di somministrazione; esso deve essere calcolato con fattori correttivi di decadimento corrispondenti e misurato con un misuratore di attività prima dell'iniezione. Il volume di soluzione da somministrare può essere compreso tra 0,2 ml e 10 ml.
Durante l'iniezione, assicurarsi che il materiale radioattivo non entri nei tessuti circostanti. Se possibile, l'iniezione deve essere effettuata attraverso un catetere venoso a permanenza precedentemente inserito. Il medicamento ricostituito può essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio (cfr. la sezione «Indicazioni per la manipolazione»).

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere adeguatamente idratato prima dell'inizio dell'esame e deve essere invitato a svuotare la vescica prima dell'esame per ridurre l'attività vescicale e, più spesso possibile, nelle prime ore dopo l'esame per ridurre l'esposizione alle radiazioni.

Per migliorare l'interpretazione della PET/TC con piflufolastat ($^{18}$F) si può somministrare un diuretico che si prevede agisca entro il tempo di assorbimento, in quanto determina una minore ritenzione di attività negli ureteri e nella vescica.

Acquisizione delle immagini

Si raccomanda di sistemare il paziente in posizione supina, con le braccia sollevate sopra la testa. Viene eseguita una scansione TC a basso dosaggio senza mezzo di contrasto, dalla base del cranio fino alla parte centrale della coscia, per la correzione dell'attenuazione e la correlazione anatomica. L'acquisizione PET viene condotta dalla parte centrale della coscia fino alla base del cranio, a partire da 90 a 120 minuti dopo l'iniezione del tracciante. In caso di patologia nota o sospetta, deve comprendere le estremità inferiori. La durata di acquisizione delle immagini varia da 12 a 40 minuti a seconda del tipo di telecamera PET, del numero di posizioni del lettino (di solito da 6 a 8) e del tempo di acquisizione per ciascuna posizione del lettino (di solito da 2 a 5 minuti). Se l'acquisizione produce risultati incerti, e a condizione che residui un'attività sufficiente per un'adeguata statistica di conteggio, sarà possibile eseguire anche acquisizioni tardive, con conseguente riduzione dell'attività di fondo.

Esposizione alle radiazioni

Il fluoro ($^{18}$F) ha un'emivita di 110 minuti e si degrada in ossigeno stabile ($^{18}$O) emettendo una radiazione positronica con un'energia massima di 634 keV, seguita dalla radiazione fotonica di 511 keV.
Pylclari mostra comportamenti biesponenziali nel sangue, con un'emivita di distribuzione di 0,17 ± 0,044 ore e un'emivita di eliminazione di 3,47 ± 0,49 ore. Entro 60 minuti dalla somministrazione

endovenosa si distribuisce nei reni (16,5% dell'attività somministrata), nel fegato (9,3%) e nei polmoni (2,9%).

L'attività integrata nel tempo nel tessuto di partenza è stata ottenuta da dati di immagine longitudinali. I contorni o i volumi di interesse (Volumes of Interest, VOI) sono stati in genere disegnati per identificare vari organi attivi che sono stati identificati in ogni momento su ogni immagine. Il valore S è stato determinato dalla simulazione di Monte Carlo. Il calcolo delle dosi assorbite è stato effettuato con il software 3D-RD-S. La dose efficace risultante è stata calcolata in base all'ICRP 110.

| **ORGANO** | **DOSE ASSORBITA PER UNITÀ DI ATTIVITÀ SOMMINISTRATA (mGy/MBq)** |
|---|---|
| Ghiandole Surrenali | 0,0326 |
| Superfici ossee | 0,00662 |
| Cervello | 0,00215 |
| Torace | 0,00767 |
| Parete della colecisti | 0,0255 |
| Tratto gastrointestinale | |
| Parete dello stomaco | 0,0127 |
| Parete dell'intestino tenue | 0,0101 |
| Parete del colon | |
| Parete superiore dell'intestino crasso | 0,0125 |
| Parete inferiore dell'intestino crasso | 0,0101 |
| Parete cardiaca | 0,0178 |
| Reni | 0,124 |
| Fegato | 0,0388 |
| Polmoni | 0,0121 |
| Muscoli | 0,00714 |
| Pancreas | 0,0183 |
| Midollo rosso | 0,00851 |
| Cute | 0,0054 |
| Milza | 0,0283 |
| Testicoli | 0,00638 |
| Timo | 0,00769 |
| Tiroide | 0,00687 |
| Parete della vescica urinaria | 0,00712 |
| **Dose effettiva (mSv/MBq)** | **0,0121** |

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività massima raccomandata di 360 MBq in un adulto di 70 kg è di circa 4,4 mSv.

Per un'attività somministrata di 360 MBq, le dosi di radiazione tipiche per gli organi critici (reni, fegato e milza) sono rispettivamente di 44,6 mGy, 14 mGy bzw. 10,2 mGy.

**Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo «Sostanze ausiliarie ».

**Avvertenze e misure precauzionali**

Restrizioni d'uso

Le interazioni tra terapia antiormonale di nuova generazione e PSMA-PET sono state descritte in letteratura e devono essere prese in debita considerazione nel caso di PSMA PET/TC (cfr. «Interazioni»).

Potenziale ipersensibilità o reazioni anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, la somministrazione del medicinale deve essere immediatamente interrotta e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento endovenoso. Per consentire un intervento tempestivo in caso di emergenza, devono essere prontamente disponibili i medicinali necessari e le attrezzature, come il tubo endotracheale e il ventilatore.

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in rapporto al probabile beneficio. L'attività somministrata deve essere, in ogni caso, quella ragionevolmente più bassa possibile in grado di ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Rischio di radiazioni

I prodotti radioattivi devono essere manipolati con particolare cura e con rigorose misure di radioprotezione per ridurre al minimo il carico di radiazioni sia per il paziente sia per il personale.
L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è associata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di danni ereditari. L'uso di radiofarmaci sui pazienti è di esclusiva competenza e responsabilità degli specialisti in medicina nucleare autorizzati dalle autorità competenti. In ogni caso, l'impiego deve avvenire nel rispetto delle procedure di radioprotezione.

Compromissione renale

Poiché è possibile una maggiore esposizione alle radiazioni, è necessario valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio in questi pazienti.

Dopo la procedura

Nelle prime 12 ore successive all'iniezione deve essere limitato il contatto ravvicinato con neonati e

donne in gravidanza.

Interpretazione delle immagini ottenute con Pylclari

Il metodo raccomandato per l'interpretazione delle immagini PET ottenute con PET/CT Pylclari è l'interpretazione visiva.

Le lesioni sono da ritenersi sospette in caso di livelli di captazione superiori a quelli fisiologici per lo specifico tessuto, ovvero, se non si prevede una captazione fisiologica, superiori all'attività di fondo dei tessuti adiacenti.

Pylclari si accumula nei tessuti normali a maggiore densità di PSMA, tra cui ghiandole lacrimali e salivari, fegato, milza e reni. Gli organi normali mostrano una significativa variabilità nella captazione di piflufolastat (18F); tuttavia, l'impatto del carico tumorale sulla captazione normale è minimo ed è improbabile che sia clinicamente significativo. Benché l'espressione del PSMA sia di prevalente riscontro nel cancrodella prostata, può essere osservata anche in altre neoplasie (per esempio, carcinoma a cellule renali, epatocarcinoma, cancro della mammella, cancro del polmone e altri tumori maligni) o in condizioni non maligne (per esempio, emangioma, gangli, poiché possono apparire come linfonodi, malattie ossee come la malattia di Paget, o nella sarcoidosi/granulomatosi del polmone).

Le immagini devono essere interpretate solo da medici specialisti di medicina nucleare addestrati all'interpretazione delle immagini PET con Pylclari.

Si raccomanda di effettuare una correlazione clinica, che può includere la valutazione istopatologica del sito sospetto di cancro della prostata. Un'immagine negativa non esclude la presenza di cancro della prostata così come un'immagine positiva non ne conferma la presenza.

Pylclari non è stato studiato per il rilevamento di metastasi a distanza nella stadiazione primaria.

Le prestazioni di Pylclari nell'imaging di pazienti con evidenza biochimica di recidiva di cancro della prostata sembrano essere influenzate dai livelli sierici di PSA (vedere paragrafo « pharmacodynamico »). Le prestazioni di Pylclari nell'imaging dei linfonodi pelvici metastatici prima della terapia iniziale definitiva sembrano essere correlate a fattori di rischio come il punteggio di Gleason.

È possibile che la PET/CT con Pylclari non rilevi piccole metastasi linfonodali o qualsiasi altra lesione di dimensioni inferiori ai limiti di risoluzione spaziale della PET (= 5 mm).

A tutt'oggi non esistono dati di *outcome* basati su PSMA-PET in fase di stadiazione primaria in grado di supportare la successiva gestione dei pazienti. Pertanto, il trattamento non deve essere modificato solo sulla base dei riscontri provenienti dall'esame PET/CT con Pylclari.

Avvertenze specifiche

Questo medicamento contiene massimo 3,68-36,8 mg di sodio per dose somministrata, in base alla dose somministrata. Questo equivale allo 0,18-1,84% dell'assunzione massima giornaliera di 2 g di sodio raccomandata dall'OMS con la dieta di adulto.

Questo medicinale contiene fino a 900 mg di alcol (etanolo) per ciascuna somministrazione, equivalenti a 90 mg per mL. La quantità di questo medicinale contenuta in 10 mL equivale a meno di 23 mL di birra o 11 mL di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

**Interazioni**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) e le altre terapie mirate al *pathway* degli androgeni, come gli antagonisti dei recettori degli androgeni, possono indurre alterazioni della captazione di Pylclari nel cancro della prostata. L'effetto di queste terapie sulle prestazioni della PET con Pylclari non è stato stabilito.

Il trattamento cronico con diuretici non sembra interferire con l'interpretazione delle immagini prodotte con Pylclari.

**Gravidanza, allattamento**

Schwangerschaft

Pylclari non è destinato all'uso nelle donne.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare la tossicità riproduttiva di Pylclari.

Stillzeit

Pylclari non è destinato all'uso nelle donne.

Fertilität

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

**Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

L'effetto di Pylclari sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine non è stato studiato.

**Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo si basa sui dati di somministrazione in 797 pazienti provenienti da tre studi clinici e su segnalazioni spontanee. Negli studi clinici ciascun paziente ha ricevuto una singola somministrazione, con un'attività media somministrata di 330 MBq.
Gli eventi indesiderati più comuni sono stati cefalea (1,4%), disgeusia (1,0%) e affaticamento (0,5%). Ipersensibilità, cefalea e parestesia sono stati riportati come eventi indesiderati gravi correlati al medicamento. Questi eventi si sono verificati singolarmente e sono stati reversibili.
Le reazioni avverse sono state segnalate durante lo sviluppo clinico e sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse osservate con Pylclari**

| **Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA** | **Reazioni avverse** | **Frequenza** |
|---|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | Non comune |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Disidratazione | Non comune |
| Disturbi psichiatrici | Disorientamento | Non comune |
| Patologie del sistema nervoso | Sincope | Non nota* |
| | Disgeusia | Comune |
| | Cefalea | |
| | Capogiro | Non comune |
| | Iperestesia | |
| | Emicrania | |
| Patologie dell'occhio | Difetto del campo visivo | Non comune |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Vertigini | Non comune |

| | | |
|---|---|---|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Nausea | Non nota* |
| | Vomito | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Cute secca | Non comune |
| | Eruzione cutanea | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | Non comune |
| | Debolezza muscolare | |
| | Dolore a un arto | |
| Patologie renali e urinarie | Disuria | Non comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Stanchezza | Non comune |
| | Fastidio al torace | Non comune |
| | Eruzione cutanea in sede di applicazione | |
| | Sensazione di anormalità | |
| | Dolore in sede di iniezione | |

* Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee con una frequenza non nota.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

**Posologia eccessiva**

La quantità massima di Pylclari iniettabile, che può essere somministrata in sicurezza agli esseri umani non è stata determinata.

In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, ove possibile, aumentando l'escrezione del radionuclide attraverso la diuresi forzata e con minzioni frequenti. Potrebbe essere utile stimare la dose effettiva applicata.

**Proprietà/effetti**

*Codice ATC*

V09IX16

*Meccanismo d'azione*

L'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) è una glicoproteina transmembrana espressa principalmente nell'epitelio della prostata umana normale a bassi livelli; può tuttavia risultare sovraespressa in tessuti maligni, in particolare nelle cellule del cancro della prostata, anche in caso di malattia metastatica. Il fluoro ($^{18}$F) è un radionuclide che emette positroni (β+), consentendo la

tomografia a emissione di positroni. Piflufolastat ($^{18}$F) è un inibitore selettivo del PSMA a piccola molecola, marcato con fluoro-18, di seconda generazione. In base all'intensità dei segnali, le immagini PET ottenute utilizzando piflufolastat ($^{18}$F) indicano la presenza di tessuti che esprimono PSMA.

Emivita

L'emivita biologica ed effettiva del piflufolastat ($^{18}$F) sono rispettivamente pari a 3,47 ± 0,49 ore e circa 70 minuti.

*Farmacodinamica*

Alle concentrazioni chimiche utilizzate per gli esami diagnostici, questo medicinale non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

*Efficacia clinica*

La sicurezza e l'efficacia di Pylclari sono state valutate in tre studi clinici prospettici, in aperto e multicentrici condotti su soggetti maschi con cancro della prostata: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) e PYTHON (codice EudraCT 2020-000121-37).

La coorte A dello studio OSPREY comprendeva una coorte di 268 uomini ad alto rischio (basata su scala di Gleason, PSA e stadio tumorale), con evidenza di biopsia di cancro della prostata, considerati candidati alla prostatectomia radicale e alla linfodenectomia pelvica. Ogni paziente ha ricevuto PET/TC con Pylclari dal centro della coscia al vertice. Tre ricercatori indipendenti, in cieco rispetto a tutte le informazioni cliniche, hanno interpretato ogni scansione PET per verificare la presenza di una captazione anomala di PSMA nei linfonodi pelvici in più sottoregioni, compresi i linfonodi pelvici comuni. Gli endpoint co-primari erano la specificità e la sensibilità di Pylclari PET/TC rispetto all'istopatologia nella valutazione dei linfonodi pelvici.

Un totale di 252 pazienti (94%) è stato sottoposto a prostatectomia e dissezione linfonodale pelvica e presentava sufficienti dati istopatologici per la valutazione dei linfonodi pelvici. I campioni chirurgici sono stati prelevati in tre regioni: emipelvi sinistra, emipelvi destra e altra regione. Per ciascun paziente, i risultati dell'esame PET/TC con Pylclari e dell'esame istopatologico condotto sui linfonodi pelvici dissezionati sono stati confrontati per regione chirurgica. I risultati dell'esame PET/TC relativi alle aree non dissezionate sono stati esclusi dall'analisi. L'età media rilevata nei 252 pazienti inclusi nell'analisi era di 64 anni (da 46 a 84 anni). Il valore mediano di PSA sierico era 9,3 ng/mL. Il punteggio totale di Gleason è stato di 7 nel 19% dei pazienti, di 8 nel 46% e di 9 nel 34%; la restante parte dei pazienti presentava un punteggio di Gleason pari a 6 o a 10.

Le soglie predefinite per gli *endpoint* co-primari erano del 40% per la sensibilità e dell'80% per la specificità. La sensibilità non ha raggiunto una significatività statistica in almeno 2 dei 3 esaminatori indipendenti, pertanto l'endpoint non è stato raggiunto..

La Tabella 2 mostra le performance della PET/TC con Pylclari per rivelatore utilizzando l'istopatologia del linfonodo pelvico come standard di riferimento, a livello di pazienti con corrispondenza regionale (una regione correttamente positiva definisce un paziente correttamente positivo). Circa il 24% dei pazienti valutabili aveva metastasi del linfonodo pelvico sulla base dell'istopatologia (intervallo di confidenza al 95%: 19%, 29%).

**Tabella 2: Valutazione dei risultati dell'esame PET/CT con piflufolastat (18F) per il rilevamento della metastasi dei linfonodi pelvici nella coorte A dello studio OSPREY (n=252) mediante analisi a livello del paziente e abbinata per regione.**

| | **Lettore 1** | **Lettore 2** | **Lettore 3** |
|---|---|---|---|
| **Vero positivo** | 23 | 17 | 23 |
| **Falso positivo** | 7 | 4 | 9 |
| **Falso negativo** | 36 | 43 | 37 |
| **Vero negativo** | 186 | 188 | 183 |
| **Sensibilità, % (IC 95%)** | 39 (27;51) | 28 (17;40) | 38 (26;51) |
| **Specificità, % (IC 95%)** | 96 (94;99) | 98 (95;99) | 95 (92;98) |
| **VPP, % (IC 95%)** | 77 (62;92) | 81 (59;93) | 72 (56;87) |
| **VPN, % (IC 95%)** | 84 (79;89) | 81 (76;86) | 83 (78;88) |

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza, VPP = valore predittivo positivo, VPN = valore predittivo negativo

Nella stadiazione primaria (coorte OSPREY A), è stato raggiunto un alto livello di accordo con una statistica Fleiss-Kappa di 0,78 (IC 95%: 0,71; 0,85) per le metastasi linfonodali pelviche (92,5%).

Le analisi esplorative hanno evidenziato una tendenza a un maggior numero di risultati veri positivi tra i pazienti con un punteggio totale di Gleason pari o superiore a 8 e tra i pazienti con un tumore allo stadio T2c o superiore rispetto ai pazienti con punteggio di Gleason o uno stadio tumorale inferiore.

Lo studio CONDOR ha incluso 208 pazienti con recidiva biochimica dopo il trattamento iniziale (prostatectomia radicale nell'85% dei pazienti). I livelli sierici medi di PSA sono stati 0,82 ng/ml. Tutti i pazienti arruolati avevano imaging convenzionale (principalmente TC o RM) con esito negativo o non chiaro nei 60 giorni precedenti la somministrazione di Pylclari. Tutti i pazienti hanno ricevuto PET/TC dal centro della coscia al vertice con immagini opzionali degli arti inferiori. Tre revisori centrali indipendenti, in cieco rispetto a tutte le informazioni cliniche, hanno valutato ogni scansione PET/TC per verificare la presenza e la posizione delle lesioni positive. La posizione delle singole lesioni è stata classificata in 5 regioni (prostata/letto prostatico, linfonodi pelvici, altri linfonodi, tessuti molli, osso).

L'endpoint primario era il tasso di localizzazione corretta (correct localisation rate, CLR) a livello di paziente, definito come la percentuale di pazienti che presentavano almeno una lesione corrispondente sia sull'imaging PET/TC di Pylclari che sullo standard di riferimento combinato. Se il limite inferiore dell'IC al 95% era >0,2 in almeno 2 dei 3 revisori indipendenti (CLR del 20%), l'analisi dell'endpoint primario è stata considerata un successo.

A seconda del revisore, un totale di 123-137 pazienti (dal 59% al 66%) aveva almeno una lesione identificata come piflufolastat ($^{18}$F) PET-positiva (Tabella 3). I linfonodi pelvici sono risultati PET-positivi (dal 40% al 42% di tutte le regioni PET-positive) e la regione meno comune è stata quella dei tessuti molli (dal 6% al 7%).

A seconda dei risultati, 99-104 pazienti con regione piflufolastat ($^{18}$F) PET-positiva hanno ricevuto informazioni sulla localizzazione relative allo standard combinato di riferimento composto da istopatologia, imaging (TC, RM, ecografia, fluciclovina ($^{18}$F)-PET, colina-PET o scintigrafia ossea) entro 60 giorni dalla scansione PET/TC o dalla risposta dei livelli sierici di PSA a una radioterapia mirata. La Tabella 3 mostra i risultati a livello di paziente della PET/TC con Pylclari per revisore, compresa la CLR.

**Tabella 3: Risultati a livello di paziente dell'esame PET/TC con Pylclari nello studio CONDOR (n=208)**

| | **Lettore 1** | **Lettore 2** | **Lettore 3** |
|---|---|---|---|
| **PET-negativo** | 71 | 84 | 85 |
| **PET-positivo** | 137 | 124 | 123 |
| **Vero positivo** | 89 | 87 | 84 |
| **Falso positivo** | 15 | 13 | 15 |
| **Non valutabile (PETpositivo senza standard di riferimento)** | 33 | 24 | 24 |
| **CLR % (IC 95%)** | 86 (79,92) | 87 (80,94) | 85 (78,92) |

Abbreviazioni: CLR = Tasso di localizzazione corretta, IC = intervallo di confidenza

La Tabella 4 mostra i risultati a livello di paziente dell'esame PET/TC con Pylclari dei valori maggioritari di lettura stratificati per livello sierico di PSA. La percentuale di positività alla PET è stata calcolata come la proporzione dei pazienti con l'esame PET/TC positivo rispetto a tutti i pazienti sottoposti a scansione. La probabilità che un paziente presenti almeno una lesione piflufolastat (18F) PET-positiva generalmente aumentava all'aumentare del livello sierico di PSA.

**Tabella 4: Risultati stratificati in base al livello sierico di PSA e alla percentuale di positività PET* dell'esame PET con Pylclari a livello di paziente nello studio CONDOR dei valori maggioritari di lettura per livello sierico di PSA da parte di tre revisori (n = 199)****

| **PSA (ng/ml)** | **Pazienti PET positivi** | | | | **Pazienti PET negativi** | **Percentuale di positività alla PET (IC 95%) *** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Totale | VP | FP | Non valutabile (senza standard di riferimento) | | |
| **< 0,5** | 24 | 11 | 4 | 9 | 45 | 35 (24;46) |
| **≥ 0,5 e < 1** | 18 | 12 | 3 | 3 | 18 | 50 (34;66) |
| **≥ 1 e < 2** | 21 | 15 | 3 | 3 | 10 | 68 (51;84) |
| **≥ 2** | 57 | 50 | 3 | 4 | 6 | 90 (83;98) |
| **Totale** | 120 | 88 | 13 | 19 | 79 | 60 (54;67) |

* Percentuale di positività alla PET = pazienti PET positivi/totale pazienti sottoposti a scansione. I pazienti positivi alla PET includono pazienti veri positivi e pazienti falsi positivi così come quelli che non avevano informazioni standard di riferimento.
** Sei pazienti sono stati esclusi da questa tabella a causa della mancanza di un valore basale di PSA e tre pazienti sono stati esclusi da questa tabella a causa della mancanza dei valori maggioritari di lettura da parte di tre revisori.
Abbreviazioni: VP = vero positivo, FP = falso positivo, IC = intervallo di confidenza

PYTHON è stato uno studio randomizzato, in aperto, di cross-over che ha confrontato piflufolastat ($^{18}$F) PET/TC e fluorocolina ($^{18}$F) PET/TC. Comprende 217 pazienti di sesso maschile con recidiva biochimica iniziale dopo terapia definitiva (prostatectomia radicale [RP] ± dissezione dei linfonodi estesa [eLND, dall'inglese extended lymph node dissection] nel 73,2% dei pazienti, radioterapia percutanea o brachiterapia nel 26,8% dei pazienti). L'endpoint primario era il tasso di rilevamento (DR) definito come il numero di pazienti definiti come positivi a livello di paziente dai revisori indipendenti rispetto al numero totale di pazienti valutati (per piflufolastat ($^{18}$F) PET/TC e fluorocolina ($^{18}$F) PET/TC). È stata predefinita una differenza significativa nel tasso di rilevamento del 12% a favore di piflufolastat ($^{18}$F) rispetto alla fluorocolina ($^{18}$F).

In 201 pazienti sono stati condotti in ordine randomizzato un trattamento PET/TC con piflufolastat ($^{18}$F) e un trattamento PET/TC con fluorocolina ($^{18}$F) dal centro della coscia al vertice. Tre revisori centrali indipendenti, in cieco rispetto a tutte le informazioni cliniche, hanno valutato ogni scansione PET/TC con piflufolastat ($^{18}$F) e ogni scansione PET/TC con fluorocolina ($^{18}$F) per verificare la presenza e la posizione delle lesioni positive. La posizione delle singole lesioni è stata classificata in 5 regioni (prostata/letto prostatico, linfonodi pelvici, altri linfonodi, tessuti molli, osso). I revisori hanno stabilito una recidiva in 119 (60,4%) e in 82 (41,0%) pazienti rispettivamente con piflufolastat ($^{18}$F) e fluorocolina ($^{18}$F) PET/TC. La Tabella 5 mostra l'interpretazione globale dei lettori indipendenti per livello di PSA.

**Tabella 5: Tasso di rilevazione PET/TC per paziente in relazione al livello di PSA nello studio PYTHON (N=201)**

| Livello di PSA (ng/mL) alla prima iniezione | piflufolastat ($^{18}$F) | fluorocolina ($^{18}$F) |
|---|---|---|
| PSA < 0,2 (n=6) | 2 (33,3 %) | 1 (16,7 %) |
| PSA [0,2 - 0,5] (N=68) | 24 (35,3 %) | 21 (30,9 %) |
| PSA [0,51 - 1] (N=31) | 17 (54,8 %) | 10 (32,3 %) |
| PSA [1,01 - 2] (N=19) | 13 (68,4 %) | 6 (31,6 %) |
| PSA >2 (N=57) | 50 (87,7 %) | 39 (68,4 %) |

**Farmacocinetica**

*Assorbimento*

Pylclari viene somministrato per via endovenosa..

*Distribuzione*

I livelli ematici diminuiscono in modo bifasico. L'emivita di distribuzione è di 0,17 ± 0,04 ore e l'emivita di eliminazione è di 3,47 ± 0,49 ore.
Un accumulo fisiologico di piflufolastat ($^{18}$F) si osserva nei reni (16,5% della dose), nel fegato (9,3%) e nei polmoni (2,9%) entro 60 minuti dalla somministrazione endovenosa. La maggior parte del restante 70% dell'attività in 60 minuti si trova nella regione di fondo del resto del corpo.

*Metabolismo*

Dati non disponibili..

*Eliminazione*

L'unico componente radioattivo rilevato nei campioni di plasma mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) a 173 minuti dopo l'iniezione è stato piflufolastat (18F) non modificato. L'eliminazione avviene mediante escrezione urinaria. Nelle prime 8 ore dopo l'iniezione, circa il 50% della radioattività somministrata viene escreta nelle urine.

*Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

Disturbi della funzionalità renale/epatica
La farmacocinetica non è stata descritta in pazienti con disturbi della funzionalità renale o epatica.

## Dati preclinici

Nei ratti è stato condotto uno studio di tossicità a dose singola con il medicamento non radioattivo. Non sono stati osservati effetti avversi fino alla dose massima di 0,5 mg/kg. Questa dose è 875 volte superiore alla dose clinica massima di 40 µg/paziente (o 0,5714 µg/kg per un peso corporeo di riferimento di 70 kg).

Non sono stati condotti ulteriori studi sul potenziale mutageno o cancerogeno né sulla tossicità riproduttiva.

## Altre indicazioni

*Incompatibilità*

Il medicamento non può essere somministrato con altri medicamenti, ad eccezione di quelli riportati alla sezione «Indicazioni per la manipolazione».

*Influenza su metodi diagnostici*

Non sono disponibili dati.

*Stabilità*

Il tempo di decadimento è di 11 ore dopo la marcatura.
Il giorno e la data di scadenza sono indicati sulle etichette.

Dopo la diluizione, conservare per massimo 4 ore senza superare l'ora di scadenza.

*Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Conservare nel contenitore di piombo originale.

Non conservare a temperature superiori a 30 °C. La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 11 ore a una temperatura di 40 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo prelievo del medicamento dal flaconcino, cfr. la sezione «Stabilità».

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

*Indicazioni per la manipolazione*

Avvertenza generale

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche designate. Ricezione, conservazione, utilizzo, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da rispettare sia le norme di radioprotezione sia i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni per garantire l'asepsi.

Misure precauzionali da prendere prima della manipolazione o durante la somministrazione del medicamento

La confezione deve essere controllata prima della somministrazione e l'attività della soluzione deve essere misurata con un attivimetro. Se in qualsiasi momento l'integrità del flaconcino è compromessa, non deve essere utilizzato. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide prive di particelle visibili.
La somministrazione deve essere effettuata in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicamento e di esposizione degli operatori alle radiazioni. È assolutamente necessario un adeguato livello di protezione.

Questo medicamento pronto all'uso può essere diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/ml (0,9%).

Il prelievo del volume appropriato deve essere effettuato in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere mai aperti. Dopo la disinfezione del tappo, la soluzione deve essere aspirata attraverso il tappo con una siringa monodose dotata di adeguata schermatura protettiva e di ago monouso sterile o con un dispositivo di somministrazione automatico e qualificato approvato.

Questo prodotto viene somministrato per mezzo di un catetere endovenoso flessibile. Onde evitare irradiazioni accidentali a seguito di stravasi locali e artefatti di *imaging*, la somministrazione deve avvenire rigorosamente per via endovenosa. Per garantire l'erogazione completa della dose, alla somministrazione in bolo deve seguire un flusso di 5-10 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione a causa di schizzi di urine, vomito, ecc. Occorre pertanto adottare misure di protezione contro le radiazioni conformi alle normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicamento deve essere utilizzato solo se il volume di iniezione è superiore a 0,2 ml. Se il volume di iniezione è compreso tra 0,2 e 1 ml, utilizzare solo siringhe di dimensioni appropriate (1 ml).

**Numero dell'omologazione**

69775

**Confezioni**

Flaconcino di vetro incolore di tipo I da 15 ml chiuso con tappo in clorobutile e sigillo in alluminio.

Confezione: un flaconcino multidose contiene da 0,5 ml a 10 ml di soluzione, che corrisponde a:

- da 500 a 10 000 MBq al momento della calibrazione di Pylclari da 1000 MBq/ml [A]
- da 750 a 15 000 MBq al momento della calibrazione di Pylclari da 1000 MBq/ml [A]

**Titolare dell'omologazione**

b.e. imaging AG, 6340 Schwyz

**Stato dell'informazione**

Dicembre 2024