

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pylclari 1 000 MBq/mL solution injectable  
Pylclari 1 500 MBq/mL solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pylclari 1 000 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution contient 1 000 MBq de piflufolostat (<sup>18</sup>F) à la date et à l'heure de calibration.  
L'activité totale par flacon varie de 500 MBq à 10 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Pylclari 1 500 MBq/mL solution injectable

Chaque mL de solution contient 1 500 MBq de piflufolostat (<sup>18</sup>F) à la date et à l'heure de calibration.  
L'activité totale par flacon varie de 750 MBq à 15 000 MBq à la date et à l'heure de calibration.

Le fluor (<sup>18</sup>F) se désintègre en oxygène stable (<sup>18</sup>O) avec une demi-vie de 110 minutes en émettant un rayonnement positronique d'énergie maximale de 634 keV, suivi par des rayonnements d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution contient au maximum 3,5 mg de sodium et 90 mg d'éthanol.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.  
Solution limpide et incolore, avec un pH compris entre 4,5 et 7,5.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Pylclari est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative,

- Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé uniquement dans des services de médecine nucléaire agréés et ne doit être manipulé que par du personnel autorisé.

### Posologie

L'activité moyenne recommandée du (<sup>18</sup>F) piflufolastat est de 4 MBq/kg de masse corporelle et peut varier de 3 à 5 MBq/kg de masse corporelle selon l'équipement TEP et le mode d'acquisition utilisé. L'activité minimale ne doit pas être inférieure à 190 MBq et l'activité maximale ne doit pas dépasser 360 MBq.

#### *Insuffisance rénale / Insuffisance hépatique*

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'a été étudié que chez des patients présentant une insuffisance rénale légère. L'activité à administrer doit être déterminée avec soin, car une exposition accrue aux rayonnements est possible chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du piflufolastat (<sup>18</sup>F) dans la population pédiatrique.

### Mode d'administration

Le médicament est administré en une seule injection intraveineuse.

Pylclari est présenté en flacon multidose. Le volume minimal est de 0,5 mL de solution par flacon. Le volume de solution à administrer peut varier de 0,2 mL à 10 mL.

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

Pour les instructions avant administration, voir rubrique 6.6.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

### Acquisition d'images

Il est recommandé de placer le patient en décubitus dorsal avec les bras au-dessus de la tête. Une tomographie à faible dose sans injection de produit de contraste est réalisée du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse pour la correction de l'atténuation et la corrélation anatomique. L'acquisition TEP est effectuée de la mi-cuisse jusqu'au sommet du crâne, débutant 90 à 120 minutes après l'injection du traceur. Elle doit inclure les membres inférieurs en cas de maladie connue ou suspectée. La durée d'acquisition des images est de 12 à 40 minutes selon le type de caméras TEP, le nombre de pas (généralement 6 à 8) et le temps d'acquisition par pas (généralement 2 à 5 minutes). Si l'acquisition initiale ne fournit pas de résultats concluants et qu'il reste une activité suffisante pour permettre des statistiques de comptage adéquates, il est possible d'effectuer des acquisitions tardives supplémentaires afin de réduire le bruit de fond.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Risque de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactique

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d'intubation trachéale 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, correspondre à la plus faible dose de rayonnements possibles pour obtenir l'information diagnostique recherchée.

### Insuffisance rénale

Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin, car une exposition accrue aux rayonnements est possible chez ces patients.

### Population pédiatrique

Pour plus d'informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

### Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et être encouragé à uriner avant l'examen afin de réduire l'activité vésicale, et ce aussi souvent que possible au cours des premières heures qui suivent l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements.

Pour améliorer l'interprétation de la TEP/TDM au piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ), un diurétique, pouvant agir pendant la période de fixation, peut être administré car il entraîne une moindre fixation dans les uretères et la vessie.

### Après la procédure

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit avec les nourrissons et les femmes enceintes pendant les 12 heures qui suivent l'injection.

### Interprétation des images de piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ )

Les images de la TEP au piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) doivent être interprétées par une évaluation visuelle.

Les lésions doivent être considérées comme suspectes si la fixation est supérieure à la fixation physiologique dans ce tissu ou supérieure au bruit de fond adjacent si aucune fixation physiologique n'est attendue.

Le piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) s'accumule dans les tissus sains où la densité du PSMA est élevée, notamment les glandes lacrymales, les glandes salivaires, le foie, la rate et les reins. La fixation du piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) dans les organes sains est variable ; cependant, la masse tumorale est peu susceptible d'affecter la fixation physiologique. L'expression du PSMA peut principalement être observée dans le cancer de la prostate, mais peut également l'être dans d'autres néoplasmes (par exemple carcinome à cellules rénales, hépatocarcinome, cancer du sein, cancer du poumon et autres tumeurs malignes) ou dans des affections non malignes (par exemple hémangiome, ganglions végétatifs, car ils peuvent imiter les ganglions lymphatiques, maladie osseuse bénigne telle que la maladie de Paget, ou sarcoïdose/granulomatose pulmonaire).

Les images ne doivent être interprétées que par des personnes formées à l'interprétation des images de la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F).

Une corrélation clinique, qui peut inclure une évaluation histopathologique du site suspecté de cancer de la prostate, est recommandée. Une image négative n'exclut pas la présence d'un cancer de la prostate et une image positive ne confirme pas la présence d'un cancer de la prostate.

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'a pas été étudié pour la détection de métastases distantes lors de la stadification initiale.

La performance du piflufolastat (<sup>18</sup>F) pour l'imagerie de patients présentant une récurrence biochimique du cancer de la prostate semble être affectée par les taux sériques de PSA (voir rubrique 5.1). La performance du piflufolastat (<sup>18</sup>F) pour l'imagerie des ganglions lymphatiques pelviens métastatiques avant le traitement initial à visée curative semble être affectée par des facteurs de risque tels que le score de Gleason.

Les métastases des petits ganglions lymphatiques, ou toute lésion de taille inférieure à la résolution spatiale de la TEP (= 5 mm), peuvent ne pas être détectées par la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F).

À ce jour, il n'existe aucune donnée sur la prise en charge ultérieure des patients en fonction de la TEP au PSMA lors de la stadification initiale. Par conséquent, le traitement ne doit pas être modifié uniquement sur la base des résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F).

#### Avertissements spécifiques

Ce médicament contient jusqu'à 3,5 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient jusqu'à 900 mg d'alcool (éthanol) par administration, ce qui équivaut à 90 mg par mL. La quantité dans 10 mL de ce médicament équivaut à moins de 23 mL de bière ou 11 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura aucun effet notable.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La suppression androgénique (ADT) et d'autres traitements ciblant la voie des androgènes, tels que les antagonistes des récepteurs androgéniques, peuvent entraîner des modifications de la fixation du piflufolastat (<sup>18</sup>F) dans le cancer de la prostate. L'effet de ces traitements sur la performance de la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'a pas été établi.

Un traitement chronique par diurétiques ne semble pas affecter l'interprétation des images obtenues avec le piflufolastat (<sup>18</sup>F).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'est pas indiqué chez la femme.

##### Allaitement

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) n'est pas indiqué chez la femme.

## Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

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

Pylclari 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

Le profil de sécurité repose sur les données issues de l'administration du produit à 797 patients dans le cadre de trois études cliniques et de déclarations spontanées. Durant les études cliniques, chaque patient a reçu une administration unique d'une activité médiane de 330 MBq.

Les effets indésirables rapportés au cours du développement clinique sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA.

#### Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés avec le piflufolostat (<sup>18</sup>F)**

<b>Classification MedDRA par discipline médicale</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation	Rare
Affections psychiatriques	Désorientation	Rare
Affections du système nerveux	Syncope	Fréquence indéterminée*
	Dysgueusie	Fréquent
	Céphalée	
	Sensations vertigineuses	Rare
	Hyperesthésie	
Migraine		
Affections oculaires	Défaut du champ visuel	Rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquence indéterminée*
	Vomissement	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sécheresse cutanée	Rare
	Rash	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Rare
	Faiblesse musculaire	
	Extrémités douloureuses	

Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Rare
	Gêne thoracique	Rare
	Rash au site d'application	
	Sensation d'état anormal	
	Douleur au site d'injection	

\*Effets indésirables issus d'une déclaration spontanée de fréquence inconnue.

### Description de certains effets indésirables

Au total, 108 effets indésirables apparus pendant le traitement ont été signalés chez 69 (8,6 %) patients, les plus fréquents étant les céphalées (1,4 %), la dysgueusie (1,0 %) et la fatigue (0,5 %). Trois événements indésirables graves liés au médicament (hypersensibilité, céphalées et paresthésie) ont été signalés, tous survenus chez un même patient et seule l'hypersensibilité a été considérée comme étant liée au médicament chez ce patient qui avait des antécédents significatifs de réactions allergiques. Les trois événements indésirables graves liés au médicament ont été résolus.

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au développement potentiel de malformations héréditaires.

Étant donné que la dose efficace est de 4,2 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 360 MBq est administrée à un patient pesant 70 kg, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

### 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 le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

La quantité maximale de piflufolastat (<sup>18</sup>F) injectable qui peut être administrée sans danger à l'homme n'a pas été déterminée.

En cas d'administration d'une dose excessive de radioactivité, la dose délivrée au patient doit être réduite autant que possible en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été délivrée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques diagnostiques, autres produits radiopharmaceutiques diagnostiques pour la détection des tumeurs, code ATC : V09IX16.

#### Mécanisme d'action

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une glycoprotéine transmembranaire principalement exprimée dans l'épithélium prostatique humain normal à de faibles niveaux, mais qui peut être surexprimée par les tissus malins, en particulier par les cellules prostatiques cancéreuses, y compris les métastases. Le fluor (<sup>18</sup>F) est un radionucléide émettant un rayonnement β<sup>+</sup> permettant la tomographie par émission de positons. Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) est un inhibiteur hautement sélectif du

PSMA de faible poids moléculaire, de deuxième génération, marqué au fluor 18. L'intensité du signal des images TEP obtenues avec le piflufolastat (<sup>18</sup>F) indique la présence de tissus exprimant le PSMA.

### Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques, ce médicament ne semble avoir aucune activité pharmacodynamique.

### Efficacité clinique

L'innocuité et l'efficacité du piflufolastat (<sup>18</sup>F) ont été évaluées dans le cadre de trois études cliniques prospectives, ouvertes et multicentriques chez des hommes atteints de cancer de la prostate : OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) et PYTHON (numéro EudraCT 2020-000121-37).

La cohorte A de l'étude OSPREY a inclus 268 hommes atteints d'un cancer de la prostate à haut risque confirmé par biopsie et candidats à une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien. Chaque patient a effectué une seule TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) de la mi-cuisse au sommet du crâne. Trois lecteurs indépendants, ont interprété de façon centralisée et en insu chacune des TEP pour détecter une fixation anormale dans les ganglions lymphatiques pelviens de plusieurs sous-régions, y compris les ganglions lymphatiques iliaques communs. Les co-critères d'évaluation principaux étaient la spécificité et la sensibilité de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) en comparaison à l'histopathologie dans les ganglions lymphatiques pelviens. Les critères d'évaluation secondaires étaient la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) pour prédire la présence ou l'absence, respectivement, de cancer de la prostate dans la prostate et dans les ganglions lymphatiques.

Au total, 252 patients (94 %) ont effectué une prostatectomie avec curage ganglionnaire pelvien et disposaient de données histopathologiques suffisantes pour l'évaluation des ganglions lymphatiques pelviens. Les échantillons chirurgicaux ont été regroupés en trois régions : hémipelvis gauche, hémipelvis droit et autres. Pour chaque patient, les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et les résultats histopathologiques obtenus à partir de ganglions lymphatiques pelviens disséqués ont été comparés par région. Les résultats de la TEP/TDM sans confirmation histopathologique ont été exclus de l'analyse. Pour les 252 patients évaluable, l'âge moyen était de 64 ans (intervalle de 46 à 84 ans). La concentration de PSA sérique médiane était de 9,3 ng/mL. Le score de Gleason était de 7 pour 19 %, 8 pour 46 % et 9 pour 34 % des patients, le reste des patients ayant des scores de Gleason de 6 ou 10.

Les seuils prédéfinis pour les co-critères d'évaluation principaux étaient de 40 % pour la sensibilité et de 80 % pour la spécificité. La sensibilité ne présentant pas de pertinence statistique pour au moins deux des trois lecteurs indépendants de l'imagerie, l'étude a été considérée comme un échec.

Le tableau 2 montre la performance de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) selon chaque lecteur en utilisant l'histopathologie des ganglions lymphatiques pelviens comme standard de vérité, au niveau patient en fonction de la région (une région vraie positive définit un patient vrai positif). Environ 24 % des patients évaluable présentaient des métastases des ganglions lymphatiques pelviens d'après l'histopathologie (intervalle de confiance à 95 % : 19 % à 29 %).

**Tableau 2 : Évaluation des performances de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) pour la détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens dans la cohorte A de l'étude OSPREY (n=252) au niveau patient et en fonction de la région.**

	<b>Lecteur 1</b>	<b>Lecteur 2</b>	<b>Lecteur 3</b>
<b>Vrai positif</b>	23	17	23
<b>Faux positif</b>	7	4	9
<b>Faux négatif</b>	36	43	37
<b>Vrai négatif</b>	186	188	183
<b>Sensibilité, % (IC à 95 %)</b>	39 (27 à 51)	28 (17 à 40)	38 (26 à 51)
<b>Spécificité, % (IC à 95 %)</b>	96 (94 à 99)	98 (95 à 99)	95 (92 à 98)
<b>VPP, % (IC à 95 %)</b>	77 (62 à 92)	81 (59 à 93)	72 (56 à 87)
<b>VPN, % (IC 95 %)</b>	84 (79 à 89)	81 (76 à 86)	83 (78 à 88)

Abréviations : IC = intervalle de confiance, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative

Dans le cadre de la stadification initiale (cohorte A de l'étude OSPREY), le niveau élevé de concordance des lecteurs pour les métastases des ganglions lymphatiques pelviens (92,5 %) a été atteint avec un coefficient kappa de Fleiss de 0,78 (IC à 95 % : 0,71; 0,85).

Dans les analyses exploratoires, il a été observé une tendance de résultats vrais positifs chez les patients ayant un score total de Gleason de 8 ou plus et chez les patients ayant un stade tumoral T2c ou supérieur par rapport aux patients ayant un score de Gleason ou un stade tumoral inférieur.

Une comparaison de la performance diagnostique de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) avec l'imagerie conventionnelle chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque issus de la cohorte A de l'étude OSPREY a été réalisée dans le cadre d'une étude post-hoc. La VPP de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) a été trois fois plus élevée que celle de l'imagerie conventionnelle (médiane de 86,7 % contre 28,3 %, respectivement), malgré une sensibilité similaire (médiane de 40,3 % pour la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et de 42,6 % pour l'imagerie conventionnelle). La spécificité moyenne de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) était de 97,9 % contre 65,1 % pour l'imagerie conventionnelle, et la VPN moyenne de 83,2 % contre 78,8 % respectivement.

L'étude CONDOR a inclus 208 patients présentant une récurrence biologique d'un cancer de la prostate après un traitement initial à visée curative (prostatectomie radicale chez 85 % des patients). La concentration sérique médiane de PSA était de 0,82 ng/mL. Tous les patients inclus avaient une imagerie conventionnelle négative ou équivoque (TDM ou IRM pour la plupart des patients) dans les 60 jours précédant l'administration de piflufolastat (<sup>18</sup>F). Tous les patients ont effectué une seule TEP/TDM de la mi-cuisse au sommet du crâne avec imagerie facultative des membres inférieurs. Trois lecteurs indépendants ont interprété de façon centralisée et en insu chacune des TEP/TDM pour détecter la présence et la localisation de lésions positives. La localisation de chaque lésion a été classée en 5 régions (prostate/loge prostatique, ganglions lymphatiques pelviens, autres ganglions lymphatiques, tissus mous, os). Le critère d'évaluation principal était le taux de localisation correcte (CLR) au niveau patient, défini comme le pourcentage de patients pour lesquels il y avait une correspondance univoque entre la localisation d'au moins une lésion identifiée par imagerie TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et le standard composite de vérité. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 0,2 (CLR de 20 %) pour au moins deux des trois lecteurs indépendants, l'analyse du critère d'évaluation principal était considérée comme un succès. Le critère d'évaluation secondaire était l'impact sur la prise en charge du patient, défini comme le pourcentage de patients dont les plans de traitement du cancer de la prostate prévus ont été modifiés par les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F). Il a été mesuré par comparaison des questionnaires remplis avant et après la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) sur la prise en charge prévue.

En fonction du lecteur, 123 à 137 patients (59 à 66 %) avaient au moins une lésion identifiée comme étant positive à la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F) (Tableau 3). La région positive la plus fréquemment observée correspondait aux ganglions lymphatiques pelviens (40 à 42 % de toutes les régions positives à la TEP) tandis que la région positive la moins fréquente correspondait aux tissus mous (6 à 7 %).

En fonction du lecteur, 99 à 104 patients ayant une région positive à la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F) disposaient d'une confirmation selon le standard de référence composite de la localisation correspondante, comprenant l'histopathologie, l'imagerie (CT, IRM, échographie, TEP à la fluciclovine (<sup>18</sup>F), TEP à la choline ou scintigraphie osseuse) réalisée dans les 60 jours suivant la TEP/TDM, ou la réponse du taux de PSA sérique à la radiothérapie ciblée. Le tableau 3 présente les résultats de performance au niveau patient de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) par lecteur, incluant la valeur prédictive positive concordante avec la localisation, également appelée taux de localisation correcte (CLR). Un patient a été considéré comme un vrai positif s'il présentait au moins une localisation positive concordante à la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et au standard de référence composite.

**Tableau 3. Performance de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) au niveau patient dans l'étude CONDOR (n = 208)**

	Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3
<b>Négatif en TEP</b>	71	84	85
<b>Positif en TEP</b>	137	124	123
<b>Vrai positif</b>	89	87	84
<b>Faux positif</b>	15	13	15
<b>Non évaluable (positif en TEP sans standard de référence)</b>	33	24	24
<b>CLR, % (IC à 95 %)</b>	86 (79 à 92)	87 (80 à 94)	85 (78 à 92)

Abréviations : CLR = valeur prédictive positive concordant avec la localisation, IC = intervalle de confiance

Le tableau 4 présente les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) au niveau patient basés sur la lecture majoritaire, stratifiés par la concentration sérique de PSA. Le pourcentage de TEP positive a été calculé comme la proportion de patients ayant une TEP/TDM positive parmi tous les patients ayant eu une TEP/TDM. La probabilité qu'un patient présente au moins une lésion positive à la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F) augmente généralement avec une concentration sérique de PSA plus élevée.

**Tableau 4 : Résultats de la TEP au piflufolastat (<sup>18</sup>F) au niveau patient basés sur la lecture majoritaire et pourcentage de TEP positive\*, stratifiés par la concentration sérique de PSA dans l'étude CONDOR (n = 199)\*\***

PSA (ng/mL)	Patients présentant une TEP positive				Patients présentant une TEP négative	Pourcentage de TEP positive (IC à 95 %) *
	Total	VP	FP	Non évaluable (sans standard de référence)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24 à 46)
≥ 0,5 et < 1	18	12	3	3	18	50 (34 à 66)
≥ 1 et < 2	21	15	3	3	10	68 (51 à 84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83 à 98)
<b>Total</b>	120	88	13	19	79	60 (54 à 67)

\* Pourcentage de TEP positive = Patients présentant une TEP positive/total de patients ayant reçu une TEP/TDM. Les patients présentant une TEP positive comprennent les vrais positifs et les faux positifs ainsi que ceux qui n'avaient pas de standard de référence.

\*\* Six patients ont été exclus de ce tableau en raison de l'absence de concentration initiale de PSA, et trois patients ont été exclus de ce tableau en raison de l'absence de résultats majoritaires parmi les trois lecteurs. Abréviations : VP = vrai positif, FP = faux positif, IC = intervalle de confiance

Pour les 207 patients dont les questionnaires sur la prise en charge médicale ont été remplis par les médecins traitants avant et après l'imagerie au PSMA, un changement de la prise en charge prévue a été observé chez 64 % (131/207) des patients après la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F). Parmi les patients dont la prise en charge a été modifiée, les changements étaient dus à des résultats positifs de la TEP/TDM au PSMA pour 79 % (103/131) d'entre eux et à des résultats négatifs pour 21 % (28/131). Les changements les plus fréquents ont été le passage d'un traitement local de rattrapage à un traitement systémique (58 patients), de l'observation à l'initiation d'un traitement (49 patients), d'un traitement systémique non curatif à un traitement local de rattrapage (43 patients) et d'un traitement à l'observation (absence de traitement) (9 patients).

L'étude PYTHON était une étude randomisée, ouverte, comparative (deux traitements) et en cross-over. Elle a inclus 217 patients de sexe masculin présentant une première récurrence biologique d'un cancer de la prostate, ayant bénéficié d'un traitement initial à visée curative (prostatectomie radicale ± curage ganglionnaire étendu chez 73,2 % des patients, radiothérapie externe ou curiethérapie chez 26,8 % des patients). Le critère d'évaluation principal était le taux de détection défini comme le nombre de patients considérés comme positifs au niveau patient par les lecteurs indépendants parmi le nombre total de patients évalués (par la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et par la TEP/TDM à la fluorocholine (<sup>18</sup>F)). La différence significative entre les taux de détection du piflufolastat (<sup>18</sup>F) et de la fluorocholine (<sup>18</sup>F) a été prédéfinie à 12 %. Les critères d'évaluation secondaires étaient la sensibilité (rapport entre le nombre de patients définis comme positifs pour une région donnée par les lecteurs indépendants et le nombre total de patients considérés comme positifs pour une région donnée par le panel de vérité), la concordance (rapport entre le nombre de régions considérées comme positives par la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et la TEP/TDM à la fluorocholine (<sup>18</sup>F) + le nombre de régions définies comme négatives par la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et la TEP/TDM à la fluorocholine (<sup>18</sup>F) et le nombre total de régions évaluées) et l'impact sur la prise en charge des patients.

Deux cent un patients ont réalisé une TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et une TEP/TDM à la fluorocholine (<sup>18</sup>F) dans un ordre randomisé, de la mi-cuisse au sommet du crâne. Trois lecteurs indépendants, ont évalué de façon centralisée et en insu chacune des TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et à la fluorocholine (<sup>18</sup>F) pour détecter la présence et la localisation de lésions positives. La localisation de chaque lésion a été classée en 5 régions (prostate/loge prostatique, ganglions pelviens, autres ganglions lymphatiques, os, tissus mous). Une récurrence a été détectée par les lecteurs en insu chez 119 (60,4 %) et 82 (41,0 %) patients examinés par TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et à la fluorocholine (<sup>18</sup>F), respectivement. Les détails de l'interprétation globale des lecteurs indépendants en fonction de la concentration du PSA sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Taux de détection de la TEP/TDM par patient selon la concentration du PSA dans l'étude PYTHON (N = 201)**

<b>Concentration du PSA (ng/mL) à la première injection</b>	<b>piflufolastat (<sup>18</sup>F)</b>	<b>fluorocholine (<sup>18</sup>F)</b>
PSA < 0,2 (n = 6)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
PSA [0,2 à 0,5] (N = 68)	24 (35,3 %)	21 (30,9 %)
PSA [0,51 à 1] (N = 31)	17 (54,8 %)	10 (32,3 %)
PSA [1,01 à 2] (N = 19)	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)
PSA >2 (N = 57)	50 (87,7 %)	39 (68,4 %)

La sensibilité par patient a été évaluée pour 37 patients ayant un standard de vérité et est rapportée dans le tableau 6. La sensibilité par patient du piflufolastat (<sup>18</sup>F) était significativement plus élevée que celle de la fluorocholine (<sup>18</sup>F) (p < 0,0001).

**Tableau 6 : Sensibilité par patient (n = 37)**

TEP/TDM	piflufolastat ( <sup>18</sup> F)	fluorocholine ( <sup>18</sup> F)
Sensibilité (IC à 95 %)	58,3 % (IC à 95 % : 51,5 à 64,9)	40,6 % (IC à 95 % : 34,1 à 47,5)

Le taux de concordance entre la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) et la TEP/TDM à la fluorocholine (<sup>18</sup>F), évalué par région par les lecteurs de façon centralisée et en insu, était remarquablement élevé pour toutes les régions d'intérêt, à savoir : la loge prostatique : 87,3 % (81,9 à 91,3), les ganglions lymphatiques pelviens : 73,9 % (67,3 à 79,5), les ganglions lymphatiques extrapelviens : 86,5 % (81,0 à 90,6), les os : 86,9 % (81,5 à 91,0) et les autres organes : 92,0 % (87,3 à 95,1).

Pour la localisation de la récurrence confirmée par histologie, la concordance inter-lecteurs était de 84,2 % avec un coefficient kappa de Fleiss de 0,58 (IC à 95 % : 0,47 à 0,70) dans la cohorte B de l'étude OSPREY. Dans l'étude CONDOR, un taux de concordance inter-lecteurs de 76 % a été obtenu pour les images de la TEP/TDM au piflufolastat (<sup>18</sup>F) positives ou négatives avec un coefficient kappa de Fleiss de 0,65 (IC à 95 % : 0,58 à 0,73), alors que la concordance entre chaque lecteur central et le lecteur local variait de 83 à 84 %. Dans l'étude PYTHON, le taux de concordance inter-lecteurs était de 67,8 % avec un coefficient kappa de Fleiss de 0,55 (IC à 95 % : 0,47 à 0,63).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pylclari dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Distribution

Les concentrations sanguines diminuent de façon biphasique. La demi-vie de distribution est de  $0,17 \pm 0,04$  heure et la demi-vie d'élimination est de  $3,47 \pm 0,49$  heures.

### Fixation aux organes

Une accumulation physiologique de piflufolastat (<sup>18</sup>F) est observée dans les reins (16,5 % de l'activité administrée), le foie (9,3 %) et les poumons (2,9 %), dans les 60 minutes suivant l'administration intraveineuse. À 60 minutes après l'administration, la majeure partie des 70 % d'activité restante est distribuée dans le reste du corps.

### Élimination

Le piflufolastat (<sup>18</sup>F) a été le seul composant radioactif détecté par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) dans des échantillons de plasma jusqu'à 173 minutes après l'injection. L'élimination se fait par excrétion urinaire. Environ 50 % de la radioactivité administrée est excrétée dans l'urine au cours des 8 premières heures suivant l'injection.

### Demi-vie

La demi-vie biologique et la demi-vie efficace du piflufolastat (<sup>18</sup>F) sont respectivement de  $3,47 \pm 0,49$  heures et de 70 minutes environ.

## Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Une étude approfondie de toxicité avec une dose unique a été menée chez le rat avec le produit pharmaceutique non radioactif. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les animaux et aucun décès n'est survenu à la dose maximale de 0,5 mg/kg. Cette dose est plus de 875 fois supérieure à la dose clinique maximale de 40 µg/patient (ou 0,5714 µg/kg pour une masse corporelle de référence de 70 kg); en termes de surface corporelle, cette dose est environ 142 fois plus élevée, ce qui suggère une marge de sécurité adéquate.

Aucune autre étude n'a été réalisée.

Ce médicament n'est pas destiné à être administré de manière régulière ou en continu. Aux concentrations chimiques et aux activités utilisées pour les examens diagnostiques, il ne semble pas nécessaire de mener des études supplémentaires.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Éthanol

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)

Ascorbate de sodium

### **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**

10 heures après l'heure de calibration.

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur les étiquettes.

Après le premier prélèvement du médicament, il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Après dilution, conserver le médicament jusqu'à 4 heures sans dépasser l'heure de péremption.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans le pot de plomb d'origine.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après le premier prélèvement du médicament, voir rubrique 6.3.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les produits radioactifs.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I de 15 mL, fermé par un bouchon en chlorobutyle et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : un flacon multidose contient 0,5 mL à 10 mL de solution, correspondant à :

- 500 à 10 000 MBq à la date et heure de calibration de Pylclari 1 000 MBq/mL
- 750 à 15 000 MBq à la date et heure de calibration de Pylclari 1 500 MBq/mL

## **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, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis à la réglementation et/ou aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux exigences de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions d'asepsie appropriées doivent être prises.

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

Ce produit est administré à l'aide d'un cathéter souple intraveineux. L'administration doit être effectuée par voie intraveineuse stricte afin d'éviter une irradiation résultant d'une extravasation locale et des artefacts d'imagerie.

L'administration en bolus sera suivie d'un rinçage avec 5 à 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), afin d'assurer l'administration complète de la dose.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Si, à un moment quelconque de la préparation de ce médicament, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc. Il convient donc de prendre des mesures de radioprotection conformément aux réglementations nationales.

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**

CURIUM PET FRANCE

3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne

63 360 Saint-Beauzire - France

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

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

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

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **11. DOSIMÉTRIE**

Les données énumérées ci-dessous proviennent d'études cliniques commanditées.

Hypothèses :

Le fluor ( $^{18}\text{F}$ ) décroît en oxygène stable ( $^{18}\text{O}$ ) avec une demi-vie de 110 minutes en émettant un positon (rayonnement d'énergie maximale de 634 keV), suivi par des rayonnements d'annihilation photonique de 511 keV.

Le piflufolastat ( $^{18}\text{F}$ ) présente un comportement bi-exponentiel dans le sang, avec une demi-vie de distribution de  $0,17 \pm 0,044$  heure et une demi-vie d'élimination de  $3,47 \pm 0,49$  heures. Il se distribue dans les reins (16,5 % de l'activité administrée), le foie (9,3 %) et les poumons (2,9 %), dans les 60 minutes suivant l'administration intraveineuse.

Méthodologie :

L'activité intégrée dans le temps dans le tissu source a été obtenue à partir de données d'imagerie longitudinale. Les contours ou volumes d'intérêt (VOIs) ont généralement été tracés autour de différents organes contenant une activité, identifiés sur chaque image et pour chaque temps. La valeur S a été obtenue par simulation de Monte Carlo. Le calcul des doses absorbées a été effectué sur le logiciel OLINDA/EXM (2005). La dose efficace résultante a été calculée conformément aux recommandations de la publication 60 de l'ICRP

<b>ORGANE</b>	<b>DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)</b>
Glandes surrénales	0,0131
Surfaces osseuses	0,0099
Cerveau	0,0021
Sein	0,0058
Paroi de la vésicule biliaire	0,0141
Tractus gastro-intestinal	
Paroi de l'estomac	0,0092
Paroi de l'intestin grêle	0,0089
Paroi supérieure du gros intestin	0,0091
Paroi inférieure du gros intestin	0,0073
Paroi du cœur	0,0171
Reins	0,123
Foie	0,037
Poumons	0,0102
Muscles	0,0069
Pancréas	0,0124
Moelle osseuse	0,0071
Peau	0,0052
Rate	0,0271
Testicules	0,0059
Thymus	0,007
Thyroïde	0,0062
Paroi de la vessie	0,0072
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0116</b>

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 360 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 4,2 mSv.

Pour une activité administrée de 360 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques (reins, foie et rate) sont respectivement de 44,3 mGy, 13,3 mGy et 9,8 mGy.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

### Mode d'administration

Ce médicament prêt à l'emploi peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Les prélèvements du volume approprié doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Le flacon ne doit pas être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou d'un système de préparation automatisé et agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

Ce médicament ne doit être utilisé que lorsque le volume d'injection est supérieur à 0,2 mL. Si le volume d'injection est compris entre 0,2 et 1 mL, seules des seringues de taille appropriée (1 mL) doivent être utilisées.

### Contrôle qualité

L'emballage doit être vérifié avant utilisation et l'activité de la solution doit être mesurée à l'aide d'un activimètre.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide et exempte de particules visibles doit être utilisée.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>