

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pylclari 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie

Pylclari 1.500 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pylclari 1.000 MBq/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 1.000 MBq ¹⁸F-piflufolastat op de datum en het tijdstip van ijking.

De totale activiteit per injectieflacon varieert van 500 MBq tot 10.000 MBq op de datum en het tijdstip van ijking.

Pylclari 1.500 MBq/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 1.500 MBq ¹⁸F-piflufolastat op de datum en het tijdstip van ijking.

De totale activiteit per injectieflacon varieert van 750 MBq tot 15.000 MBq op de datum en het tijdstip van ijking.

Fluor (¹⁸F) breekt af tot stabiele zuurstof (¹⁸O) met een halveringstijd van 110 minuten door emissie van een positronstraling met een maximale energie van 634 keV, gevolgd door fotonische vernietigingsstralen van 511 keV.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing bevat maximaal 3,5 mg natrium en 90 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH tussen 4,5 en 7,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Pylclari is bestemd voor de detectie van prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve laesies met positronemissietomografie (PET) bij volwassenen met prostaatkanker in de volgende klinische omgevingen:

- Primaire stadiëring van patiënten met hoog-risico prostaatkanker voorafgaand aan de initiële curatieve therapie,
- Om het opnieuw optreden van prostaatkanker te lokaliseren bij patiënten met een vermoedelijk recidief, gebaseerd op hoger wordende prostaatspecifiek antigeen (PSA)-serumspiegels na primaire behandeling met curatieve bedoeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor gebruik in specifieke faciliteiten voor nucleaire geneeskunde en mag alleen worden gehanteerd door bevoegd personeel.

Dosering

De gemiddelde aanbevolen activiteit van ^{18}F -piflufolastat is 4 MBq/kg lichaamsgewicht en kan variëren van 3 tot 5 MBq/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van de gebruikte PET-apparatuur en de wijze van verkrijging. De minimale activiteit mag niet lager zijn dan 190 MBq en de maximale activiteit mag niet hoger zijn dan 360 MBq.

Nierfunctiestoornis / leverfunctiestoornis

^{18}F -piflufolastat is alleen onderzocht bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen. De toe te dienen activiteit dient zorgvuldig te worden overwogen, aangezien verhoogde blootstelling aan straling bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie mogelijk is.

^{18}F -piflufolastat is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er bestaat geen relevant gebruik van ^{18}F -piflufolastat bij de pediatrische populatie.

Wijze van toediening

Het wordt toegediend door middel van één enkele intraveneuze injectie.

Pylclari is verkrijgbaar in multidosis flacons. Het minimale volume bedraagt 0,5 ml oplossing per injectieflacon.

Het volume van de toe te dienen oplossing kan variëren van 0,2 ml tot 10 ml.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Beeldvorming

Het wordt aanbevolen de patiënt in rugligging met de armen boven het hoofd te plaatsen. Een niet-contrastversterkte lagedosis-CT-scan wordt uitgevoerd vanaf de top van de schedel tot aan het midden van de dij voor attenuatiecorrectie en anatomische correlatie. De PET-scan wordt uitgevoerd vanaf het midden van de dij tot de bovenkant van de schedel, te beginnen 90 tot 120 minuten na de injectie met tracerstof. Ze moet de onderste ledematen omvatten als er een ziekte bekend is of vermoed wordt. De duur van de beeldvorming bedraagt 12 tot 40 minuten, afhankelijk van het type PET-camera's, het aantal lighouding (meestal 6 tot 8) en de acquisitietijd per lighouding (meestal 2 tot 5 minuten). Als de scan tot onbepaalde bevindingen leidt, en op voorwaarde dat er voldoende activiteit overblijft voor adequate telstatistieken, kunnen ook late opnames worden verricht, waardoor de achtergrondactiviteit afneemt.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke overgevoeligheid of anafylactische reacties

Indien overgevoeligheid of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden gestart. Om onmiddellijk optreden in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de benodigde geneesmiddelen en apparatuur, zoals endotracheale buis en beademingsapparatuur, onmiddellijk beschikbaar zijn.

Individuele rechtvaardiging van het voordeel/risico

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling kunnen worden gerechtvaardigd door het te verwachten voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Verminderde nierfunctie

Een zorgvuldige afweging van de voordelen ten opzichte van de risico's bij deze patiënten is noodzakelijk omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij de pediatrische populatie, zie rubriek 4.2.

Voorbereiding van de patiënt

De patiënt moet vóór het begin van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en het advies krijgen vóór het onderzoek te plassen, om de blaasactiviteit te verminderen, en zo vaak mogelijk tijdens de eerste uren na het onderzoek om blootstelling aan straling te verminderen.

Er kan een diureticum, waarvan verwacht wordt dat het binnen de opnameperiode werkt, worden toegediend om de interpretatie van ^{18}F -piflufolastat-PET-CT te verbeteren, aangezien dit leidt tot minder activiteitsafzetting in de urineleiders en de blaas.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 12 uur na de injectie worden beperkt.

Interpretatie van ^{18}F -piflufolastat-beelden

De aanbevolen methode voor de interpretatie van PET-afbeeldingen met ^{18}F -piflufolastat-PET-CT is de visuele interpretatie.

Laesies moeten als verdacht worden beschouwd als de opname groter is dan de fysiologische opname in dat weefsel of groter dan de naburige achtergrond als er geen fysiologische opname wordt verwacht.

^{18}F -piflufolastat hoopt zich op in normaal weefsel met een hoge PSMA-dichtheid, waaronder de traanklieren, speekselklieren, lever, milt en nieren. Normale organen vertonen een significante variabiliteit in de opname van ^{18}F -piflufolastat; het effect van tumorbelasting op de normale opname is echter minimaal en het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significant is. De expressie van PSMA wordt voornamelijk gevonden bij prostaatkanker, maar kan ook worden waargenomen bij andere neoplasmata (bv. niercelcarcinoom, hepatocarcinoom, borstkanker, longkanker en andere maligniteiten) of niet-maligne aandoeningen (bv. hemangioom, ganglia, aangezien zij lymfeklieren kunnen nabootsen, goedaardige botziekte, zoals de ziekte van Paget of pulmonaire sarcoïdose/granulomatose).

Beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door lezers die zijn opgeleid in de interpretatie van PET-beelden met ^{18}F -piflufolastat.

Klinische correlatie, die histopathologische evaluatie van de vermoedelijke plaats van prostaatkanker kan omvatten, wordt aanbevolen. Een negatief beeld sluit de aanwezigheid van prostaatkanker niet uit en een positief beeld bevestigt de aanwezigheid van prostaatkanker niet.

^{18}F -piflufolastat werd niet bestudeerd voor de opsporing van metastasen op afstand in primaire stadia.

De prestaties van ^{18}F -piflufolastat bij beeldvorming van patiënten met biochemische tekenen van recidief van prostaatkanker lijken te worden beïnvloed door PSA-serumspiegels (zie rubriek 5.1). De prestaties van ^{18}F -piflufolastat voor beeldvorming van gemetastaseerde pelviene lymfeklieren voorafgaand aan de initiële definitieve behandeling lijken te worden beïnvloed door risicofactoren zoals de Gleason-score.

Kleine lymfekliermetastasen, of elke laesie met een ruimtelijke resolutie van PET (= 5 mm), kunnen door ^{18}F -piflufolastat-PET-CT worden gemist.

Tot op heden zijn er geen resultaatgegevens beschikbaar die de verdere behandeling van patiënten op basis van PSMA-PET in de primaire stadiëring ondersteunen. Daarom mag de behandeling niet worden gewijzigd op basis van uitsluitend de bevindingen van ^{18}F -piflufolastat-PET-CT.

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat tot 3,5 mg natrium per ml equivalent aan 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 900 mg alcohol (ethanol) per toediening, overeenkomend met 90 mg per ml. De hoeveelheid in 10 ml van dit geneesmiddel is equivalent aan minder dan 23 ml bier of 11 ml wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Androgeendeprivatietherapie (ADT) en andere therapieën die gericht zijn op de androgeenroute, zoals androgeenreceptorantagonisten, kunnen resulteren in veranderingen in de opname van ^{18}F -piflufolastat bij prostaatkanker. Het effect van deze behandelingen op de prestatie van ^{18}F -piflufolastat PET met piflufolastat is niet vastgesteld.

Chronische behandeling met diuretica lijkt geen interferentie te hebben met ^{18}F -piflufolastat voor de interpretatie van beelden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

^{18}F -piflufolastat is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.

Borstvoeding

^{18}F -piflufolastat is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid verricht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pylclari heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van toediening aan 797 patiënten in drie klinisch wetenschappelijke onderzoeken en van spontane meldingen. In de klinisch wetenschappelijke onderzoeken kreeg elke patiënt een enkelvoudige toediening met een mediane toegediende activiteit van 330 MBq.

Bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische ontwikkeling en worden hieronder weergegeven volgens lichaamssysteem/orgaanklasse van MedDRA.

Tabellen met bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Zelden ($1/10.000$, $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen bij ^{18}F -piflufolastat

Lichaamssysteem/orgaanklassen van MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Dehydratie	Soms
Psychische stoornissen	Desoriëntatie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope	Niet bekend *
	Dysgeusie	Vaak
	Hoofdpijn	
	Duizeligheid	Soms
	Hyperesthesie	
Migraine		
Oogaandoeningen	Gezichtsvelddefect	Soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Duizeligheid	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Niet bekend *
	Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Droge huid	Soms
	Uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Soms
	Spierzwakte	
	Pijn in de extremiteiten	

Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Soms
	Ongemak op de borst	Soms
	Uitslag op de toedieningsplaats	
	Abnormaal gevoel	
	Pijn op de injectieplaats	

*Bijwerkingen afgeleid van spontane meldingen met een onbekende frequentie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In totaal werden bij 69 patiënten (8,6%) 108 behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld, met hoofdpijn (1,4%), dysgeusie (1,0%) en vermoeidheid (0,5%) als vaakst voorkomende. Drie ernstige geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (overgevoeligheid, hoofdpijn en paresthesie) werden gemeld, alle ondervonden door één patiënt, en alleen overgevoeligheid werd beoordeeld als aan geneesmiddel gerelateerd bij deze patiënt met een significante voorgeschiedenis van allergische reacties. Alle drie de ernstige geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen verdwenen.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met kankerinductie en de mogelijkheid van de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen.

Aangezien de effectieve dosis 4,2mSv bedraagt wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 360 MBq wordt toegediend aan een patiënt die 70 kg weegt, wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid zullen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De maximale hoeveelheid ¹⁸F-piflufolastat-injectie die veilig kan worden toegediend aan mensen is niet bepaald.

In geval van toediening van een overdosis straling moet de aan de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk worden verminderd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam door geforceerde diurese en frequente blaaslediging. Het kan nuttig zijn om een schatting te maken van de effectieve dosis die werd toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaca, andere diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IX16.

Werkingsmechanisme

Prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA) is een transmembraanglycoproteïne dat voornamelijk bij lage concentraties tot expressie komt in normaal humaan prostaatepitheel, maar dat overdreven tot expressie komt door maligne weefsels, met name door prostaatkankercellen, waaronder metastatische ziekten. Fluor (¹⁸F) is een β⁺-emitterend radionuclide dat positronemissietomografie mogelijk maakt.

¹⁸F-piflufolastat is een selectieve met fluor-18 gelabelde ‘small molecule’ PSMA-remmer van de tweede generatie. Op basis van de intensiteit van de signalen wijzen PET-beelden die zijn verkregen met behulp van ¹⁸F-piflufolastat op de aanwezigheid van PSMA-expressieve weefsels.

Farmacodynamische effecten

In de chemische concentraties die gebruikt worden voor diagnostisch onderzoek lijkt dit geneesmiddel geen farmacodynamische activiteit te hebben.

Klinische werkzaamheid

De veiligheid en werkzaamheid van ¹⁸F-piflufolastat werden geëvalueerd in drie prospectieve, open-label, multicentrische klinische onderzoeken bij mannen met prostaatkanker: OSPREY (NCT02981368), CONDOR (NCT03739684) en PYTHON (EudraCT nummer 2020-000121-37).

In OSPREY cohort A werden 268 mannen opgenomen met een door biopsie bewezen hoog-risico prostaatkanker die werden beschouwd als kandidaten voor radicale prostatectomie en pelviene lymfeklierdissectie. Elke patiënt kreeg een enkele ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT van het midden van de dij tot de bovenkant van de schedel. Drie centrale onafhankelijke lezers die geblindeerd waren voor alle klinische informatie interpreteerden elke PET-scan op de aanwezigheid van abnormale opname in pelviene lymfeklieren in meerdere subregio's, waaronder de gewone iliacale lymfeklieren. Co-primaire eindpunten waren specificiteit en gevoeligheid van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT tegen histopathologie binnen de lymfeklieren in het bekken. Secundaire eindpunten waren de positief voorspellende waarde (PVW) en negatief voorspellende waarde (NVW) van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT om de aanwezigheid of afwezigheid van prostaatkanker in respectievelijk de prostaatklier en de lymfeklieren in cohort A te voorspellen.

In totaal ondergingen 252 patiënten (94%) prostatectomie en dissectie van de pelviene lymfeklieren en hadden voldoende histopathologische gegevens voor beoordeling van de pelviene lymfeklieren. Chirurgisch resectiemateriaal werd in drie regio's verdeeld: linker bekkenhelft, rechter bekkenhelft, en andere. Voor elke patiënt werden de PET-CT-resultaten van ¹⁸F-piflufolastat en de histopathologische resultaten van gedissecteerde lymfeklieren van het bekken per operatiegebied vergeleken. PET-CT-resultaten op locaties die niet werden gedissecteed, werden van de analyse uitgesloten. Voor de 252 beoordeelbare patiënten bedroeg de gemiddelde leeftijd 64 jaar (spreiding 46 tot 84 jaar). Het mediane serum-PSA bedroeg 9,3 ng/ml. De totale Gleason-score bedroeg 7 voor 19%, 8 voor 46% en 9 voor 34% van de patiënten, terwijl de rest van de patiënten Gleason-scores van 6 of 10 had.

De vooraf bepaalde drempels voor de co-primaire eindpunten bedroegen 40% voor gevoeligheid en 80% voor specificiteit. Gevoeligheid behaalde geen statistische significantie voor minstens 2 van de 3 onafhankelijke beoordelaars en werd bijgevolg beschouwd als een mislukte studie.

Tabel 2 toont de PET-CT-prestaties van ¹⁸F-piflufolastat door de lezer met behulp van histopathologie van de pelviene lymfeklier als standaardreferentie, op patiëntniveau met regiomatching (één echt positief gebied definieert een echt positieve patiënt). Ongeveer 24% van de beoordeelbare patiënten had metastasen van de pelviene lymfeklieren gebaseerd op histopathologie (95%-betrouwbaarheidsinterval: 19%, 29%).

Tabel 2: Prestatiebeoordeling van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT voor detectie van metastasering in pelviene lymfeklieren in OSPREY cohort A (n=252) met behulp van analyse van patiëntniveau en regiomatching

	Lezer 1	Lezer 2	Lezer 3
Echt positief	23	17	23
Vals-positief	7	4	9
Vals-negatief	36	43	37
Echt negatief	186	188	183
Gevoeligheid, % (95%-BI)	39 (27;51)	28 (17;40)	38 (26;51)
Specificiteit, % (95%-BI)	96 (94;99)	98 (95;99)	95 (92;98)
PVW, % (95%-BI)	77 (62;92)	81 (59;93)	72 (56;87)
NVW, % (95%-BI)	84 (79;89)	81 (76;86)	83 (78;88)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval, PVW = positief voorspellende waarde, NVW = negatief voorspellende waarde

Voor primaire stadiëring (OSPREY Cohort A) werd een overeenkomst bereikt met een lezer op hoog niveau voor metastasen van pelviene lymfeklieren (92,5%) met Fleiss' kappa-statistiek van 0,78 (95%-BI: 0,71; 0,85).

In verkennende analyses waren er numerieke trends naar meer echt positieve resultaten bij patiënten met een totale Gleason-score van 8 of hoger en bij patiënten met een tumorstadium van T2c of hoger in vergelijking met patiënten met een lagere Gleason-score of vroeger tumorstadium.

Een vergelijking op de diagnostische prestaties van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT met conventionele beeldvorming bij de baseline bij patiënten met hoog-risico prostaatkanker van de Ospray Cohort A, werd als post-hoc-studie uitgevoerd. Uit ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT bleek een 3 keer hogere PVW dan conventionele beeldvorming (mediaan van respectievelijk 86,7% vs. 28,3%) ondanks een gelijkaardige gevoeligheid (mediaan van 40,3% voor ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en 42,6% voor conventionele beeldvorming). De mediane specificiteit van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT bedroeg 97,9% en 65,1% voor conventionele beeldvorming en mediane NVW van respectievelijk 81,2% vs. 78,8%.

Aan CONDOR namen 208 patiënten deel met biochemische tekenen van verdenking van recidiverende prostaatkanker na de initiële behandeling (radicale prostatectomie bij 85% van de patiënten). Het mediane serum-PSA bedroeg 0,82 ng/ml. Alle opgenomen patiënten hadden binnen 60 dagen vóór toediening van ¹⁸F-piflufolastat een negatieve of twijfelachtige beoordeling van conventionele beeldvorming bij prostaatkanker (voor de meeste patiënten CT of MRI). Alle patiënten kregen één PET-CT vanaf het midden van de dij tot de bovenkant van de schedel met optionele beeldvorming van de onderste ledematen. Drie onafhankelijke centrale lezers, geblindeerd naar alle klinische informatie, beoordeelden elke PET-CT-scan op de aanwezigheid en locatie van positieve laesies. De locatie van elke laesie werd onderverdeeld in 5 regio's (prostaat/prostaatbed, pelviene lymfeklieren, andere lymfeklieren, weke delen, bot). Het primaire eindpunt was het correcte lokalisatiepercentage (CLR) op het niveau van de patiënt, gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie er een een-op-een correspondentie was tussen lokalisatie van ten minste één laesie die werd vastgesteld bij beeldvorming met ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en de samengestelde waarheidsnorm. Indien de onderste grens van de 95%-BI >0,2 was (CLR van 20%) voor minstens 2 van de 3 onafhankelijke beeldvormingsbeoordelaars, dan werd de primaire eindpuntanalyse als succesvol beschouwd. Het secundaire eindpunt was de impact op de behandeling van patiënten (IMP) gedefinieerd als het percentage patiënten met een verandering in de beoogde plannen voor de behandeling van prostaatkanker als gevolg van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT, gemeten door vergelijking van de bedoelde vragenlijsten voor de behandeling ingevuld voor en na beeldvormende resultaten met ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT.

Afhankelijk van de lezer hadden in totaal 123 tot 137 patiënten (59% tot 66%) ten minste één laesie die als ¹⁸F-piflufolastat-PET-positief werd geïdentificeerd (Tabel 3). De regio die het meest werd

waargenomen voor een PET-positieve bevinding was de pelviene lymfeklieren (40% tot 42% van alle PET-positieve regio's) en de minst voorkomende regio was weke delen (6% tot 7%).

Afhankelijk van de lezer hadden 99 tot 104 patiënten met een ¹⁸F-piflufolastat-PET-positieve regio locatieafhankelijke samengestelde referentiestandaardinformatie die bestond uit histopathologie, beeldvorming (CT, MRI, echografie, ¹⁸F-fluciclovine-PET, choline-PET of botscaan) verkregen binnen 60 dagen na de PET-CT-scan, of respons van serum-PSA op gerichte radiotherapie. Tabel 3 toont de prestatieresultaten op patiëntniveau van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT per lezer, met inbegrip van een locatieafhankelijke positief voorspellende waarde, ook bekend als het Correcte Lokalisatiepercentage (CLR). Een patiënt werd als echt positief beschouwd als ten minste één overeenkomende locatie positief was op zowel ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT als de samengestelde referentiestandaard.

Tabel 3. Prestaties van ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT op patiëntniveau in CONDOR (n=208)

	Lezer 1	Lezer 2	Lezer 3
PET-negatief	71	84	85
PET-positief	137	124	123
Echt positief	89	87	84
Vals-positief	15	13	15
Niet beoordeelbaar (PET-positief zonder referentienorm)	33	24	24
CLR % (95%-BI)	86 (79,92)	87 (80,94)	85 (78,92)

Afkortingen: CLR = locatieafhankelijke positief voorspellende waarde, BI = betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4 toont de PET-CT-resultaten op patiëntniveau van ¹⁸F-piflufolastat van de meerderheid, gestratificeerd op serum-PSA-niveau. Het percentage PET-positiviteit werd berekend als het aantal patiënten met een positieve PET-CT op alle gescande patiënten. De waarschijnlijkheid dat een patiënt ten minste één ¹⁸F-piflufolastat-PET-positieve laesie heeft, nam in het algemeen toe bij een hogere PSA-spiegel in serum.

Tabel 4: ¹⁸F-piflufolastat PET-resultaten op patiëntniveau en percentage PET-positiviteit* gestratificeerd op serum-PSA-niveau in de CONDOR-studie op basis van meerderheidsresultaat door drie lezers (n=199)**

PSA (ng/ml)	PET-positieve patiënten				PET-negatieve patiënten	Percentage PET-positiviteit (95%-BI) *
	Totaal	TP	FP	Niet beoordeelbaar (zonder referentienorm)		
< 0,5	24	11	4	9	45	35 (24;46)
≥ 0,5 en < 1	18	12	3	3	18	50 (34;66)
≥ 1 en < 2	21	15	3	3	10	68 (51;84)
≥ 2	57	50	3	4	6	90 (83;98)
Totaal	120	88	13	19	79	60 (54;67)

* Percentage PET-positiviteit = PET-positieve patiënten/totaal aantal gescande patiënten. PET-positieve patiënten omvatten zowel echt-positieve en vals-positieve patiënten als patiënten die niet over standaardreferentie-informatie beschikten.

** Zes patiënten werden uitgesloten van deze tabel vanwege een gebrek aan uitgangswaarde voor de PSA-spiegel, en drie patiënten werden uitgesloten van deze tabel vanwege een gebrek aan meerderheidsresultaat onder de drie lezers.

Afkortingen: TP = echt positief, FP = vals positief, BI = betrouwbaarheidsinterval

Van de 207 patiënten met vragenlijsten over de medisch behandeling die werden ingevuld door behandelende artsen bij pre- en post-PSMA-beeldvorming, had 64% (131/207) van de patiënten een verandering in de beoogde behandeling na ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT. Van de patiënten met gewijzigde klinische plannen was 79% (103/131) het gevolg van positieve PSMA-PET-CT-bevindingen, en 21%

(28/131) het gevolg van negatieve scans. De meest frequente veranderingen waren van lokale salvagetherapie naar systemische therapie (58 patiënten), van observatie naar aanvang van elke therapie (49 patiënten), van niet-curatieve systemische therapie naar lokale salvagetherapie (43 patiënten), en van geplande behandeling naar observatie (geen behandeling) (9 patiënten).

PYTHON was een gerandomiseerde, open-label, cross-overstudie met twee behandelingen. Aan het onderzoek namen 217 mannelijke patiënten deel met een eerste biochemisch recidief van prostaatkanker, die een definitieve behandeling ondergingen (radicale prostatectomie (RP) ± uitgebreide lymfeklierdissectie (eLND) bij 73,2% van de patiënten, *external beam radiation therapy* (EBRT) of brachytherapie bij 26,8% van de patiënten). Het primaire eindpunt was detectiepercentage (DR) gedefinieerd als aantal patiënten gedefinieerd als positief op patiëntniveau door de onafhankelijke lezers van het totale aantal beoordeelde patiënten (voor ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT). Een belangrijk verschil van 12% detectiegraad ten voordele van ¹⁸F-piflufolastat ten opzichte van fluorocholine (¹⁸F) was vooraf gedefinieerd. Secundaire eindpunten waren gevoeligheid (verhouding tussen het aantal patiënten dat door de onafhankelijke lezers als positief voor een bepaalde regio werd gedefinieerd en het totale aantal patiënten dat door het waarheidspanel als positief voor een bepaalde regio werd beoordeeld), concordantie (verhouding tussen het aantal regio's dat door zowel ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT als ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT als positief werd gedefinieerd + het aantal regio's dat door zowel ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT als negatief werd gedefinieerd en het totale aantal beoordeelde regio's) en het effect op de behandeling van patiënten.

Tweehonderdeneen (201) patiënten ondergingen één ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en één ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT van het midden van de dij tot de bovenkant van de schedel in een gerandomiseerde volgorde. Drie onafhankelijke centrale lezers, geblindeerd naar alle klinische informatie, beoordeelden elke ¹⁸F-piflufolastat- en elke ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT op de aanwezigheid en locatie van positieve laesies. De locatie van elke laesie werd onderverdeeld in 5 regio's (prostaat/prostaatbed, pelviene lymfeklieren, andere lymfeklieren, bot, weke delen). Het opnieuw optreden werd vastgesteld door de blinde leesexperts bij 119 (60,4%) en 82 (41,0%) van de patiënten met respectievelijk ¹⁸F-piflufolastat- en ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT. Nadere gegevens over de algemene interpretatie van de onafhankelijke lezers op basis van PSA-niveau zijn te vinden in tabel 5.

Tabel 5: Detectiepercentage PET-CT per patiënt op PSA-niveau in PYTHON-onderzoek (N=201)

PSA (ng/ml) niveau bij eerste injectie	¹⁸ F-piflufolastat	¹⁸ F-fluorocholine
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%)

De gevoeligheid per patiënt werd beoordeeld bij 37 patiënten met een standaardreferentie en wordt vermeld in Tabel 6. De gevoeligheid van ¹⁸F-piflufolastat per patiënt was significant hoger dan die van ¹⁸F-fluorocholine (p<0,0001).

Tabel 6: Gevoeligheid per patiënt (n=37)

PET-CT	¹⁸ F-piflufolastat	¹⁸ F-fluorocholine
Gevoeligheid (95%-BI)	58,3% (95%-BI 51,5;64,9)	40,6% (95%-BI 34,1;47,5)

Het concordantiepercentagecijfer tussen ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT en ¹⁸F-fluorocholine-PET-CT volgens centrale blinde lezers per regio was opmerkelijk hoog voor alle regio's van belang, namelijk

het prostaatbed: 87,3% (81,9; 91,3), pelviene lymfeklieren: 73,9% (67,3; 79,5), niet-pelviene lymfeklieren: 86,5% (81,0; 90,6), botten: 86,9% (81,5; 91,0) en andere organen: 92,0% (87,3; 95,1).

Wat de lokalisatie van recidief betreft, bereikten de centrale lezers een overeenkomst van 84,2% met een Fleiss' kappa-statistiek van 0,58 (95%-BI: 0,47; 0,70) voor alle biopsiebeelden in OSPREY Cohort B. In CONDOR toonden de centrale lezers 76% overeenstemming in het interpreteren van positieve of negatieve ¹⁸F-piflufolastat-PET-CT-scans met een Fleiss' kappa-statistiek van 0,65 (95%-BI: 0,58; 0,73), terwijl de overeenstemming tussen elke centrale lezer en de lokale lezer varieerde van 83% tot 84%. In PYTHON was het percentage van de interreader-overeenkomst 67,8%, en de overeenkomstige Fleiss' kappa was 0,55 (95%-BI: 0,47; 0,63).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pylclari in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de diagnose van prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De bloedspiegels dalen op een bifasische manier. De distributiehelfwaardetijd bedraagt $0,17 \pm 0,04$ uur en de eliminatiehelfwaardetijd bedraagt $3,47 \pm 0,49$ uur.

Orgaanopname

Fysiologische accumulatie van ¹⁸F-piflufolastat wordt binnen 60 minuten na intraveneuze toediening waargenomen in de nieren (16,5% van de toegediende activiteit), lever (9,3%) en longen (2,9%). Het grootste deel van de resterende 70% van de activiteit bij 60 minuten is met het achtergrondgebied van de rest van het lichaam.

Eliminatie

Het enige radioactieve bestanddeel dat tot 173 minuten na de injectie in plasmamonsters met hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC) werd gedetecteerd, was onveranderd ¹⁸F-piflufolastat. Eliminatie vindt plaats door uitscheiding via de urine. In de eerste 8 uur na de injectie wordt ongeveer 50% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden.

Halfwaardetijd

De biologische en effectieve halfwaardetijd van ¹⁸F-piflufolastat bedraagt respectievelijk $3,47 \pm 0,49$ uur en ongeveer 70 minuten.

Nier-/leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is niet gekarakteriseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een uitgebreide toxiciteitsstudie met enkelvoudige doses werd uitgevoerd bij ratten met het niet-radioactieve geneesmiddel. Bij geen van de dieren werden bijwerkingen waargenomen en bij de hoogste onderzochte dosis van 0,5 mg/kg traden geen sterfgevallen op. Deze dosis is meer dan 875 maal hoger dan de maximale klinische dosis van 40 µg/patiënt (of 0,5714 µg/kg voor een referentielichaamsgewicht van 70 kg); op basis van het lichaamsoppervlak is deze dosis ongeveer 142 maal hoger, wat een adequate veiligheidsmarge suggereert.

Er werden geen andere onderzoeken uitgevoerd.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening. Bij de chemische concentraties en de voor diagnostisch onderzoek gebruikte activiteiten lijken aanvullende onderzoeken niet nodig.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol
0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie
Natriumascorbaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

10 uur na ijking .
De uiterste gebruiksdatum en -tijd zijn op de etiketten vermeld.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Na verdunning bewaren gedurende maximaal 4 uur zonder de vervaltijd te overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke loden afscherming.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na de eerste optrekking van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

De opslag van radiofarmaceutica moet in overeenstemming zijn met de nationale regelgeving inzake radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml type I-glazen injectieflacon, afgesloten met een stop van chloorbutylrubber en een aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon met meerdere doses bevat 0,5 ml tot 10 ml oplossing, overeenkomend met:

- 500 tot 10.000 MBq op het tijdstip van ijking van Pylclari 1.000 MBq/ml
- 750 tot 15.000 MBq op het tijdstip van ijking van Pylclari 1.500 MBq/ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend door daartoe bevoegde personen in een daarvoor aangewezen klinische omgeving. Ontvangst, opslag, gebruik, overbrenging en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of relevante vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaca dienen te worden bereid op een wijze die voldoet aan de eisen inzake stralingsveiligheid en farmaceutische kwaliteit. Adequate aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit product wordt toegediend via een intraveneuze flexibele katheter. De toediening moet strikt intraveneus zijn om bestraling als gevolg van lokale extravasatie te voorkomen, evenals beeldvormende artefacten.

De bolustoediening wordt gevolgd door een spoeling met 5-10 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie, om volledige afgifte van de dosis te garanderen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens de bereiding van het product blijkt dat de flacon al eerder geopend is geweest, mag het niet worden gebruikt.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van besmetting van het geneesmiddel en bestraling van de toediensers tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Bij de toediening van radiofarmaca ontstaan risico's voor andere personen door uitwendige straling of verontreiniging door het morsen van urine, braaksel, enz. Daarom moeten overeenkomstig de nationale voorschriften voorzorgsmaatregelen voor stralingsbescherming worden genomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CURIUM PET FRANCE
3 rue Marie Curie, Biopole Clermont-Limagne
63 360 Saint-Beauzire - Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1746/001

EU/1/23/1746/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De hieronder vermelde gegevens zijn afkomstig van gesponsorde klinische studies.

Aannames:

Fluor (^{18}F) breekt af tot stabiele zuurstof (^{18}O) met een halveringstijd van 110 minuten door emissie van een positronstraling met een maximale energie van 634 keV, gevolgd door fotonische vernietigingsstralen van 511 keV.

^{18}F -piflufolastat vertoont bi-exponentieel gedrag in het bloed, met een distributiehelfwaardetijd van $0,17 \pm 0,044$ uur en een eliminatiehelfwaardetijd van $3,47 \pm 0,49$ uur. Het wordt binnen 60 minuten na intraveneuze toediening verdeeld over de nieren (16,5% van de toegediende activiteit), lever (9,3%) en longen (2,9%).

Methode:

De in de tijd geïntegreerde activiteit in bronweefsel werd verkregen uit longitudinale beeldvormingsgegevens. Contouren of volumes van belang (VOI's) werden gewoonlijk getrokken rond verschillende activiteit-bevattende organen die op elk beeld op elk tijdpunt werden geïdentificeerd. De S-waarde werd verkregen door Monte Carlo-simulatie. De berekening van de geabsorbeerde doses is uitgevoerd met de OLINDA/EXM-software (2005). De resulterende effectieve dosis werd berekend volgens ICRP 60.

ORGAAN	GEABSORBEERDE DOSIS PER TOEGEDIENDE EENHEID ACTIVITEIT (mGy/MBq)
Endocriene klieren	0,0131
Botoppervlakken	0,0099
Hersenen	0,0021
Borst	0,0058
Galblaaswand	0,0141
Maag en darm	
Maagwand	0,0092
Dunnedarmwand	0,0089
Dikkedarmwand (bovenste deel)	0,0091
Dikkedarmwand (onderste deel)	0,0073
Hartwand	0,0171
Nieren	0,123
Lever	0,037
Longen	0,0102
Spieren	0,0069
Alvleesklier	0,0124
Rood beenmerg	0,0071
Huid	0,0052
Milt	0,0271
Testes	0,0059
Thymus	0,007
Schildklier	0,0062
Urineblaaswand	0,0072
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0116

De effectieve dosis die resulteert uit de toediening van een maximaal aanbevolen activiteit van 360 MBq voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 4,2 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 360 MBq bedragen de typische stralingsdoses voor de kritische organen (nieren, lever en milt) respectievelijk 44,3 mGy, 13,3 mGy en 9,8 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Bereidingsmethode

Dit gebruiksklare geneesmiddel kan verdund worden met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Het optrekken van de juiste hoeveelheid dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. De flacon mag niet worden geopend. Nadat de stop is gedesinfecteerd, moet de oplossing via de stop worden opgetrokken met behulp van een spuit voor één dosis, voorzien van een geschikte beschermende afscherming en een steriele wegwerpnaald of met een goedgekeurd geautomatiseerd en gekwalificeerd applicatiesysteem.

Als de integriteit van deze flacon in het gedrang is gekomen, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt als het injectievolume groter is dan 0,2 ml. Als het injectievolume tussen 0,2 en 1 ml ligt, mogen alleen spuiten van een geschikte grootte (1 ml) worden gebruikt.

Kwaliteitscontrole

De verpakking moet vóór gebruik worden gecontroleerd en de activiteit van de oplossing moet met een activiteitsmeter worden gemeten.

De oplossing moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Alleen een heldere oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, mag gebruikt worden.

Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.