

INSIGHTEC

Exablate

Per il tumore della prostata

**INFORMAZIONI PER I MEDICI  
PRESCRITTORI**

Maggio 2021

**Questo documento è stato tradotto da PUB71002245 Revisione 4**

**Copyright ©2021 InSightec - Image Guided Treatment Ltd. ("INSIGHTEC")**

**Tutti i diritti riservati**

Exablate 2100V1 con Lettino Tipo 3.0 (Prostata), informazioni per i medici prescrittori, PUB71006582, Revisione 1

Il sistema a ultrasuoni focalizzati a guida RMI di Exablate, il software di elaborazione e la relativa documentazione sono di proprietà esclusiva e riservata di INSIGHTEC. Soltanto i rivenditori di INSIGHTEC hanno il diritto di utilizzare le informazioni ivi contenute. Soltanto i rivenditori a cui siano stati specificatamente assegnati i diritti di copia e/o di trasferimento hanno il diritto di copiare e/o trasferire le suddette informazioni. Qualsiasi uso, divulgazione, assegnazione, trasferimento o riproduzione non autorizzati di queste informazioni riservate sarà perseguito a norma di legge.

INSIGHTEC non sarà responsabile né obbligato in alcun modo per eventuali lesioni fisiche e/o danni alla proprietà derivanti dall'uso del suddetto software, se tale utilizzo non avviene nel rispetto rigoroso delle istruzioni e delle misure di sicurezza contenute nei manuali operativi pertinenti, inclusi tutti i relativi supplementi, in tutte le etichette dei prodotti e in conformità con le condizioni di garanzia e vendita del software, né se vengono apportate modifiche non autorizzate da INSIGHTEC al software qui contenuto.

I programmi forniti all'utente o i protocolli non sono convalidati né garantiti da INSIGHTEC. L'utilizzo dei dati ottenuti con il suddetto software o i protocolli forniti all'utente sono di esclusiva responsabilità dell'utente.

Gli utenti devono essere a conoscenza dei rischi di trasmissione di virus informatici tramite lo scambio di file e CD.

I marchi commerciali di terzi titolari sono di esclusiva proprietà dei suddetti titolari.

Le specifiche sono soggette a modifiche senza preavviso.



**InSightec, Ltd.**

5 Nachum Heth St. PO Box 2059  
Tirat Carmel 39120 Israel  
[www.insightec.com](http://www.insightec.com)



Obelis s.a.  
Bd. General Wahis 53,  
1030 Brussels, Belgium

**Attenzione**

La popolazione prevista di utenti finali del suddetto sistema è costituita da medici specializzati in urologia, radiologia e/o radiologia interventistica.

**L'UTILIZZO DEL DISPOSITIVO È LIMITATO A MEDICI ESPERTI IN RISONANZA MAGNETICA PER IMMAGINI (MRI) CHE ABBIANO COMPLETATO LA FORMAZIONE NELL'UTILIZZO DEL DISPOSITIVO.**

**Prima dell'uso, leggere tutte le istruzioni, incluse le CONTROINDICAZIONI, gli AVVISI e le PRECAUZIONI. La mancata osservanza di queste istruzioni può causare gravi lesioni al paziente. La formazione specialistica in risonanza magnetica e nell'utilizzo di Exablate è essenziale per garantire la corretta esecuzione e l'uso in sicurezza di tale dispositivo.**

**I medici, prima di procedere con l'uso iniziale di Exablate, devono mettersi in contatto con il rappresentante locale INSIGHTEC per ottenere le informazioni relative alla formazione e ricevere l'attestato necessario. Si consiglia vivamente la collaborazione con un medico specializzato in urologia per la valutazione dei pazienti.**

**Il presente documento e le istruzioni non devono essere usati negli Stati Uniti d'America.**

## Sommario

CAPITOLO 1: PANORAMICA .....	5
1.1.Descrizione del dispositivo .....	5
1.2.Uso previsto / Indicazioni per l'utilizzo.....	5
1.3.Benefici clinici .....	5
CAPITOLO 2: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI .....	7
2.1.Criteri di selezione dei pazienti .....	7
2.2.Controindicazioni .....	7
2.3.Avvisi e precauzioni .....	7
CAPITOLO 3: RISCHI CORRELATI AL TRATTAMENTO PREVISTI.....	10
3.1.Rischi correlati alla risonanza magnetica.....	10
3.2.Rischi correlati all'utilizzo del catetere urinario.....	10
3.3.Rischi correlati all'anestesia locale .....	11
3.4.Rischi correlati all'anestesia generale (AG): .....	11
3.5.Rischi previsti connessi al trattamento della prostata con Exablate .....	12
3.6.Rischi associati alla procedura MRgFUS di Exablate per la prostata .....	12
CAPITOLO 4: RIEPILOGO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA: TRATTAMENTO A ULTRASUONI FOCALI A GUIDA RMI, FOCALIZZATI DELLE LESIONI ALLA PROSTATA LOCALIZZATE A RISCHIO INTERMEDIO (IDE G100108 DELLA FDA STATUNITENSE) .....	15
4.1.Sommario esecutivo .....	15
4.2.Disegno e obiettivi dello studio .....	17
4.3.Popolazione dello studio .....	17
4.3.1.Criteri di inclusione .....	17
4.3.2. Criteri di esclusione .....	18
4.4. Endpoint dello studio .....	19
4.4.1. Endpoint di sicurezza .....	19
4.4.2. Endpoint di efficacia .....	19
4.5. Risultati dello studio .....	20
4.5.1. Segmento della popolazione.....	20
4.5.2. Risultati sulla sicurezza .....	20
4.5.3. Risultati della biopsia (Regione del trattamento) .....	23
4.5.4. Risultati dell'Antigene Prostatico specifico (PSA) .....	23
4.5.5. Esiti riferiti dal paziente .....	23
4.5.5.1. Valutazione funzionale della prostata sottoposta a terapia oncologica (FACT-P).....	24
4.5.5.2.Consultazioni internazionali sul Questionario per l'incontinenza – Modulo Breve (ICIQ-SF).24	

4.5.5.3. Punteggio internazionale dei sintomi della prostata (IPSS) .....	24
4.5.5.4. Indice internazionale del Questionario sulla funzione erettile (IIEF-15) .....	24
4.5.5.5. Scala di valutazione numerica del dolore (NRS) .....	24
4.5.6. Biopsia (all'esterno della regione del trattamento).....	25
4.6. Conclusioni .....	25
4.7. Bibliografia .....	26

## CAPITOLO 1: PANORAMICA

### 1.1. Descrizione del dispositivo

Il sistema Exablate per la prostata, modello 2100V1 Tipo-3, è un dispositivo medico non invasivo per l'ablazione termica che è stato utilizzato per l'ablazione del tessuto del tumore alla prostata. Exablate combina un sistema di distribuzione di operazione chirurgica a ultrasuoni focalizzati (FUS) a tecniche diagnostiche convenzionali 1.5T o allo scanner della risonanza magnetica 3T. Il sistema Exablate fornisce un algoritmo di pianificazione della terapia in tempo reale, dosimetria termica e controllo della terapia a circuito chiuso. Il trattamento viene effettuato utilizzando le funzionalità uniche per il controllo interattivo della risonanza magnetica del sistema RMI 1.5/3T. Il sistema di Exablate per la prostata include le seguenti componenti integrate: La console operativa, il lettino, l'armadio per le apparecchiature con il computer di controllo, l'impianto idraulico e il carrello per la pulizia e la disinfezione di alto livello.

Il nome completo e la configurazione del dispositivo sono riepilogati nella tabella riportata di seguito:

Tabella 1: Configurazione del sistema di Exablate	
Nome generico	MRgFUS
Sistema	Exablate
Modello	2100V1
Tipo di lettino	3.0
Applicazione	Prostata

### 1.2. Uso previsto/Indicazioni per l'utilizzo

Il sistema a ultrasuoni focalizzati a guida RMI di Exablate 2100V1 (Tipo 3.0) è destinato al trattamento del tumore alla prostata confinato localmente.

### 1.3. Benefici clinici

Lo studio multicentrico, a braccio singolo e prospettico di Insightec, per il trattamento a ultrasuoni focalizzati a guida RMI focali delle lesioni alla prostata localizzate a rischio intermedio (IDE G100108, descritto nel Capitolo 4 del presente documento) è stato concepito per valutare la sicurezza e l'efficacia di Exablate MRgFUS nel trattamento di soggetti che presentano lesioni alla prostata localizzate (confinare all'organo) a rischio intermedio.

I dati dello studio relativi all'efficacia, in base ai risultati della biopsia, hanno dimostrato che, dopo 6 mesi, per il 91% dei soggetti su 101 pazienti il tumore non era comparso nell'area del trattamento. Dopo 6 mesi,

i pazienti mostravano una riduzione del 91% nei livelli del PSA. Per quanto riguarda la sicurezza, non si sono verificati eventi imprevisti e non è stato segnalato alcun evento avverso grave.

## CAPITOLO 2: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

### 2.1. Criteri di selezione dei pazienti

1. Maschi adulti
2. Diagnosi di tumore alla prostata dimostrata dalla biopsia
3. Paziente affetto da tumore alla prostata confinato all'organo
4. Nessuna evidenza di estensione extra-capsulare o invasione seminale come osservato sulla RMI
5. Il paziente deve essere idoneo all'anestesia scelta (ad esempio epidurale o anestesia generale)

### 2.2. Controindicazioni

1. Stato ASA > 2.
2. Qualsiasi controindicazione alla RMI o al mezzo di contrasto
3. Coagulazione gravemente anormale (RIN 1,5).
4. Paziente con apparato cardiovascolare instabile
5. Qualsiasi malattia rettale, patologia, anomalia, lesione, precedente al trattamento o cicatrice che potrebbe modificare le proprietà acustiche della parete rettale, o che potrebbe impedire l'inserimento in sicurezza della sonda (ad esempio, infiammazione cronica dell'intestino, fistola, stenosi, fibrosi o emorroidi sintomatiche).
6. Esistente contrattura/stenosi dell'uretra o del collo vescicale.
7. Impianto vicino (<1cm) alla prostata.
8. Calcificazione di 2 mm o più nel diametro maggiore vicino alla parete rettale (meno di 5 mm dalla parete rettale), che si trova nel percorso del segnale acustico.

### 2.3. Avvisi e precauzioni

1. L'immobilizzazione prolungata potrebbe portare a un aumento del rischio di trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP). Il medico deve ottenere l'anamnesi dettagliata del paziente prima del trattamento. A causa del periodo di immobilizzazione richiesto per il trattamento con Exablate, dovrebbero essere inclusi i fattori che potrebbero influire sul rischio di coaguli e valutare l'utilizzo delle misure per ridurre al minimo il rischio di trombosi venosa profonda. I pazienti con rischio di TVP o EP non sono soggetti idonei per sottoporsi al trattamento. Per ridurre tali rischi, il tempo del trattamento (in cui il paziente resta immobile) deve essere limitato.



2. Il palloncino endorettale deve entrare in pieno contatto con la parete rettale, senza creare vuoti d'aria, bolle d'aria intrappolate (più grandi di 2 mm) o residui di feci che assorbano o riflettano l'energia a ultrasuoni e potrebbero provocare lesioni alla parete rettale.
3. Per ridurre la probabilità di provocare lesioni alla parete rettale a causa dei residui di feci nel percorso del segnale acustico, il paziente deve essere preparato secondo le seguenti indicazioni.
  - Il paziente deve essere a digiuno prima di eseguire la procedura: 12 ore senza assumere cibo o liquidi che non siano acqua, e 6 ore senza bere acqua.
  - Il paziente, prima del posizionamento, deve essere sottoposto a preparazione intestinale (simile alla preparazione per la colonscopia) secondo gli standard di cura dell'ospedale.
  - Nel caso in cui la risonanza magnetica mostri ancora dei residui di feci nel retto (nel fascio ottico potenziale), estrarre la sonda e applicare un clistere di pulizia. Non trattare il paziente nel caso in cui le feci non possano essere rimosse dal fascio di ultrasuoni.
4. Per ridurre la probabilità di provocare lesioni alla parete rettale a causa di bolle d'aria nell'interfaccia, controllare con attenzione la serie RM per il "Rilevamento di bolle d'aria". Nel caso in cui vengano individuate bolle d'aria:
  - Gonfiare ulteriormente il palloncino endorettale con altri 30 cc di acqua nel tentativo di far allontanare le bolle d'aria dal percorso del trattamento acustico.
  - Mentre la sonda è ancora collegata all'unità in movimento, sbloccare la suddetta unità e il traslatore e ruotarlo delicatamente da un lato all'altro/indietro e in avanti nel tentativo di rimuovere le bolle d'aria rimanenti.
  - In ultima istanza, sgonfiare il palloncino e riportarlo al volume di riferimento, estrarre completamente la sonda, pulirla e riapplicare il gel a ultrasuoni (tentare di rimuovere dal gel quante più bolle d'aria possibile) e reinserire la sonda. Gonfiare il palloncino fino a raggiungere i 60 cc.
  - Non trattare il paziente nel caso in cui sia presente una bolla d'aria nel fascio ottico (maggiore di 2 mm) o in caso di molteplici bolle d'aria (>5) più piccole.
5. Eventuali movimenti del paziente o dell'organo durante il trattamento possono provocare gravi lesioni al tessuto non mirato. Al fine di ridurre i rischi del movimento, è necessario applicare quanto segue:
  - Il movimento del paziente deve essere ridotto al minimo utilizzando un'anestesia appropriata, che sia l'epidurale con sedazione cosciente o l'anestesia generale. L'anestesia spinale non è raccomandata, in quanto la profondità dell'anestesia non può essere controllata per tutta la durata della procedura, e il trattamento richiede un costante rilassamento muscolare e analgesici.

- Il movimento della vescica urinaria dovrebbe essere evitato dal drenaggio, utilizzando un catetere Foley o un catetere sovra-pubico.
  - Utilizzare le restrizioni del sistema per ridurre il rischio del movimento del paziente
6. Il paziente deve essere monitorato attraverso il trattamento in conformità con l'anestesia somministrata. Sono richieste un'anestesia compatibile con la RM e l'apparecchiatura di monitoraggio, in base al tipo di anestesia utilizzata (ad esempio la macchina di ventilazione o il monitor [HR, BP, SpO2] + pompa per infusione).
  7. Nel caso in cui il trattamento sia eseguito sotto sedazione epidurale e cosciente, accertarsi che il paziente possa attivare il pulsante di Arresto Scansione della RM prima di iniziare il trattamento.
  8. L'allineamento accurato della posizione del punto termico all'inizio del trattamento è fondamentale per l'individuazione corretta del tessuto e per evitare lesioni al tessuto non mirato. Eseguire la verifica geometrica prima del trattamento, per garantire che l'allineamento sia corretto.
  9. La cavitazione involontaria può provocare gravi lesioni al tessuto non mirato. La cavitazione deve essere monitorata costantemente per tutta la durata del trattamento, utilizzando il grafico dello spettrometro.
  10. Potrebbe verificarsi una lesione termica all'esterno del volume del trattamento previsto. Per ridurre il rischio al minimo, è necessario attenersi alle seguenti istruzioni:
    - Le immagini anatomiche e termiche in tempo reale devono essere esaminate attentamente per tutta la durata del trattamento.
    - Durante il trattamento non andare oltre o al di sopra dell'estremità, in quanto si potrebbe aumentare il rischio di incontinenza urinaria, stenosi uretrale od osteite all'inguine.
    - Non trattare la parete rettale o la fascia di Denonvilliers, in quanto ciò potrebbe causare una lesione rettale.
  11. Il mancato monitoraggio delle mappe termiche della RM durante la procedura potrebbe comportare un riscaldamento involontario dei tessuti non mirati, il che potrebbe provocare una lesione permanente. Annullare/Interrompere la procedura se i dati termometrici della RM non sono disponibili, o non garantiscono che la diagnostica per immagini sia affidabile o adeguata.
  12. Il paziente deve ricevere istruzioni in merito a una profilassi a base di antibiotici assunti per via orale prima del trattamento, per ridurre al minimo il rischio di UTI.

Fare riferimento al Manuale dell'operatore di Exablate e del sistema RMI GE per avere maggiori dettagli su avvisi e precauzioni riguardanti l'utilizzo sicuro di tali sistemi.

## CAPITOLO 3: RISCHI CORRELATI AL TRATTAMENTO PREVISTI

In base alla revisione della letteratura del protocollo (G100108) dello studio PCa003. Consultare la bibliografia alla fine di questo capitolo.

### 3.1. Rischi correlati alla risonanza magnetica

1. Il Gadolinio-DTPA (Magnevist, Omniscan) è un mezzo di contrasto iniettabile per via endovenosa per la RMI. I fogli illustrativi non riportano controindicazioni note. È necessario esercitare misure precauzionali per i pazienti con anamnesi di crisi epilettiche, funzione renale gravemente compromessa o anemia emolitica. La possibilità molto improbabile di una reazione, incluse reazioni anafilattiche o cardiovascolari, deve essere presa in considerazione soprattutto per i pazienti con una nota sensibilità al Gd o con anamnesi di asma. Le reazioni avverse includono, cefalea (incidenza dell'8,7%), dolore localizzato, vomito, parestesia, vertigini e calore localizzato (incidenza inferiore al 2%). Ulteriori effetti avversi, elencati sul foglietto illustrativo, si manifestano con un'incidenza inferiore all'1%.
2. Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), Dermopatia fibrosante nefrogenica (NFD) o disturbi renali possono insorgere nei pazienti affetti da malattie renali dal grado moderato allo stadio terminale in seguito a una RMI in cui il gadolinio è stato usato come mezzo di contrasto. La NSF causa fibrosi della pelle e dei tessuti connettivi in tutto il corpo. I pazienti sviluppano un ispessimento della pelle, che potrebbe prevenire ogni possibile flessione ed estensione delle articolazioni, portando a una ridotta mobilità delle stesse. La NSF parte solitamente dalle estremità inferiori. La fibrosi potrebbe manifestarsi nel diaframma, nei muscoli della coscia, nel basso ventre e nei vasi polmonari.

### 3.2. Rischi correlati all'utilizzo del catetere urinario

1. Potrebbe manifestarsi dolore e irritazione dell'uretra e del meato urinario, nonché immediata disuria causata dal catetere Foley utilizzato durante e/o dopo la procedura. La disuria potrebbe durare fino a una settimana, ma solitamente si risolve in un paio di giorni.
2. L'infezione del tratto urinario (UTI) è stata segnalata in una percentuale compresa tra il 5 e il 48% dei trattamenti HIFU sull'intera ghiandola a causa della cateterismo prolungato, che viene richiesto con frequenza in seguito ai trattamenti dell'intera ghiandola e ad una gestione non sterile.

3. Occasionalmente, l'infezione potrebbe persistere e provocare prostatite (<2%), e Epididimo-orchite (il 5-7,5% se si utilizza il catetere subpubico, l'8,5% con il catetere vescicale), epididimite, cistite, pielonefrite.
4. Il catetere subpubico (SPC) potrebbe causare inoltre un'infezione alla vescica e nel sito di inserimento nella cute; l'inserimento del catetere è sterile e la manipolazione di un SPC deve aver luogo in un ambiente pulito per evitare infezioni.
5. Potrebbe insorgere una stenosi uretrale a causa del cateterismo prolungato. In questo modo, nei casi in cui il catetere venga lasciato in situ per più di una settimana, è preferibile utilizzare un SPC (catetere subpubico) per il drenaggio della vescica.
6. La procedura di inserimento di un SPC è effettuata sotto anestesia e in un ambiente sterile; pertanto, potrebbe comportare rischi di sanguinamenti, infezioni e il rischio potenziale di una piccola lesione all'intestino.
7. L'ematuria dovuta all'irritazione causata dal catetere potrebbe manifestarsi e risolversi spontaneamente quando si rimuove il catetere.

### 3.3. Rischi correlati all'anestesia locale

1. La pressione sanguigna bassa, che costituisce il motivo per cui il paziente viene idratato regolarmente prima della somministrazione di una delle seguenti forme di anestesia.
2. La cefalea da puntura posturale insorge raramente con queste tecniche. Il rischio è dell'1% con l'epidurale. Si ritiene che ciò sia dovuto al liquido cerebrospinale che fuoriesce dal foro dell'ago nella dura madre.
3. Il mal di schiena è un problema che insorge raramente. È dovuto molto probabilmente alla tensione dei legamenti a causa del profondo rilassamento muscolare o al posizionamento chirurgico.
4. Altre complicanze che possono insorgere includono, ma non sono limitate a, infezione, danni ai nervi (compresa paralisi, perdita della funzione della vescica e dell'intestino, perdita della funzione sessuale), reazioni allergiche, crisi epilettiche, arresto cardiaco e decesso. Sebbene il risultato delle suddette complicanze sia grave, si manifestano molto raramente.

### 3.4. Rischi correlati all'anestesia generale (AG):

1. Gli effetti collaterali gravi dell'anestesia generale (GA) sono rari nelle persone che sono relativamente sane se l'anestesia viene condotta da un anestesista certificato con le necessarie

competenze di rianimazione. Il tasso di mortalità stimato è 1:200.000-250.000 casi; mentre il tasso di complicanze complessivo è <3%.

2. Aspirazione: l'AG sopprime i riflessi della gola, che impediscono l'aspirazione, quali la deglutizione, il tossire e i conati di vomito.
3. Variazioni nella pressione sanguigna, nel battito o nel ritmo cardiaco.
4. Eventi cardiaci o ictus.
5. Danni a denti e labbra.
6. Gonfiore della laringe.
7. Gola infiammata e/o afonia causata da lesione o irritazione alla laringe.
8. Le reazioni allergiche ai farmaci sono rare. Le potenziali allergie saranno valutate dall'anestesista prima dell'anestesia.
9. La nausea e il vomito dopo l'anestesia si manifestano in meno del 10% dei pazienti.

### 3.5. Rischi previsti connessi al trattamento della prostata con Exablate

1. Vi sono rischi potenziali derivanti dall'utilizzo del catetere endovenoso durante il trattamento. Questi possono includere dolore e/o sanguinamento/contusione nel sito di inserimento endovenoso, flebite (indurimento della vena) o infezione.
2. Vi è un rischio potenziale che si manifesti una trombosi venosa profonda (TVD) causata dalla posizione stazionaria mantenuta per diverse ore.
3. Esiste il rischio che paziente possa avvertire dolore al collo o un disagio causato dalla permanenza prolungata nella stessa posizione mantenuta per molto tempo durante il trattamento.

### 3.6. Rischi associati alla procedura MRgFUS di Exablate per la prostata

1. Dolore o disagio che richiedono la somministrazione dell'anestesia per via orale dovrebbero manifestarsi in quasi tutti i pazienti in seguito al trattamento.
2. Dolore intenso nelle aree di trattamento (bacino, retto o nell'area dello scroto), a causa del quale i pazienti ritornano dal medico/in ospedale, è stato segnalato nell'1,4-3% dei trattamenti di ablazione dell'intera ghiandola.
3. È probabile che si verifichi un rigonfiamento della prostata e dei tessuti molli circostanti, che potrebbe causare una nuova manifestazione o un aggravamento dei sintomi ostruttivi delle vie urinarie e, anche in casi di ritenzione urinaria quando l'ablazione interessa l'area nelle vicinanze dell'uretra, o nei pazienti con sintomi di iperplasia prostatica benigna (BPH) al basale.

4. L'incontinenza urinaria permanente è stata segnalata nel 7-35% dei pazienti in seguito ai trattamenti HIFU a ultrasuoni dell'intera ghiandola.
5. La contrattura al collo della vescia o la stenosi all'uretra prostatica può causare ritenzione urinaria/ostruzione che richiede intervento. È stata descritta nel 17% del trattamento HIFU a ultrasuoni dell'intera ghiandola.
6. L'esfoliazione dell'uretra dovrebbe essere prevista in circa il 10-20% dei casi in cui l'uretra è coinvolta nel volume del trattamento.
7. La disfunzione erettile negli uomini precedentemente potenti è stata segnalata nel 40-50% in seguito ai trattamenti HIFU a ultrasuoni.
8. Eiaculazione retrograda/secca. Dal momento che il trattamento include frequentemente i dotti eiaculatori e i relativi orifizi nell'uretra, può insorgere l'eiaculazione retrograda ed essere permanente.
9. L'epididimite e l'epididimo-orchite possono insorgere nel 9% dei casi a causa dell'ostruzione post-trattamento dei dotti eiaculatori.
10. Ematuria.
11. Proteinuria.
12. Ematospermia.
13. Può manifestarsi un'ablazione involontaria delle strutture vulnerabile all'esterno del volume del trattamento pianificato a causato dalla mira inappropriata del punto focale.
14. Esiste il rischio di provocare danni allo sfintere anale a causa dell'inserimento, dell'estrazione o del riposizionamento della sonda rettale.
15. Vi è un rischio di causare danni meccanici alla parete rettale a causa della sonicazione o dell'inserimento, dell'estrazione o del riposizionamento del trasduttore.

Gli eventi reali relativi alla sicurezza che si verificano durante la terapia focale sperimentale (G100108) di PCa003 sono riepilogati nella sezione 4.5.2 riportata di seguito.

*Bibliografia del Capitolo 3:*

- Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Hamilton AS, ed altri. Risultati funzionali a lungo termine dopo il trattamento per il tumore alla prostata localizzato. N Engl J Med 2013;368:436–45.
- Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, ed altri. Morbilità della terapia focale nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato. Eur Urol 2013;63:618–22.

- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, ed altri. Qualità della vita e soddisfazione per l'esito tra i sopravvissuti al tumore alla prostata. N Engl J Med 2008;358:1250–61.
- Kunin, C. M., Infezioni del tratto urinario. Rilevazione, prevenzione e gestione. Baltimore, Williams & Wilkins (1997).

## CAPITOLO 4: RIEPILOGO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA:

### TRATTAMENTO A ULTRASUONI FOCALI, A GUIDA RMI, FOCALIZZATI DELLE LESIONI ALLA PROSTATA LOCALIZZATE A RISCHIO INTERMEDIO (IDE G100108 DELLA FDA STATUNITENSE)

#### 4.1. Sommario esecutivo

<b>Titolo:</b>	PCa003: Trattamento a ultrasuoni focali, a guida RMI, focalizzati delle lesioni alla prostata localizzate a rischio intermedio (ide g100108 della FDA statunitense)
<b>Dispositivi dello studio:</b>	Exablate sistema per la prostata, modello 2100 Tipo-3
<b>Sponsor:</b>	Insightec
<b>Dichiarazione di conformità:</b>	Questo studio clinico è stato condotto in conformità con la Buona pratica clinica e la FDA 21 CFR 50, 54, 56 e 812
<b>Obiettivi e popolazione dello studio:</b>	Per valutare la sicurezza e l'efficacia di Exablate MRgFUS nel trattamento di soggetti che presentano lesioni alla prostata localizzate (confinare all'organo) a rischio intermedio
<b>Dimensione della popolazione:</b>	101 soggetti presso 8 centri
<b>Struttura:</b>	Si tratta di uno studio multicentrico, a braccio singolo e prospettico. I soggetti che soddisfano i requisiti di idoneità saranno sottoposti a un trattamento con Exablate come terapia selettiva della lesione focale, rivolta al/i volume/i o settore/i predefinito/i nella prostata, all'anomalia identificata durante la biopsia per la mappatura e la RMI multi-parametrica, invece di un trattamento dell'intera ghiandola o di una emiabblazione. L'efficacia primaria confronterà i risultati del follow-up di 6 mesi con le misurazioni al basale, mentre la sicurezza sarà valutata dopo 12 mesi.
<b>Metodo di assegnazione:</b>	Tutti i soggetti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione verranno arruolati in ordine cronologico. I soggetti sono considerati arruolati dopo aver completato il trattamento con Exablate.
<b>Risultati:</b>	<p>Il primo soggetto ha ottenuto il consenso ai sensi dell'IDE (G100108) in data 22 luglio 2013. L'istantanea dei dati per questa segnalazione è avvenuta in data 31 ottobre 2019.</p> <p>Non è stato segnalato alcun Evento avverso grave (SAE). L'efficacia, dopo un periodo di follow-up di 6 mesi, con i risultati della biopsia ha dimostrato che su 101 pazienti il 91% dei soggetti aveva avuto un risultato negativo nell'area del trattamento. Dopo 6 mesi, i pazienti mostravano una riduzione del 91% nei livelli del PSA.</p>



**Conclusioni:**

Questo studio clinico dimostra l'equivalenza di sicurezza ed efficacia di Exablate nel trattamento delle lesioni alla prostata localizzate (confinare all'organo) a rischio intermedio.

## 4.2. Disegno e obiettivi dello studio

Si tratta di uno studio multicentrico, a braccio singolo e prospettico per valutare il trattamento MRgFUS delle lesioni alla prostata confinate all'organo e a rischio intermedio. Tutti i soggetti sono trattati e seguiti per un periodo massimo di 24 mesi per valutare la sicurezza e l'efficacia. L'obiettivo di questa sperimentazione è valutare la sicurezza e l'efficacia di Exablate MRgFUS nel trattamento di soggetti che presentano lesioni alla prostata localizzate (confinare all'organo) a rischio intermedio

## 4.3. Popolazione dello studio

### 4.3.1. Criteri di inclusione

1. Pazienti di sesso maschile dai 50 anni di età in poi.
2. L'adenocarcinoma alla prostata dimostrato dalla biopsia (utilizzando una biopsia core con mappatura immagine-guidata 14+) e l'individuazione dei core, se necessario, ottenuta fino ai 6 mesi precedenti il trattamento programmato.
3. Pazienti con rischio intermedio, colpiti da cancro alla prostata nel primo stadio confinato all'organo (da T1a fino a T2b, N0, M0), che scelgono volontariamente di sottoporsi all'ablazione termica di Exablate come trattamento non-invasivo, i quali sono attualmente in vigile attesa o sorveglianza attiva e non necessitano di una terapia radicale imminente.
4. Paziente con un PSA inferiore o uguale a 20 ng/mL.
5. Punteggio di Gleason pari a 7(4+3/GGG 3 o 3+4/GGG 2), basato sulla biopsia della prostata con mappatura, con un tumore di 15mm al massimo nella dimensione lineare massima in qualsiasi singolo core.
6. La lesione con indice unilaterale singolo Gleason 7 (GGG 2 o 3), identificata nella prostata in base alla mappatura con il supporto della RMI; potrebbe essere presente una lesione secondaria con Gleason 6 (GGG 1) sul lato ipsilaterale o controlaterale confermata con una biopsia e/o RMI.
7. I tumori Gleason 7 (GGG 2 o 3) devono essere visibili sulla RMI:
  - a. Nel caso in cui un tumore sia in contatto con la capsula, la lunghezza del contatto deve essere  $\leq 5\text{mm}$  sulle immagini assiali.
  - b. La dimensione maggiore sulla diagnostica per immagini del referto relativo al tumore è  $<20\text{mm}$ .
8. Dalla RMI non emerge alcuna evidenza definitiva di estensione extra-capsulare o invasione seminale
9. Il paziente deve essere idoneo sia per l'anestesia spinale/Epidurale (procedura pianificata) sia per l'anestesia generale (in caso di complicanze che richiedono intervento).
10. Il paziente è disposto e in grado di dare il consenso a partecipare a tutte le visite dello studio e completare tutti i questionari come definito nel protocollo.

11. La distanza del tumore, inclusi i margini liberi del tumore, non deve essere maggiore di 40mm dalla parete rettale.

#### 4.3.2. Criteri di esclusione

1. Stato ASA > 2.
2. Controindicazioni alla RMI:
  - a. Claustrofobia.
  - b. Materiali ferromagnetici impiantanti od oggetti estranei.
  - c. Intolleranza nota all'agente di contrasto della RMI.
3. Coagulazione gravemente anormale (RIN >1,5).
4. Pazienti con condizioni cardiache instabili, inclusa:
  - a. Angina pectoris instabile trattata con farmaci.
  - b. Pazienti con infarto miocardico documentato entro i 40 giorni precedenti l'arruolamento.
  - c. Insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA IV.
  - d. Pazienti con aritmia instabile, già tratta con medicinali anti-aritmici.
5. Grave ipertensione (pressione sanguigna diastolica >100 sotto farmaci).
6. Patologia cerebrovascolare grave (ACV molteplici o ACV entro 6 mesi).
7. Anamnesi di orchietomia bilaterale, chemioterapia specifica per il tumore della prostata, brachiterapia, crioterapia, terapia fotodinamica o prostatectomia radicale per il trattamento del tumore alla prostata; qualsiasi radioterapia precedente al bacino per il tumore alla prostata o qualsiasi tumore maligno.
8. Paziente sotto farmaci che possono influire sul PSA assunti negli ultimi 3 mesi precedenti il trattamento MRgFUS (trattamento di deprivazione androgenica; inibitori dell'alfa reduttasi).
9. Pazienti con lesioni di Gleason 7 (GGG 2 o 3) o di grado superiore all'esterno dell'area di trattamento pianificata.
10. Individui che non siano in grado o disposti a tollerare la posizione supina, stazionaria e prolungata, richiesta durante il trattamento (la durata della sonicazione è di circa 3 ore).
11. Qualsiasi patologia rettale, anomalia o precedente trattamento che potrebbe modificare le proprietà acustiche della parete rettale, o che potrebbe impedire l'inserimento in sicurezza della sonda (ad esempio, infiammazione cronica dell'intestino, fistola, stenosi, fibrosi o emorroidi sintomatiche).
12. Qualsiasi patologia spinale che possa impedire la somministrazione in sicurezza dell'anestesia epidurale/spinale.

13. Calcificazione di 2 mm o più identificata nel diametro maggiore vicino alla parete rettale (a un distanza inferiore a 5 mm dalla parete rettale), che interferisce nel percorso del segnale acustico.
14. Deformità fisse muscolo-scheletriche agli arti inferiori, che impediscono l'inserimento in sicurezza della sonda o il posizionamento del paziente durante la procedura.
15. Prostata con lesioni cistiche multiple.
16. Evidenza di tumore alla prostata distante, inclusi linfonodi e/o metastasi del cancro sulla diagnostica per immagini.
17. Tumore alla vescica.
18. Stenosi uretrale/stenosi del collo vescicale.
19. UTI attiva.
20. Prostatite delle categorie NIH I, II e III.
21. Funzione renale compromessa.
22. Impianto vicino ( $\leq 1\text{cm}$ ) alla prostata.
23. Interesse nella fertilità in futuro.
24. L'attuale partecipazione a un'altra indagine clinica su un dispositivo medico o farmaco, oppure una precedente partecipazione a uno studio simile entro 30 giorni prima dell'arruolamento nello studio.

## 4.4. Endpoint dello studio

### 4.4.1. Endpoint di sicurezza

Gli eventi avversi sono documentati e segnalati dai siti investigativi per tutta la durata della partecipazione del soggetto allo studio. Gli endpoint di sicurezza sono:

- Eventi avversi (EA)
- Eventi avversi gravi (SAE)
- Valutazione di incidenza e gravità delle complicanze derivanti dalla visita nel giorno del trattamento attraverso il follow-up di 12 mesi

### 4.4.2. Endpoint di efficacia

In questo studio, gli endpoint primari di efficacia sono costituiti dall'analisi del "controllo mirato della lesione" per-protocollo, post-trattamento. I principali endpoint di efficacia primaria sono:

- Risultato della biopsia (positivo/negativo) dopo 6 mesi (confermato dal Laboratorio Centralizzato) - Nessun tessuto che presenti GGG nella ROT pianificata, ovvero, biopsia negativa nella ROT pianificata

- Dopo 6 mesi riduzione del valore PSA rispetto al basale, segnalato come ng/mL
- Esisti clinici riferiti dal paziente:
  - FACT-P (Versione 4) – Qualità della vita per patologia clinica
  - ICIQ-SF – Incontinenza urinaria
  - IPSS – Punteggio internazionale dei sintomi della prostata
  - IIEF-15 – Disfunzione erettile
  - NRS – Scala di valutazione numerica del dolore
- Risultati della biopsia dopo 6 mesi all'esterno della ROT pianificata

## 4.5. Risultati dello studio

Sono inclusi nell'analisi centouno (101) soggetti trattati.

### 4.5.1. Segmento della popolazione

L'età media dei soggetti durante il trattamento era 62,9 anni ( $\pm 6,7$ , 47,5-81,9). L'IMC era in media di 28,5 ( $\pm 4,5$ , 20,6-43,3), indicando che la popolazione era in sovrappeso rispetto alla media dell'IMC. I soggetti erano per l'89% bianchi caucasici e per il 7% neri/afroamericani.

I soggetti avevano 1 o 2 (in media  $1,2 \pm 0,4$ ) focolai visibili sulla RMI, identificati al basale con un volume medio della lesione di 3cc. I dati della biopsia al basale mostrano 1 o 2 (in media  $1,4 \pm 0,5$ ) lesioni presenti, tra cui la lesione pianificata per il trattamento era di Gleason 7, (3+4)/nel Gruppo di Grado Gleason 2 (n=79, 78,2%) o (4+3)/nel Gruppo di Grado Gleason 3 (n=22, 21,8%).

### 4.5.2. Risultati sulla sicurezza

Sono stati segnalati 200 eventi avversi in totale. Non sono stati riportati eventi avversi potenzialmente letali (EA) e solo 1 EA è stato classificato come Grave per un evento di UTI, che si è stato risolto in meno di una settimana. La stragrande maggioranza degli EA era lieve (n=173, 86,5%). Di tutti gli EA segnalati, soltanto 4 si sono verificati con una frequenza del 5% o maggiore: dolore all'inguine/ai testicoli (5,0%, in 9 su 10 era lieve), disfunzione erettile lieve (9,5%, in 16 su 19 era lieve), ematuria (10,5%, in 20 su 21 era lieve), e lieve incontinenza urinaria (9,0%, in 15 su 18 era lieve). 127 (63,5%) eventi si sono risolti in 90 giorni o meno, con 46 (23%) sono guariti entro una settimana. 38 (19%) eventi che hanno richiesto più di 90 giorni per la guarigione.

Trentacinque (17,5%) eventi erano in corso al momento della segnalazione (l'istantanea dei dati per questa segnalazione è avvenuta in data 31 ottobre 2019). Di questi 35 eventi, 32 erano correlati al dispositivo o alla procedura di Exablate, mentre 26 (26/35=74%) erano lievi e codificati nei sistemi riproduttivi o urinari/renali. Non sono stati segnalati EA in corso considerati gravi o potenzialmente letali.

I risultati relativi alla sicurezza sono presentati di seguito nella **Tabella 2** sottostante.

Tabella 2: EA per raggruppamento, sistema corporeo, gravità e tempo di risoluzione

					Gravità			Tempo di risoluzione [giorni]				
Raggruppamento	Sistema corporeo codificato	Termine EA codificato	N. di eventi	N. di soggetti	Lieve	Moderato	Grave	≤7 giorni	7 < giorni ≤29	30 ≤ giorni ≤90	>90 giorni	In corso
<b>Procedura (Exablate)</b>	Gastro-intestinale	Costipazione/gonfiore	2	2 (2%)	2	0	0	0	2	0	0	0
		Diarrea	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
		Emorragia nelle emorroidi	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
	Generale	Edema agli arti	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	1	0	0
		Spossatezza	3	3 (3%)	2	1	0	0	2	1	0	0
	Infezione	Infezione ai testicoli	1	1 (1%)	0	1	0	0	1	0	0	0
		Infezione del tratto urinario	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
	Dolore/Disagio	Dolore anale/rettale	2	2 (2%)	1	1	0	0	2	0	0	0
		Dolore sovrapubico/pelvico /all'inguine	3	3 (3%)	2	1	0	0	1	0	2	0
		Dolore al pene/ai testicoli	10	10 (9,9%)	9	1	0	0	6	4	0	0
		Dolore al tratto urinario	5	5 (5%)	5	0	0	0	2	1	2	0
	Apparato riproduttivo	Disturbo dell'eiaculazione	9	9 (8,9%)	8	1	0	0	0	1	6	2
		Disfunzione erettile	19	19 (18,8%)	16	3	0	0	0	0	3	16
		Ematospermia	9	9 (8,9%)	9	0	0	0	1	5	2	1
	Apparato urinario/renale	Spasmi vescicali	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
		Ematuria	21	21 (20,8%)	20	1	0	0	8	13	0	0
		Stenosi uretrale	1	1 (1%)	0	1	0	0	0	0	0	1
		Frequenza urinaria	8	8 (7,9%)	8	0	0	0	1	3	2	2
		Esitazione urinaria	6	6 (5,9%)	5	1		0	0	3	2	1
		Incontinenza urinaria	18	18 (17,8%)	15	3	0	0	1	1	9	7
		Ritenzione urinaria	9	8 (7,9%)	8	1	0	0	1	4	4	0
		Urgenza urinaria	5	5 (5%)	5	0	0	0	1	1	2	1
<b>Dispositivo (Exablate)</b>	Apparato riproduttivo	Cisti prostatica	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	0	1
<b>Procedura (Biopsia)</b>	Gastro-intestinale	Costipazione/gonfiore	1	1 (1%)	0	1	0	0	1	0	0	0
		Nausea/vomito	1	1 (1%)	0	1	0	1	0	0	0	0
	Infezione	Infezione del tratto urinario	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	1	0
	Dolore/Disagio	Dolore sovrapubico/pelvico /all'inguine	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	1	0
	Apparato riproduttivo	Disfunzione erettile	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	0	1
	Apparato urinario/renale	Ematuria	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	1	0
		Ritenzione urinaria	2	2 (2%)	1	1	0	2	0	0	0	0

Transitorio	Gastro-intestinale	Costipazione/gonfiore	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Diarrea	2	2 (2%)	2	0	0	2	0	0	0	0
		Proctite	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
	Generale	Reazione allergica	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Edema agli arti	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Spossatezza	7	7 (6,9%)	6	1	0	5	2	0	0	0
		Vertigini	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
	Infezione	Infezione del tratto urinario	1	1 (1%)	0	0	1	1	0	0	0	0
	Sistema nervoso	Parestesia	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
	Dolore/Disagio	Dolore al pene/ai testicoli	5	5 (5%)	4	1	0	4	1	0	0	0
		Dolore posizionale	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Dolore prostatico	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Dolore al tratto urinario	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
	Apparato riproduttivo	Ematospermia	4	4 (4%)	3	1	0	3	1	0	0	0
		Orchite	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
	Apparato urinario/renale	Spasmi vescicali	2	2 (2%)	2	0	0	2	0	0	0	0
		Ematuria	4	4 (4%)	4	0	0	3	1	0	0	0
		Frequenza urinaria	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
		Incontinenza urinaria	3	3 (3%)	3	0	0	3	0	0	0	0
		Ritenzione urinaria	8	8 (7,9%)	5	3	0	7	1	0	0	0
		Urgenza urinaria	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
	Apparato circolatorio	Trombosi venosa profonda	1	1 (1%)	1	0	0	1	0	0	0	0
Non correlato	Dolore/Disagio	Cefalea	1	1 (1%)	0	1	0	0	1	0	0	0
	Apparato riproduttivo	Disfunzione erettile	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	0	1
	Apparato urinario/renale	Proteinuria	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	1	0
		Frequenza urinaria	1	1 (1%)	1	0	0	0	1	0	0	0
		Esitazione urinaria	1	1 (1%)	1	0	0	0	0	0	0	1
Totali			200	70 (69,3%)	173	26	1	46	43	38	38	35

#### 4.5.3. Risultati della biopsia (Regione del trattamento)

Il primo endpoint primario di efficacia rientra nell'area della biopsia per il trattamento della prostata e si manifesta 6 mesi dopo il trattamento. La biopsia positiva è stata definita come qualsiasi tessuto nel gruppo di grado di Gleason (GGG) identificato all'interno dell'area del trattamento pianificato con Exablate. Il 92 (91%) delle biopsie era negativo all'interno dell'area del trattamento. Non è stato segnalato alcun GGG all'interno dell'area del trattamento dopo 6 mesi nella categoria GGG 3. Nella **Tabella 3** è stata riportata la distribuzione di frequenza dei risultati positivi della biopsia nella ROT dopo 6 mesi.

Nel riesame delle biopsie positive all'interno dell'area del trattamento pianificato con Exablate come qualsiasi raggruppamento di grado di Gleason superiore a GGG 1/Gleason 6 (3+3), che solitamente è considerato come clinicamente significativo, 96 casi sono stati segnalati come negativi (95,0%).

<b>Tabella 3: Risultati positivi della biopsia nella ROT pianificata o nel Grado Gleason dopo 6 mesi</b>			
<b>Risultati positivi della biopsia nella ROT pianificata / nel Gruppo di Grado Gleason</b>		<b>Exablate</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
Sì	Gleason ≤ 6 (3+3) / GGG 1	4	4,0
	Gleason 7 (3+4) / GGG 2	4	4,0
	Gleason 7 (4+3) / GGG 3	1	1,0
	Totale	9	8,9
No	Totale	92	91,1
<b>Totali</b>	<b>Totale</b>	<b>101</b>	<b>100,0</b>

#### 4.5.4. Risultati dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA)

Il secondo endpoint primario di efficacia è rappresentato dalla riduzione nel valore del PSA rispetto al valore basale dopo 6 mesi dal trattamento. Il 92 (91%) ha mostrato una riduzione del PSA dopo 6 mesi.

Il PSA medio rispetto al valore basale 6,4 ng/mL ( $\pm 3,1$ , 1,0-18,0), con una riduzione a una media di 3,3 ng/mL ( $\pm 2,9$ , 0,3-18,0) dopo 6 mesi. In media il PSA restava inferiore nel corso dei 12 mesi post-trattamento con una media di 3,2 ng/mL ( $\pm 2,5$ , 0,3-10,8).

#### 4.5.5. Esiti riferiti dal paziente

I seguenti risultati clinici sono stati raccolti in base all'auto-valutazione del paziente. Gli esiti sono stati esaminati in 2 gruppi di trattamento: 57 pazienti con strutture critiche (ad esempio fasci neurovascolari e/o uretra) incluse nel piano di trattamento e 44 pazienti che non presentavano strutture critiche nel piano di trattamento. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra i due gruppi nei risultati presentati di seguito.



#### 4.5.5.1. Valutazione funzionale della prostata sottoposta a terapia oncologica (FACT-P)

L'indice dei risultati della sperimentazione FACT-P è stato incluso per valutare la qualità di vita correlata con la salute (HRQoL), con un punteggio superiore che indica un HRQoL maggiore. Non si sono verificate variazioni dal basale al follow-up. In media i punteggi erano 90,3 ( $\pm 9,2$ ) al basale, 88,0 ( $\pm 10,4$ ) dopo 6 mesi e 88,9 ( $\pm 9,0$ ) dopo 12 mesi.

#### 4.5.5.2. Consultazioni internazionali sul Questionario per l'incontinenza - Modulo breve (ICIQ-SF)

L'ICIQ-SF è stato incluso per raccogliere dati sull'incontinenza urinaria con un punteggio superiore, che indica sintomi con gravità maggiore. Si è verificato un leggero aumento (ma non significativo) dal basale al follow-up. In media i punteggi erano 1,3 ( $\pm 2,5$ ) al basale, 2,1 ( $\pm 2,9$ ) dopo 6 mesi e 1,9 ( $\pm 2,6$ ) dopo 12 mesi.

#### 4.5.5.3. Punteggio internazionale dei sintomi della prostata (IPSS)

Il punteggio internazionale dei sintomi della prostata (IPSS) è stato rilevato per comprendere la gravità dei sintomi legati al sistema urinario, il punteggio più alto indica sintomi con gravità maggiore. I punteggi dei sintomi urinari IPSS erano in media 7,3 ( $\pm 5,4$ ) al basale, il che indica sintomi lievi legati al sistema urinario 6,8 ( $\pm 5,4$ ) dopo 6 mesi e 7,0 ( $\pm 5,3$ ) dopo 12 mesi.

#### 4.5.5.4. Indice internazionale del Questionario sulla funzione erettile (IIEF-15)

Il questionario (IIEF-15) è stato somministrato per valutare le seguenti cinque dimensioni: Funzione erettile (FE), funzione orgasmica (FO), desiderio sessuale (DS), soddisfazione dal rapporto sessuale (SRS) e soddisfazione complessiva (SC). I punteggi più bassi indicano una maggiore gravità dei sintomi. I punteggi della funzione erettile (FE) per entrambi i gruppi hanno mostrato una disfunzione erettile da lieve a moderata al basale con un punteggio medio di 21,2 ( $\pm 9,2$ ). Nel post-trattamento, entrambi i gruppi sono stati classificati con punteggi relativi alla funzione erettile da lieve a moderata; tuttavia, il sottogruppo senza strutture critiche ha evidenziato un punteggio medio superiore di 2 punti, il che potrebbe indicare una differenza clinica (sebbene non statisticamente significativa). Il sottogruppo con strutture critiche incluse ha avuto un punteggio di 17,2 ( $\pm 10,6$ ) e 17,8 ( $\pm 10,2$ ) rispettivamente dopo 6 e 12 mesi dal trattamento. Il sottogruppo con strutture critiche non incluse ha avuto un punteggio di 19,9 ( $\pm 9,2$ ) e 20,2 ( $\pm 9,0$ ) rispettivamente dopo 6 e 12 mesi dal trattamento. Non è stata osservata alcuna differenza misurabile dal basale al post-trattamento per una qualsiasi delle altre dimensioni.

#### 4.5.5.5. Scala di valutazione numerica del dolore (NRS)

La scala di valutazione numerica (NRS) per il dolore è stata calcolata subito prima e dopo il trattamento, nonché 1 mese dopo il trattamento con Exablate. Un punteggio maggiore indica un livello di dolore superiore. Prima del trattamento, il punteggio in media era di 0,1 ( $\pm 0,5$ ). Subito dopo il trattamento, è stata rilevata una lieve differenza tra i soggetti che avevano strutture critiche inclusa la segnalazione di una media della NRS di 1,0 ( $\pm 1,9$ ) rispetto ai pazienti che non avevano strutture critiche inclusa la segnalazione di 0,3 ( $\pm 0,9$ ). Sebbene ciò

possa indicare una differenza clinica, tale dato non è stato considerato rilevante dal punto di vista statistico. Entro 1 mese post-trattamento, non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i sottogruppi e la media della NRS era 0,5 ( $\pm 1,0$ ).

#### 4.5.6. Biopsia (all'esterno della regione del trattamento)

52 soggetti hanno avuto un risultato positivo alla biopsia eseguita dopo 6 mesi al di fuori della ROT. Di cui, 34 (il 65%) ha manifestato un raggruppamento di grado di Gleason (GGG) 1/Gleason 6 (3+3) come il più elevato GGG presente. Quindici soggetti avevano Gleason 7, GGG 2/Gleason 7 (3+4) o GGG 3/Gleason 7 (4+3), hanno segnalato (n=12 e n=3, rispettivamente). È stato riportato che due soggetti avevano GGG 4/Gleason 8, mentre 1 soggetto aveva GGG 5/Gleason 9 all'esterno dell'area di trattamento con Exablate. Consultare la **Tabella 4**.

<b>Tabella 4: Risultati positivi della biopsia nel Grado Gleason all'esterno della ROT pianificata dopo 6 mesi</b>		
<b>Risultati positivi della biopsia nel GGG all'esterno della ROT pianificata</b>	<b>Exablate</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
≤ 6 (3+3) / GGG 1	34	65,4
7 (3+4) / GGG 2	12	23,1
7 (4+3) / GGG 3	3	5,8
8 / GGG 4	2	3,8
9 - 10 / GGG 5	1	1,9
Totale	52	100,0

## 4.6. Conclusioni

Il profilo di sicurezza per questo studio è stato considerato favorevole sia da solo che rispetto ai dispositivi indicati. Non sono stati riportati eventi potenzialmente fatali o imprevisti, né SAE. La maggior parte degli eventi si è risolta entro 90 giorni e a parte un EA grave "non correlato", tutti gli EA sono stati lievi o moderati.

I dati relativi all'efficacia, che si basano sui risultati della biopsia dopo 6 mesi, hanno dimostrato che su 101 pazienti il 91% dei soggetti aveva avuto un risultato negativo nell'area del trattamento. Il PSA ha mostrato una diminuzione del 91% rispetto alla frequenza al basale.

I dati presentati in questo rapporto sono stati sottoposti a revisione periodica da parte di una Commissione per il monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB). In base ai dati fondamentali presentati sulla sicurezza e sull'efficacia, si segnala un rapporto rischio-beneficio positivo.

## 4.7. Bibliografia

- Cline, H. E., Hynynen, K., Watkins, R. D., Adams, W. J., Schenck, J. F., Ettinger, R. H., . . . Jolesz, F. A. (1995). Sistema ecografico focalizzato per l'ablazione tumorale guidata dalla RM. *Radiology*, 194(3), 731-737.
- DeVita V.T. Jr., H. S., Rosenberg S.A. . (2001). Cancro *Principi e pratica dell'oncologia (7° edizione ed., pp. 2883-2890)*: Williams & Wilkins.
- Gianfelice, D., Khiat, A., Boulanger, Y., Amara, M., & Belblidia, A. (2003). Fattibilità della chirurgia ecografica focalizzata guidata dalla risonanza magnetica in aggiunta alla terapia con tamoxifene in pazienti chirurgici ad alto rischio con carcinoma mammario. *J Vasc Interv Radiol*, 14(10), 1275-1282.
- Hindley, J., Gedroyc, W. M., Regan, L., Stewart, E., Tempany, C., Hynnen, K., . . . Jolesz, F. A. (2004). Guida alla risonanza magnetica nella terapia ad ultrasuoni focalizzata dei fibromi uterini: primi risultati. *AJR Am J Roentgenol*, 183(6), 1713-1719.
- Chen, R. C., ed altri. (2016). "Sorveglianza attiva per la gestione del cancro alla prostata localizzato (Linee guida Cancer Care Ontario): Approvazione delle linee guida per la pratica clinica dell'American Society of Clinical Oncology." *J Clin Oncol* **34**(18): 2182-2190.
- Cher, M. L., ed altri. (2017). "Criteri di adeguatezza per la sorveglianza attiva del cancro alla prostata." *J Urol* **197**(1): 67-74.
- Cooperberg, M. R., ed altri. (2011). "Risultati della sorveglianza attiva per gli uomini con cancro alla prostata a rischio intermedio". *J Clin Oncol* **29**(2): 228-234.
- Klotz, L., ed altri. (2015). "Follow-up a lungo termine di un'ampia coorte di sorveglianza attiva di pazienti con cancro alla prostata". *J Clin Oncol* **33**(3): 272-277.
- Klotz, L., ed altri. (2010). "Risultati clinici del follow-up a lungo termine di un'ampia coorte di sorveglianza attiva con carcinoma prostatico localizzato." *J Clin Oncol* **28**(1): 126-131.
- Lindner, U. e J. Trachtenberg (2009). "Terapia focale per il cancro alla prostata localizzato: scegliere la via di mezzo". *Can Urol Assoc J* **3**(4): 333-335.
- Musunuru, H. B., ed altri. (2016). "Sorveglianza attiva per il cancro alla prostata a rischio intermedio: Risultati di sopravvivenza nell'esperienza di Sunnybrook." *J Urol* **196**(6): 1651-1658.
- Zequi, S. C. (2017). "La terapia focale sarà il prossimo passo nella gestione del cancro alla prostata? | Opinione: Sì." *Int Braz J Urol* **43**(6): 1013-1016.

- (2015). "510(k) Riepilogo notifica pre-mercato per EDAP Technomed, Inc. Ablatherm Integrated Imaging." a partire dal [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/K153023.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K153023.pdf).
- (2015). "Classificazione del dispositivo ai sensi della Sezione 513(f)(2)(denovo) Riepilogo della decisione per SonaCare Medical LLC SONABLATE 450." a partire da [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN150011.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150011.pdf).
- (2018). "510 (k) Riepilogo delle notifiche pre-mercato per EDAP Technomed Focal One." da [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/K172721.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K172721.pdf).
- (2019). "510(k) Riepilogo notifica pre-mercato per il sistema Profound Medical Inc TULSA-PRO." da [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/K191200.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K191200.pdf).