Proclarix®

REF PCLX RICALI

Proteomedix

CE 0123 IVD

PCLX RICALI: Proclarix® Risk Calculator

Software to compute the Proclarix® Risk Score.

For *in vitro* diagnostic use. IVD for professional use.
Carefully read the instructions for use.

Revision: RICALI-IFU-230512-07EN

Changes compared to the previous version: Extended the introduction with new information

EC REP

Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK REP

Emergo Consulting (UK) Limited
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom

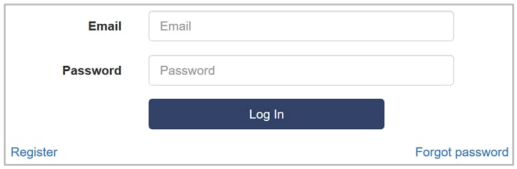
Proteomedix AG
Wagistrasse 23, 8952 Schlieren, Switzerland
+41 44 733 40 90
contact@proteomedix.com www.proclarix.com

PROCLARIX® RISK CALCULATOR

WEB ADDRESS

Go to www.proclarix.com/riskcalculator using your web browser. This website does not support mobile devices.

LOGIN

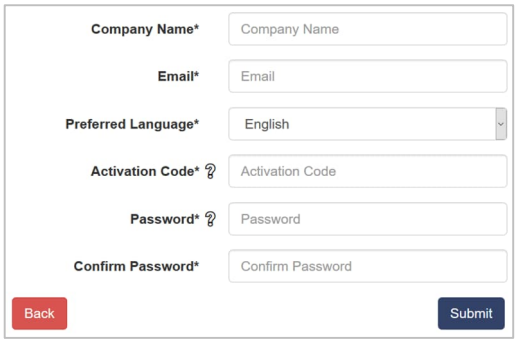


Fill in your email and password and click on **Log in**.

If you do not have an account, click on **Register**.

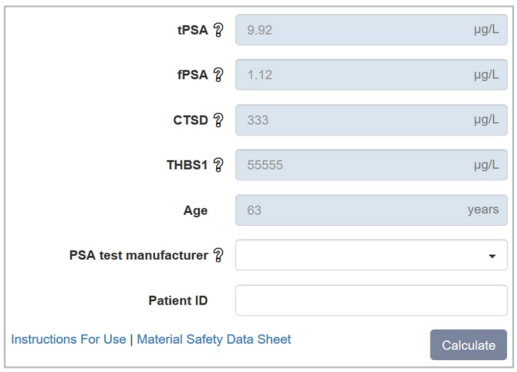
If you forgot your password, click on **Forgot password** and follow the instructions.

REGISTRATION



Fill in all fields, click on **Submit** and follow the instructions to activate your account. The activation code can be ordered from contact@proteomedix.com. After submitting your data an email with a confirmation link will be sent to your email address.

ENTRY OF CLINICAL DATA



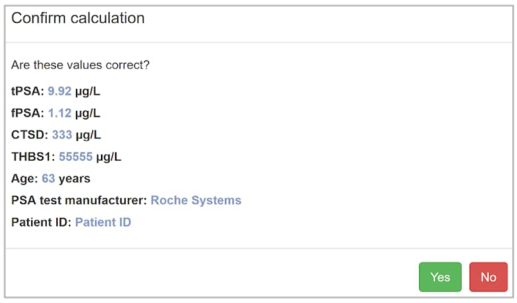
Fill in all fields and click on **Calculate**.

Note: ng/ml is equivalent to µg/l.

The Proclarix® Risk Calculator adjusts systematic PSA differences between third-party tests. Select the PSA test manufacturer to specify which test was used to measure total and free PSA. If your PSA instrument type is not listed, please contact Proteomedix at contact@proteomedix.com.

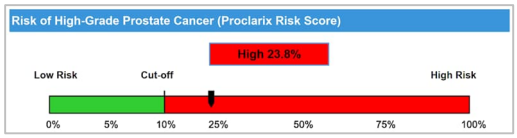
Do not enter private patient information.

CONFIRMATION



Confirm the correctness of the data you entered. If correct, click **Yes** to generate the output report. Otherwise, click **No** to return to the data entry page.

OUTPUT REPORT



Attention: The report can only be viewed once.

Save the PDF report for later use.

Click **Back** to change the data and perform a new calculation.

Click **New calculation** to perform a new calculation with new data.

INTENDED PURPOSE

Proclarix® is comprised of the two components Proclarix® Assays and Proclarix® Risk Calculator.

Proclarix® Assays measure the concentrations of thrombospondin 1 (THBS1) and cathepsin D (CTSD) in human serum using two manual, quantitative Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISAs). The concentration values determined with Proclarix® Assays are required as input parameters for the Proclarix® Risk Calculator.

The Proclarix® Risk Calculator is a software to integrate the results from Proclarix® Assays together with age, total and free PSA (from third party manufacturers) to calculate the Proclarix® Risk Score.

The Proclarix® Risk Score can be used as an aid in discriminating between high-grade (Gleason Score ≥7) prostate cancer and low-grade prostate cancer or benign prostate disease. Prostate biopsy is required for diagnosis of prostate cancer.

Proclarix® is indicated in men with elevated total PSA (2.0 to 10.0 ng/ml), a digital rectal examination finding consistent with elevated prostate volume (≥35 ml) and not suspicious for cancer.

It is intended for professional use only.

PROCLARIX® PRINCIPLE

The Proclarix® Assays allow the quantitative measurement of THBS1 and CTSD in human serum. The specific analyte is bound in a complex between immobilized monoclonal capture antibody on the surface of the microtiter plate and biotinylated monoclonal detection antibody. Streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) binds to the biotin residues and catalyzes the reaction of chromogenic tetramethylbenzidine (TMB) to its diimine form. After stopping the reaction with acid, the absorbance is measured using a photometer. The obtained optical density is proportional to the analyte concentration.

The Proclarix® Risk Calculator uses a proprietary algorithm to integrate the values for THBS1 and CTSD, age, total and free PSA to determine the Proclarix® Risk Score. Both, total and free PSA, are measured using third party CE-IVD products. The Proclarix® Risk Calculator adjusts systematic PSA differences between third-party tests.

The Proclarix® Risk Score is the final test result.

INTRODUCTION

Proclarix® is an *in-vitro* diagnostic (IVD) test that addresses the problem of prostate cancer (PCa) overdiagnosis by indicating the risk of clinically significant disease. It is comprised of two quantitative ELISAs that measure the concentration of THBS1 and CTSD in human serum. The Proclarix® Risk Calculator software integrates the values for THBS1 and CTSD, age, total and free PSA (from third party manufacturers) and adjusts systematic PSA differences between third-party tests to calculate a risk score. The Proclarix® Risk Score indicates the individual PCa risk of a patient and thus serves as a diagnostic aid in deciding who needs a prostate biopsy.

Independent clinical studies demonstrated that the use of Proclarix® improves the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men with negative and indeterminate mpMRI (PI-RADS ≤3) by safely ruling out negative cases and reliably identifying cancer [1,2].

The EAU guidelines 2023 recommend using an online risk-calculator that is correctly calibrated to the population prevalence, magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate or an additional biomarker test such as Proclarix®. It is specifically stated that Proclarix® has been correlated with the detection of significant prostate cancer, notably in case of equivocal MRI (PI-RADS 3 lesions) [3].

It is stated in the AUA/SUO guideline 2023 that the evaluation of prostate cancer risk should be focused on the detection of clinically significant prostate cancer (grade group 2 or higher [GG2+]). The use of laboratory biomarkers such as Proclarix®, prostate MRI, and biopsy techniques may improve detection and safety when a prostate biopsy is deemed necessary following prostate cancer screening [4].

The diagnostic markers THBS1 and CTSD were discovered using a genetics-guided discovery approach focusing on the PI3K/PTEN cancer pathway that plays a dominant role in PCa development as well as many other cancers. Using a mouse model and the latest proteomics technology led to the identification of proteins linked to the molecular cause of cancer and therefore correlating to the disease status in the prostate [5].

THBS1 is an anti-angiogenic factor that suppresses the neovascularization from the existing vascular system, inhibits tumor growth and has been linked to PCa [6,7]. Pathological angiogenesis represents a crucial step in most forms of cancers and more specifically in PCa development where angiogenesis has been shown to play a fundamental role in PCa growth [8]. The role of THBS1 in urological cancers and in particular with PCa has been reviewed in detail by Miyata and Sakai [9]. Higher levels of THBS1 in biopsy negative men compared with PCa bearing patients is in line with its reported negative correlation with PCa development [10].

CTSD is an aspartic endoprotease involved in tumor metastasis and commonly known to be overexpressed and secreted by cells of several tumor types including PCa [11]. Immunohisto-chemical examination of CTSD was shown to reveal low levels of expression in normal prostate tissue and prominent stromal expression in malignant areas of the prostate [12]. Multiple studies suggest that CTSD acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium and therefore might be useful in differentiating benign from malignant prostatic disease [13-15].

References: Page 8

INTERPRETATION OF RESULTS

Proclarix® returns a risk score corresponding to the probability of detecting high-grade (Gleason score ≥7) prostate cancer based on a prostate biopsy.

The Proclarix® Risk Score is calculated from the values of CTSD and THBS1, age, total and free PSA. The risk for high-grade prostate cancer is low in men with a Proclarix® Risk Score below the cut-off of 10% and high with a Proclarix® Risk Score above the cut-off. The cut-off refers to a 90% sensitivity of the test.

LIMITATIONS

The following limitations and restrictions should be considered when using Proclarix®. Do not use for:

- Men with a prostate volume <35 ml
- tPSA outside of a 2.0 to 10.0 ng/ml range
- Men taking finasteride, insulin or metformin
- Men with positive digital rectal examination (DRE)

Due to systemic and assay variability, test results between 6.7% and 12.3% should be interpreted with caution. Incorrect use of the test carries the risk of unnecessary testing and/or delayed diagnosis. Use outside of the indication has not been validated by Proteomedix. Prostate biopsy is required for diagnosis of prostate cancer.

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

The "Summary of Safety and Performance" is available in the EUDAMED database and linked to the Basic UDI-DIs of the Proclarix® components: Proclarix® Assays and Proclarix® Risk Calculator.

EUDAMED: www.ec.europa.eu/tools/eudamed

Basic UDI-DIs:
PCLX ASSAYS: 7649992696PCLXASSAYSZR
PCLX RICALI: 7649992696PCLXRICALIXV

EXPECTED VALUES

The following distribution of Proclarix® Risk Scores was observed in 955 men:

	Min	25%	Median	75%	Max
D+	1.4%	16.9%	26.4%	39.8%	72.8%
D-	0.5%	6.8%	12.0%	20.9%	72.8%

CTSD values were between 124-1009 ng/ml, THBS1 values were between 8333-165748 ng/ml. Each laboratory must establish the range of expected values for its own population.

CLINICAL PERFORMANCE CHARACTERISTICS

A multicenter study with two European clinical centers was performed using samples from 955 men matching the intended use. All men were referred to urologists for evaluation of prostate cancer and underwent a transrectal prostate biopsy. The Proclarix® cut-off was developed and validated based on ROC analysis. The cut-off value was set to 10% (95% CI: 6.7-12.3%).

Diagnostic sensitivity	**90%** (95% CI: 84-94%)
Diagnostic specificity	**43%** (95% CI: 39-46%)
Positive predictive value	**25%** (95% CI: 22-29%)
Negative predictive value	**95%** (95% CI: 92-97%)
Likelihood ratio	Positive likelihood ratio: **1.57** (95% CI: 1.45-1.69) Negative likelihood ratio: **0.24** (95% CI: 0.15-0.37)

The risk of high-grade prostate cancer (Gleason Score 7 or greater) is low in men with a Proclarix® Risk Score below the 10% cut-off (risk reduction from 17.8% to 5% (95% CI: 3-7%)) and high (risk increase from 17.8% to 25% (95% CI: 24-27%)) with a Proclarix® Risk Score above the cut-off value. The risk of 17.8% relates to the prevalence of high-grade prostate cancer in the European multi-center study used to establish the cut-off value [16].

		High-grade cancer	
		D+	**D-**
Proclarix® Risk Score	**≥10%**	153	451
	<10%	17	334

REFERENCES

1 Morote, J. *et al.* Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *Bju Int* (2023) doi:10.1111/bju.15998.

2 Morote, J. *et al.* Improving the Early Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Men in the Challenging Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Category. *European Urology Open Sci* 37, 38–44 (2022).

3 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

4 Wei, J. T. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* 2023;210(1) doi:10.1097/ju.0000000000003492.

5 Cima I, Schiess R, Wild P, *et al.* Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3342–7.

6 Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 are key functional regulators of angiogenesis in the prostate. *Prostate* 2001;49:293–305.

7 Kwak C, Jin RJ, Lee C, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor expression and their relationship with p53 status in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:303–9.

8 Russo G, Mischi M, Scheepens W, *et al.* Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int* 2012;110:E794–808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.

9 Miyata Y, Sakai H. Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. *IJMS* 2013;14:12249–72. doi:10.3390/ijms140612249.

10 Vallbo C, Wang W, Damber J-E. The expression of thrombospondin-1 in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia is decreased in prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1339–43. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04818.x.

11 Vetvicka V. Procathepsin D in cancer development. *J Cancer Ther Res* 2012;1:22. doi:10.7243/2049-7962-1-22.

12 Pruitt FL, He Y, Franco OE, *et al.* Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2012;73:476–88. doi:10.1002/pros.22589.

13 Melegy El NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, *et al.* Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Biomed Sci* 2010;67:109–12.

14 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H, *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994;24:320–5.

15 Yang Y, Chisholm GD, Habib FK. The distribution of PSA, cathepsin-D, and pS2 in BPH and cancer of the prostate. *Prostate* 1992;21:201–8.

16 Klocker H, Gillessen S, Horninger W, Steuber T, *et al.* Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2020;00:1–6.

SYMBOLS



Catalog number



European Conformity assessed by TÜV SÜD



European Authorized Representative



UK Responsible Person



In vitro diagnostic medical device



Consult instructions for use



Manufactured by



Date of manufacture

Proclarix®

REF PCLX RICALI

Proteomedix

CE 0123 IVD

PCLX RICALI: Proclarix® Risk Calculator

Software zur Berechnung des Proclarix® Risk Score.

Für *in-vitro*-Diagnostik. IVD zur professionellen Anwendung.
Lesen Sie die Gebrauchsanweisung sorgfältig durch.

Revision: RICALI-IFU-230512-07DE

Änderungen gegenüber der Vorgängerversion: Erweiterung der Einführung mit neuen Erkenntnissen

EC REP

Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK REP

Emergo Consulting (UK) Limited
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom

Proteomedix AG
Wagistrasse 23, 8952 Schlieren, Switzerland
+41 44 733 40 90
contact@proteomedix.com www.proclarix.com

PROCLARIX® RISK CALCULATOR

WEBADRESSE

Rufen Sie www.proclarix.com/riskcalculator in Ihrem Webbrowser auf. Diese Website unterstützt keine mobilen Geräte.

ANMELDUNG

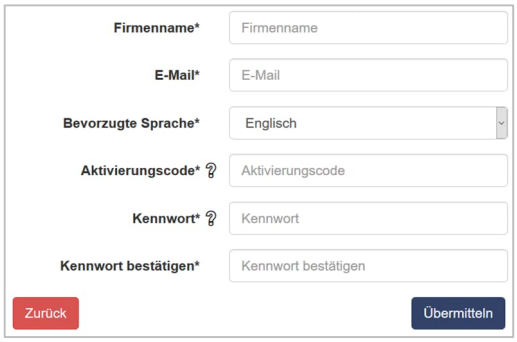


Geben Sie Ihre Email und Ihr Kennwort ein und klicken Sie auf **Anmelden**.

Wenn Sie noch nicht über ein Benutzerkonto verfügen, klicken Sie auf **Registrieren**.

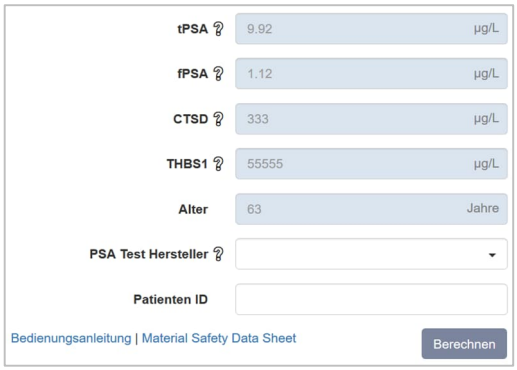
Wenn Sie Ihr Passwort vergessen haben, klicken Sie auf **Passwort vergessen** und folgen Sie den Anweisungen.

REGISTRIERUNG



Füllen Sie alle Felder aus, klicken Sie auf **Übermitteln** und folgen Sie den Anweisungen, um Ihr Konto zu aktivieren. Der Aktivierungscode kann unter contact@proteomedix.com bestellt werden. Nach dem Übermitteln der Daten wird eine Email mit einem Bestätigungslink an Ihre Email-Adresse gesendet.

EINGABE DER KLINISCHEN DATEN



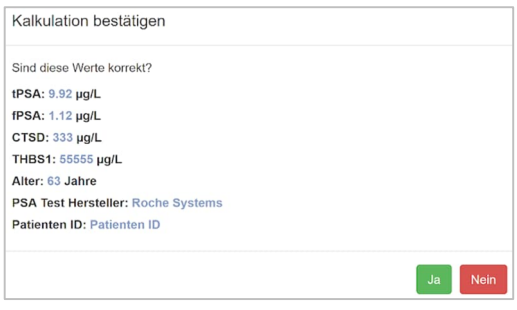
Füllen Sie alle Felder aus und klicken Sie auf **Berechnen**.

Hinweis: ng/ml entspricht µg/l.

Der Proclarix® Risk Calculator gleicht systematische Abweichungen zwischen PSA-Tests von Drittanbietern aus. Wählen Sie dazu den PSA-Test-Hersteller aus, dessen Tests Sie zur Messung des gesamten und freien PSA verwendet haben. Ist der Hersteller nicht aufgelistet, kontaktieren Sie bitte Proteomedix unter contact@proteomedix.com.

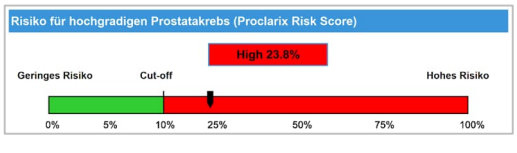
Geben Sie keine privaten Patientendaten ein.

EINGABE-BESTÄTIGUNG



Überprüfen Sie die Richtigkeit aller eingegebenen Daten. Wenn sie korrekt sind, klicken Sie auf **Ja**, um den Bericht zu erstellen. Ansonsten klicken Sie auf **Nein**, um zur Dateneingabe zurückzukehren.

AUSGABEBERICHT



Achtung: Der Bericht kann nur einmal angezeigt werden.

Speichern Sie den PDF-Bericht zur weiteren Verwendung.

Klicken Sie auf **Zurück**, um die Daten zu verändern und eine neue Berechnung durchzuführen.

Klicken Sie auf **Neue Berechnung**, um eine Berechnung mit neuen Daten durchzuführen.

ZWECKBESTIMMUNG

Proclarix® besteht aus den beiden Komponenten Proclarix® Assays und Proclarix® Risk Calculator.

Die Proclarix® Assays bestimmen die Konzentrationen von Thrombospondin-1 (THBS1) und Cathepsin-D (CTSD) in humanem Serum mit zwei manuellen, quantitativen ELISAs (Enzyme-linked Immunosorbent Assays). Die mit den Proclarix® Assays ermittelten Konzentrationswerte werden als Eingabeparameter für den Proclarix® Risk Calculator benötigt.

Der Proclarix® Risk Calculator ist eine Software, welche die Ergebnisse der Proclarix® Assays zusammen mit dem Alter, dem Gesamt-PSA und dem freien PSA (von Drittherstellern) integriert, um den Proclarix® Risk Score zu berechnen.

Der Proclarix® Risk Score kann als Hilfsmittel bei der Unterscheidung zwischen hochgradigem (Gleason Score ≥ 7) und niedriggradigem Prostatakrebs oder einer gutartigen Prostataerkrankung dienen. Zur Diagnose von Prostatakrebs ist eine Prostatabiopsie erforderlich.

Proclarix® ist bei Männern mit einem erhöhten Gesamt-PSA-Wert (2,0 bis 10,0 ng/ml), mit einem digitalen rektalen Untersuchungsergebnis, das auf ein vergrössertes Prostatavolumen (≥ 35 ml) hinweist, und bei denen kein Verdacht auf Krebs besteht indiziert.

Nur zur professionellen Anwendung vorgesehen.

PROCLARIX®-PRINZIP

Die Proclarix® Assays ermöglichen die quantitative Bestimmung von THBS1 und CTSD im Humanserum. Der spezifische Analyt wird in einem Komplex aus immobilisiertem Fängerantikörper an der Mikrotiterplatten–oberfläche und biotinyliertem, monoklonalem Nachweisantikörper gebunden. Streptavidin-HRP (Meerrettichperoxidase) bindet an die Biotinreste und katalysiert die Reaktion von chromogenem Tetramethylbenzidin (TMB) zu seiner Diimin-Form. Nach Beenden der Reaktion mit Säure wird die Absorption mit einem Photometer gemessen. Die erhaltene optische Dichte ist proportional zur Analytkonzentration.

Der Proclarix® Risk Calculator berechnet den Proclarix® Risk Score. Dazu wird ein proprietärer Algorithmus zur Integration der Werte für THBS1 und CTSD, Alter, gesamtem und freiem PSA verwendet. Sowohl gesamtes als auch freies PSA werden mit CE-IVD-gekennzeichneten Produkten von Drittanbietern gemessen. Der Proclarix® Risk Calculator gleicht systematische Unterschiede zwischen PSA-Werten von Drittanbietern aus.

Der Proclarix® Risk Score ist das endgültige Testergebnis.

EINFÜHRUNG

Proclarix® ist ein *in-vitro*-diagnostischer (IVD) Test, der das Risiko einer klinisch signifikanten Erkrankung bei Prostatakarzinomen (PCa) anzeigt und dadurch das Problem der Überdiagnose adressiert. Der Test besteht aus zwei quantitativen ELISAs, die die THBS1- und CTSD-Konzentrationen in humanem Serum bestimmen. Der Proclarix® Risk Calculator integriert die THBS1- und CTSD-Werte, das Alter sowie die Konzentration von Gesamt- und freiem PSA (Tests von Drittanbietern), gleicht systematische Unterschiede zwischen PSA-Werten von Drittanbietern aus und berechnet einen Risiko-Score. Der Proclarix® Risk Score zeigt das individuelle PCa-Risiko eines Patienten an und dient somit als diagnostische Hilfe zur Entscheidung, bei welchen Patienten eine Prostatabiopsie erforderlich ist.

Unabhängige klinische Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von Proclarix® die Diagnose von klinisch signifikantem Prostatakrebs bei Männern mit negativem und unbestimmtem mpMRT (PI-RADS ≤3) verbessert, indem negative Fälle sicher ausgeschlossen und Krebs zuverlässig identifiziert wird [1,2].

Die EAU-Leitlinien 2023 empfehlen die Verwendung eines Online-Risiko-Rechners, der korrekt auf die Bevölkerungsprävalenz kalibriert ist, die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata oder einen zusätzlichen Biomarker-Test wie Proclarix®. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Proclarix® mit der Erkennung von signifikantem Prostatakrebs korreliert ist, insbesondere im Fall von uneindeutigen MRT-Läsionen (PI-RADS 3) [3].

In der AUA/SUO-Leitlinie 2023 heisst es, dass sich die Bewertung des Prostatakrebsrisikos auf die Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (Gradgruppe 2 oder höher [GG2+]) konzentrieren sollte. Der Einsatz von Labor-Biomarkern wie Proclarix®, Prostata-MRT und Biopsietechniken kann die Erkennung und Sicherheit verbessern, wenn eine Prostatabiopsie nach einer Prostatakrebsvorsorgeuntersuchung für notwendig erachtet wird [4].

Die Diagnosemarker THBS1 und CTSD wurden mithilfe eines genetischen Forschungsansatzes mit Fokus auf den PI3K/PTEN-Signalweg, der eine vorherrschende Rolle bei der Entwicklung von Prostatakarzinomen und vielen anderen Krebsarten spielt, entdeckt. Anhand eines Mausmodells und der neuesten Proteomik-Technologie wurden Proteine identifiziert, die mit der molekularen Ursache von Krebs verknüpft sind und daher mit dem Krankheitsstatus in der Prostata korrelieren [5].

THBS1 ist ein antiangiogener Faktor, der die Neovaskularisierung des bestehenden Gefässsystems unterdrückt und das Tumorwachstum hemmt. Er wurde mit PCa in Verbindung gebracht [6,7]. Pathologische Angiogenese ist ein entscheidender Faktor bei den meisten Krebsarten und insbesondere bei der Entwicklung von PCa, bei dessen Wachstum die Angiogenese nachweislich eine grundlegende Rolle spielt [8]. Die Rolle von THBS1 bei urologischen Krebserkrankungen und insbesondere bei PCa wurde von Miyata und Sakai ausführlich untersucht [9]. Erhöhte THBS1-Werte bei Männern mit negativer Biopsie im Vergleich zu PCa-Patienten stehen im Einklang mit der berichteten negativen Korrelation mit der PCa-Entwicklung [10].

CTSD ist eine aspartische Endoprotease, die an der Tumormetastasierung beteiligt ist. Es ist allgemein bekannt, dass sie von Zellen verschiedener Tumorarten, einschliesslich PCa, überexprimiert und abgesondert wird [11]. Die immunhistochemische Untersuchung von CTSD zeigte ein niedriges Expressionsniveau im normalen Prostatagewebe und eine ausgeprägte stromale Expression in malignen Bereichen der Prostata [12]. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass CTSD als wesentlicher Mediator zur Förderung der Malignität des gutartigen Prostataepithels wirkt und daher bei der Unterscheidung zwischen gutartiger und bösartiger Prostataerkrankung nützlich sein könnte [13-15].

Referenzen: Seite 8

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Proclarix® berechnet einen Risiko-Score, der mit der Wahrscheinlichkeit der Erkennung von hochgradigem (Gleason-Score ≥ 7) Prostatakrebs auf Basis einer Biopsie der Prostata korrespondiert.

Der Proclarix® Risk Score wird anhand der CTSD- und THBS1-Werte, des Alters sowie der Konzentration an gesamtem und freiem PSA berechnet. Das Risiko für hochgradigen Prostatakrebs ist bei Männern mit einem Proclarix® Risk Score unter dem Cut-off-Wert von 10 % gering und bei einem Proclarix® Risk Score über dem Cut-off-Wert hoch. Der Cut-off-Wert bezieht sich auf eine Sensitivität des Tests von 90 %.

EINSCHRÄNKUNGEN

Bei der Benutzung von Proclarix® sind folgende Limitationen und Einschränkungen zu beachten. Nicht anwendbar bei:

- Männern mit Prostatavolumen < 35 ml
- Gesamt-PSA ausserhalb des Bereiches von 2,0 bis 10,0 ng/ml
- Männern unter Finasterid-, Insulin- oder Metformin-Medikation
- Männern mit positiver digitaler rektaler Untersuchung (DRU)

Aufgrund der systemischen und der Assay-Variabilität sollten Ergebnisse mit einem Proclarix® Risk Score zwischen 6,7 % und 12,3 % mit Vorsicht interpretiert werden. Bei einer falschen Durchführung des Tests besteht das Risiko unnötiger Tests und/oder einer verzögerten Diagnose. Eine Anwendung ausserhalb der deklarierten Indikation wurde von Proteomedix nicht validiert. Zur Diagnose von Prostatakrebs ist eine Prostatabiopsie erforderlich.

KURZBERICHT ÜBER SICHERHEIT UND LEISTUNG

Der „Kurzbericht über Sicherheit und Leistung“ ist in der EUDAMED-Datenbank verfügbar und mit den Basis-UDI-DIs der Proclarix®-Komponenten verknüpft: Proclarix® Assays und Proclarix® Risk Calculator.

EUDAMED: www.ec.europa.eu/tools/eudamed

Basis-UDI-DIs:
PCLX ASSAYS: 7649992696PCLXASSAYSZR
PCLX RICALI: 7649992696PCLXRICALIXV

REFERENZWERTE

Diese Verteilung wurde bei 955 Männern beobachtet:

	Min	25%	Median	75%	Max
D+	1.4%	16.9%	26.4%	39.8%	72.8%
D–	0.5%	6.8%	12.0%	20.9%	72.8%

CTSD-Werte lagen zwischen 124-1009 ng/ml, THBS1-Werte zwischen 8333-165748 ng/ml. Jedes Labor muss Referenzwerte für die eigene Population ermitteln.

MERKMALE DER KLINISCHEN LEISTUNG

Eine Multicenterstudie mit zwei europäischen Kliniken wurde mit Proben von 955 Männern durchgeführt, die der Zweckbestimmung entsprechen. Alle Männer wurden zur Prostatakrebsuntersuchung an einen Urologen überwiesen und wurden einer transrektalen Prostatabiopsie unterzogen. Der Proclarix® Cut-off-Wert wurde aufgrund einer ROC Analyse entwickelt und validiert. Der Cut-off-Wert liegt bei 10 % (95 %-KI: 6,7-12,3 %).

Diagnostische Sensitivität	**90 %** (95 %-KI: 84-94 %)
Diagnostische Spezifität	**43 %** (95 %-KI: 39-46 %)
Positiver Vorhersagewert	**25 %** (95 %-KI: 22-29 %)
Negativer Vorhersagewert	**95 %** (95 %-KI: 92-97 %)
Likelihood-Verhältnis	Positives Likelihood-Verhältnis: **1,57** (95 %-KI: 1,45-1,69) Negatives Likelihood-Verhältnis: **0,24** (95 %-KI: 0,15-0,37)

Das Risiko für hochgradigen Prostatakrebs (Gleason Score 7 oder höher) ist bei Männern mit einem Proclarix® Risk Score unterhalb des Cut-off-Werts von 10 % gering (Risikoreduktion von 17,8 % auf 5 % (95 %-KI: 3-7 %)) und hoch (Risikoanstieg von 17,8 % auf 25 % (95 %-KI: 24-27 %)) mit einem Proclarix® Risk Score über dem Grenzwert. Das Risiko von 17,8 % bezieht sich auf die Prävalenz von hochgradigem Prostatakrebs in der europäischen Multicenterstudie, in welcher der Cut-off-Wert etabliert wurde [16].

		Hochgradiger Krebs	
		D+	**D-**
Proclarix® Risk Score	**≥ 10 %**	153	451
	< 10 %	17	334

REFERENZEN

1 Morote, J. *et al.* Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *Bju Int* (2023) doi:10.1111/bju.15998.

2 Morote, J. *et al.* Improving the Early Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Men in the Challenging Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Category. *European Urology Open Sci* 37, 38–44 (2022).

3 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

4 Wei, J. T. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* 2023;210(1) doi:10.1097/ju.0000000000003492.

5 Cima I, Schiess R, Wild P, *et al.* Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3342–7.

6 Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 are key functional regulators of angiogenesis in the prostate. *Prostate* 2001;49:293–305.

7 Kwak C, Jin RJ, Lee C, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor expression and their relationship with p53 status in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:303–9.

8 Russo G, Mischi M, Scheepens W, *et al.* Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int* 2012;110:E794–808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.

9 Miyata Y, Sakai H. Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. *IJMS* 2013;14:12249–72. doi:10.3390/ijms140612249.

10 Vallbo C, Wang W, Damber J-E. The expression of thrombospondin-1 in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia is decreased in prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1339–43. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04818.x.

11 Vetvicka V. Procathepsin D in cancer development. *J Cancer Ther Res* 2012;1:22. doi:10.7243/2049-7962-1-22.

12 Pruitt FL, He Y, Franco OE, *et al.* Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2012;73:476–88. doi:10.1002/pros.22589.

13 Melegy El NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, *et al.* Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Biomed Sci* 2010;67:109–12.

14 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H, *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994;24:320–5.

15 Yang Y, Chisholm GD, Habib FK. The distribution of PSA, cathepsin-D, and pS2 in BPH and cancer of the prostate. *Prostate* 1992;21:201–8.

16 Klocker H, Gillessen S, Horninger W, Steuber T, *et al.* Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2020;00:1–6.

SYMBOLE



Bestellnummer



Europäische Konformität durch TÜV SÜD geprüft



Europäischer Bevollmächtigter



UK Responsible Person



In-vitro-Diagnostikum



Gebrauchsanweisung beachten



Hergestellt von



Herstellungsdatum

Proclarix®

REF PCLX RICALI

Proteomedix

CE 0123 IVD

PCLX RICALI: Proclarix® Risk Calculator

Logiciel de calcul du Proclarix® Risk Score.

Pour le diagnostic *in vitro*. IVD destiné à une utilisation professionnelle.
Lisez attentivement le mode d'emploi.

Révision : PCLX-IFU-230512-15FR

Changements par rapport à la version précédente : Extension de l'introduction à de nouvelles connaissances

EC REP

Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK REP

Emergo Consulting (UK) Limited
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom

Proteomedix AG
Wagistrasse 23, 8952 Schlieren, Switzerland
+41 44 733 40 90
contact@proteomedix.com www.proclarix.com

PROCLARIX® RISK CALCULATOR

ADRESSE WEB

Allez à www.proclarix.com/riskcalculator avec votre navigateur Internet. Ce site Web ne prend pas en charge les appareils mobiles.

CONNEXION

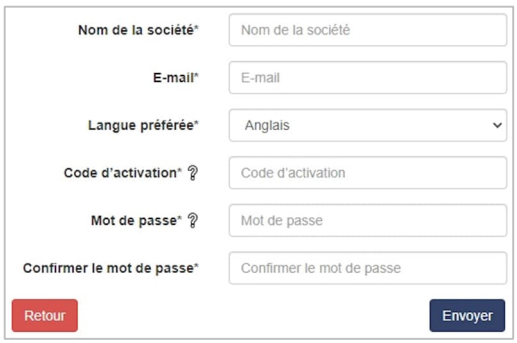


Entrez votre e-mail et votre mot de passe et cliquez sur **Connexion**.

Si vous n'avez pas de compte, cliquez sur **Inscription**.

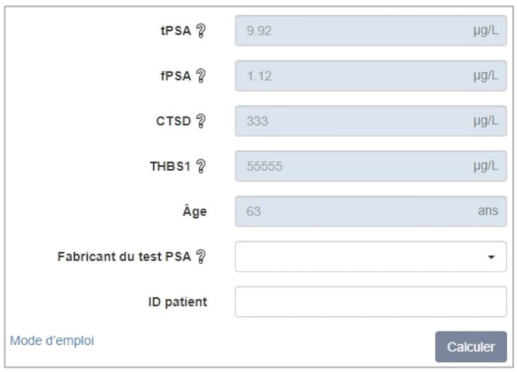
Si vous avez oublié votre mot de passe, cliquez su **Mot de passe oublié** et suivez les instructions.

INSCRIPTION



Complétez tous les champs, cliquez sur **Envoyer** et suivez les instructions pour activer votre compte. Le code d'activation peut être demandé à l'adresse contact@proteomedix.com. Après l'envoi de vos données, un e-mail contenant un lien de confirmation sera envoyé à votre adresse e-mail.

SAISIE DES DONNEES CLINIQUES



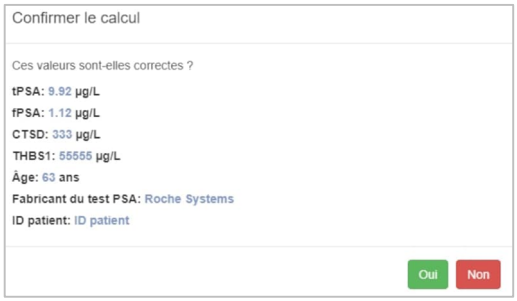
Complétez tous les champs et cliquez sur **Calculer**.

Remarque : ng/ml équivaut à µg/l.

Le Proclarix® Risk Calculator ajuste les différences de PSA systématiques entre les tests tiers. Sélectionnez le fabricant du test PSA afin de préciser le test utilisé pour mesurer le PSA total et libre. Si votre type d'instrument de PSA n'est pas répertorié, veuillez contacter Proteomedix à l'adresse contact@proteomedix.com.

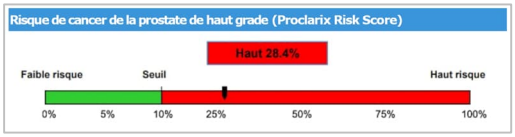
N'entrez pas d'informations patient privées.

CONFIRMATION



Confirmez l'exactitude des données saisies. Si elles sont correctes, cliquez sur **Oui** pour générer le rapport de résultat. Sinon, cliquez sur **Non** pour retourner à la page de saisie des données.

RAPPORT DE RESULTAT



Attention : le rapport ne peut être visualisé qu'une seule fois.

Enregistrez le rapport au format PDF pour une utilisation ultérieure.

Cliquez sur **Retour** pour modifier les données et effectuer un nouveau calcul.

Cliquez sur **Nouveau calcul** pour effectuer un nouveau calcul avec de nouvelles données.

DESTINATION

Proclarix® est composé de deux éléments : Proclarix® Assays et Proclarix® Risk Calculator.

Les Proclarix® Assays mesurent les concentrations de thrombospondine 1 (THBS1) et de cathepsine D (CTSD) dans le sérum humain à l'aide de deux tests ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) manuels et quantitatifs. Les valeurs de concentration déterminées avec les Proclarix® Assays sont requises comme paramètres d'entrée pour le Proclarix® Risk Calculator.

Le Proclarix® Risk Calculator est un logiciel qui intègre les résultats des Proclarix® Assays avec l'âge, le PSA total et libre (provenant de fabricants tiers) pour calculer le Proclarix® Risk Score.

Le Proclarix® Risk Score peut être utilisé comme une aide à la discrimination entre un cancer de la prostate de haut grade (score de Gleason ≥ 7) et un cancer de la prostate de bas grade ou une maladie bénigne de la prostate. Une biopsie de la prostate est nécessaire pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Proclarix® est indiqué chez les hommes présentant un taux élevé de PSA total (2,0 à 10,0 ng/ml), un résultat du toucher rectal compatible avec un volume élevé de la prostate (≥ 35 ml) et non suspect de cancer.

Il est destiné à un usage professionnel uniquement.

PRINCIPE DE PROCLARIX®

Les Proclarix® Assays permettent une mesure quantitative de la THBS1 et de la CTSD dans le sérum humain. L'analyte spécifique se lie dans un complexe entre un anticorps de capture monoclonal immobilisé à la surface de la plaque de microtitration et un anticorps de détection monoclonal biotinylé. La streptavidine-HRP (peroxydase de raifort) se lie aux résidus de biotine et catalyse la réaction du tétraméthylbenzidine (TMB) chromogénique en sa forme di-imine. Après l'arrêt de la réaction avec de l'acide, l'absorbance est mesurée à l'aide d'un photomètre. La densité optique obtenue est proportionnelle à la concentration d'analytes.

Le Proclarix® Risk Calculator utilise un algorithme propriétaire pour intégrer les valeurs de THBS1 et de CTSD, l'âge, le PSA total et libre afin de déterminer le score de risque Proclarix®. Le PSA total et libre sont mesurés à l'aide de produits de CE-IVD tiers. Le Proclarix® Risk Calculator ajuste les différences de PSA systématiques entre les tests tiers.

Le Proclarix® Risk Score est le résultat du test final.

INTRODUCTION

Proclarix® est un test de diagnostic *in-vitro* (IVD) qui traite le problème du surdiagnostic du cancer de la prostate (PCa) en indiquant le risque de maladie cliniquement significative. Il est constitué de deux ELISA quantitatifs qui mesurent la concentration de THBS1 et de CTSD dans le sérum humain. Le logiciel Proclarix® Risk Calculator intègre les valeurs de la THBS1 et de la CTSD, l'âge, le PSA total et libre (de fabricants tiers) et ajuste les différences de PSA systématiques entre les tests tiers afin de calculer un score de risque. Le Proclarix® Risk Score indique le risque de PCa individuel d'un patient et facilite donc le diagnostic afin de déterminer qui a besoin d'une biopsie de la prostate.

Des études cliniques indépendantes ont démontré que l'utilisation de Proclarix® améliore le diagnostic du cancer de la prostate cliniquement significatif chez les hommes présentant une IRMp négative et indéterminée (PI-RADS ≤3) en écartant en toute sécurité les cas négatifs et en identifiant le cancer de manière fiable [1,2].

Les lignes directrices de l'EAU 2023 recommandent d'utiliser un calculateur de risque en ligne correctement calibré en fonction de la prévalence de la population, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la prostate ou un test de biomarqueur supplémentaire tel que Proclarix®. Il est spécifiquement indiqué que Proclarix® a été corrélé avec la détection d'un cancer de la prostate significatif, notamment en cas d'IRM équivoque (lésions PI-RADS 3) [3].

La ligne directrice 2023 de l'AUA/SUO précise que l'évaluation du risque de cancer de la prostate doit être axée sur la détection d'un cancer de la prostate cliniquement significatif (groupe de grade 2 ou plus [GG2+]). L'utilisation de biomarqueurs de laboratoire tels que Proclarix®, l'IRM de la prostate et les techniques de biopsie peuvent améliorer la détection et la sécurité lorsqu'une biopsie de la prostate est jugée nécessaire après le dépistage du cancer de la prostate [4].

Les marqueurs de diagnostic THBS1 et CTSD ont été découverts à l'aide d'une approche de découverte guidée par la génétique, ciblée sur la voie PI3K/PTEN du cancer, qui joue un rôle prépondérant dans le développement du PCa ainsi que de nombreux autres cancers. Un modèle de souris et la dernière technologie de protéomique ont permis d'identifier des protéines liées à la cause moléculaire du cancer et corrélant donc l'état de la maladie dans la prostate [5].

La THBS1 est un facteur anti-angiogénique qui supprime la néovascularisation du système vasculaire existant, inhibe la croissance tumorale et a été associé au PCa [6,7]. L'angiogenèse constitue une étape cruciale dans la plupart des formes de cancer et plus spécifiquement dans le développement du PCa, où l'angiogenèse a un rôle fondamental avéré dans la croissance du PCa [8]. Le rôle de la THBS1 dans les cancers urologiques et notamment le PCa a été étudié en détail par Miyata et Sakai [9]. Des taux de THBS1 élevés chez des hommes ayant une biopsie négative par rapports aux patients avec un PCa correspondent à la corrélation négative avec le développement du PCa [10].

La CTSD est une endoprotéase aspartique impliquée dans la métastase tumorale, connue comme étant surexprimée et sécrétée par les cellules de différents types de tumeurs, y compris le PCa [11]. L'examen immunohistochimique de la CTSD a révélé de bas niveaux d'expression dans les tissus prostatiques normaux et une expression stromale importante dans les zones malignes de la prostate [12]. Plusieurs études indiquent que la CTSD agit comme un médiateur essentiel pour promouvoir la malignité de l'épithélium prostatique bénin et peut donc être utile pour différencier la maladie prostatique bénigne et maligne [13-15].

Références : page 8

INTERPRETATION DES RESULTATS

Proclarix® donne un score de risque correspondant à la probabilité de détecter un cancer de la prostate de stade élevé (score de Gleason ≥ 7) sur la base d'une biopsie de la prostate.

Le Proclarix® Risk Score est calculé à partir des valeurs de CTSD et THBS1, l'âge, le PSA total et libre. Le risque de cancer de la prostate de haut grade est faible chez les hommes ayant un Proclarix® Risk Score inférieur au seuil de 10 % et élevé avec un Proclarix® Risk Score supérieur au seuil. Le seuil désigne une sensibilité de 90 % du test.

LIMITES

Les limites et restrictions suivantes doivent être prises en compte lors de l'utilisation de Proclarix®. Ne l'utilisez pas pour :

- des hommes ayant un volume prostatique < 35 ml ;
- un tPSA en dehors d'une plage de 2,0 à 10,0 ng/ml ;
- des hommes prenant du finasteride, de l'insuline ou de la metformine ;
- des hommes ayant un examen rectal digital (ERD) positif.

En raison de la variabilité systémique et du dosage, les résultats de test entre 6,7 % et 12,3 % doivent être interprétés avec prudence. Une utilisation incorrecte du test entraîne un risque de test inutile, et/ou de retard de diagnostic. L'utilisation hors indication n'a pas été validée par Proteomedix. Une biopsie de la prostate est requise pour diagnostiquer le cancer de la prostate.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DE SECURITE ET DES PERFORMANCES

Le « Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances » est disponible dans la base de données EUDAMED et lié aux IUD-ID basiques des composants du Proclarix® : Proclarix® Assays et Proclarix® Risk Calculator.

EUDAMED : www.ec.europa.eu/tools/eudamed

IUD-ID basiques :
PCLX ASSAYS : 7649992696PCLXASSAYSZR
PCLX RICALI : 7649992696PCLXRICALIXV

VALEURS ATTENDUES

La distribution suivante des Proclarix® Risk Scores a été observée chez 955 hommes :

	Min	25 %	Médiane	75 %	Max
D+	1,4 %	16,9 %	26,4 %	39,8 %	72,8 %
D–	0,5 %	6,8 %	12,0 %	20,9 %	72,8 %

Les valeurs de CTSD étaient entre 124 et 1009 ng/ml, les valeurs de THBS1 entre 8333 et 165748 ng/ml. Chaque laboratoire doit définir la plage de valeurs attendues pour sa propre population.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCES CLINIQUES

Une étude multicentrique incluant deux centres cliniques européens a été réalisée avec des échantillons de 955 hommes correspondant à l'utilisation prévue. Tous les hommes ont consulté des urologues pour l'évaluation du cancer de la prostate et ont subi une biopsie transrectale de la prostate. Le seuil Proclarix® a été développé et validé sur la base de l'analyse ROC. La valeur seuil a été fixée à 10 % (IC 95 % : 6,7–12,3 %).

Sensibilité du diagnostic	**90 %** (IC 95 % : 84–94 %)
Spécificité du diagnostic	**43 %** (IC 95 % : 39–46 %)
Valeur prédictive positive	**25 %** (IC 95 % : 22–29 %)
Valeur prédictive négative	**95 %** (IC 95 % : 92–97 %)
Taux de probabilité	Taux de probabilité positif : **1,57** (IC 95 % : 1,45–1,69) Taux de probabilité négatif : **0,24** (IC 95 % : 0,15–0,37)

Le risque de cancer de la prostate de haut grade (score de Gleason de 7 ou plus) est faible chez les hommes ayant un score de risque Proclarix® inférieur au seuil de 10 % (réduction du risque de 17,8 % à 5 % (IC 95 % : 3–7 %)) et élevé (augmentation du risque de 17,8 % à 25 % (IC 95 % : 24–27 %)) avec un Proclarix® Risk Score supérieur à la valeur seuil. Le risque de 17,8 % est lié à la prévalence du cancer de la prostate de haut grade dans l'étude multicentrique européenne utilisée pour établir la valeur seuil [16].

		Cancer de haut grade	
		D+	**D–**
Proclarix® Risk Score	**≥ 10 %**	153	451
	< 10 %	17	334

REFERENCES

1 Morote, J. *et al.* Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *Bju Int* (2023) doi:10.1111/bju.15998.

2 Morote, J. *et al.* Improving the Early Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Men in the Challenging Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Category. *European Urology Open Sci* 37, 38–44 (2022).

3 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

4 Wei, J. T. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* 2023;210(1) doi:10.1097/ju.0000000000003492.

5 Cima I, Schiess R, Wild P, *et al.* Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3342–7.

6 Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 are key functional regulators of angiogenesis in the prostate. *Prostate* 2001;49:293–305.

7 Kwak C, Jin RJ, Lee C, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor expression and their relationship with p53 status in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:303–9.

8 Russo G, Mischi M, Scheepens W, *et al.* Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int* 2012;110:E794–808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.

9 Miyata Y, Sakai H. Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. *IJMS* 2013;14:12249–72. doi:10.3390/ijms140612249.

10 Vallbo C, Wang W, Damber J-E. The expression of thrombospondin-1 in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia is decreased in prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1339–43. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04818.x.

11 Vetvicka V. Procathepsin D in cancer development. *J Cancer Ther Res* 2012;1:22. doi:10.7243/2049-7962-1-22.

12 Pruitt FL, He Y, Franco OE, *et al.* Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2012;73:476–88. doi:10.1002/pros.22589.

13 Melegy El NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, *et al.* Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Biomed Sci* 2010;67:109–12.

14 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H, *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994;24:320–5.

15 Yang Y, Chisholm GD, Habib FK. The distribution of PSA, cathepsin-D, and pS2 in BPH and cancer of the prostate. *Prostate* 1992;21:201–8.

16 Klocker H, Gillessen S, Horninger W, Steuber T, *et al.* Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2020;00:1–6.

SYMBOLES



Référence catalogue



Conformité européenne évaluée par TÜV SÜD



Représentant européen agréé



Responsable au Royaume-Uni



Dispositif médical de diagnostic *in vitro*



Consulter le mode d'emploi



Fabriqué par



Date de fabrication

Proclarix®

REF PCLX RICALI

Proteomedix

CE 0123 IVD

PCLX RICALI: Proclarix® Risk Calculator

Software per il calcolo del Proclarix® Risk Score.

Per uso diagnostico *in vitro*. IVD per uso professionale.
Leggere attentamente le istruzioni per l'uso.

Revisione: RICALI-IFU-230512-07IT

Modifiche dalla versione precedente: Ampliamento dell'introduzione per includere nuovi risultati

EC REP
Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK REP
Emergo Consulting (UK) Limited
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom

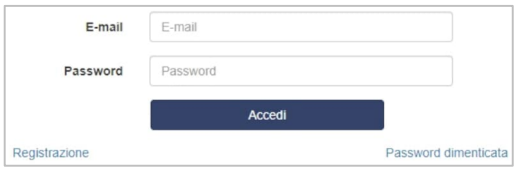
Proteomedix AG
Wagistrasse 23, 8952 Schlieren, Switzerland
+41 44 733 40 90
contact@proteomedix.com www.proclarix.com

PROCLARIX® RISK CALCULATOR

INDIRIZZO WEB

Andare sul sito www.proclarix.com/riskcalculator utilizzando il proprio browser Web. Questo sito web non supporta i dispositivi mobili.

ACCESSO

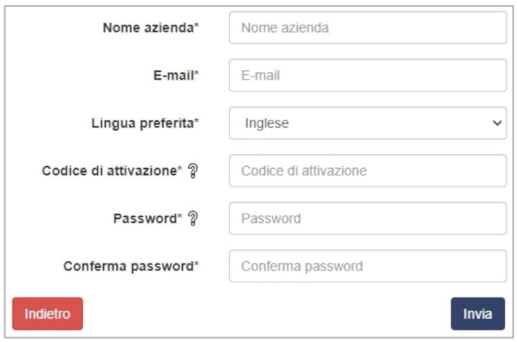


Inserire le proprie e-mail e password e fare clic su **Accedi**.

Se non si dispone di un account, fare clic su **Registrazione**.

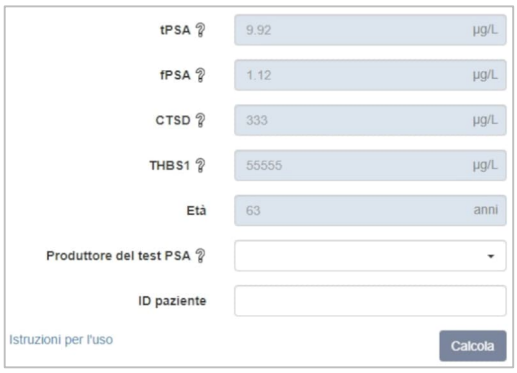
Se si è dimenticata la password, fare clic su **Password dimenticata** e seguire le istruzioni.

REGISTRAZIONE



Compilare tutti i campi, fare clic su **Invia** e seguire le istruzioni per attivare l'account. Il codice di attivazione può essere ordinato a contact@proteomedix.com. Dopo aver inviato i propri dati, si riceverà un'e-mail contenente un link di conferma.

INSERIMENTO DEI DATI CLINICI



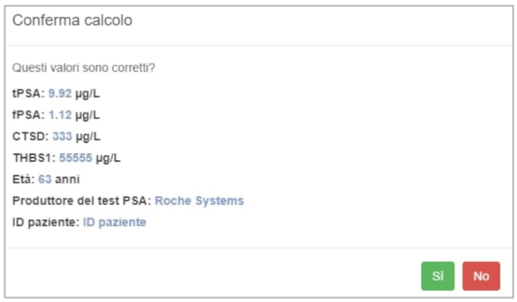
Compilare tutti i campi e fare clic su **Calcola**.

Nota: ng/ml equivale a µg/l.

Il Proclarix® Risk Calculator aggiusta le differenze sistematiche del PSA tra i test di altro fornitore. Selezionare il produttore del test PSA per specificare quale test è stato utilizzato per misurare il PSA totale e libero. Se il proprio tipo di strumento PSA non compare in elenco, rivolgersi a Proteomedix all'indirizzo contact@proteomedix.com.

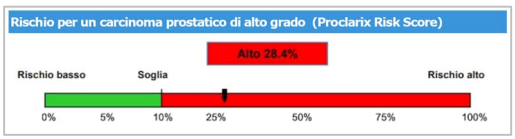
Non inserire informazioni personali del paziente.

CONFERMA



Confermare la correttezza dei dati inseriti. Se sono corretti, fare clic su **Sì** per generare il referto. In caso contrario, fare clic su **No** per tornare alla pagina dell'immissione dei dati.

REFERTO



Attenzione: il referto può essere visualizzato solo una volta.

Salvare il referto in PDF per uso futuro.

Fare clic su **Indietro** per modificare i dati ed eseguire un nuovo calcolo.

Fare clic su **Nuovo calcolo** per eseguire un altro calcolo con i nuovi dati.

DESTINAZIONE D'USO

Proclarix® è costituito dai due componenti Proclarix® Assays e Proclarix® Risk Calculator.

I Proclarix® Assays misurano le concentrazioni di trombospondina 1 (THBS1) e catepsina D (CTSD) nel siero umano utilizzando due dosaggi quantitativi manuali di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). I valori di concentrazione determinati con i Proclarix® Assays sono necessari come parametri di input per il Proclarix® Risk Calculator.

Il Proclarix® Risk Calculator è un software che integra i risultati dei Proclarix® Assays con l'età, il PSA totale e libero (determinati mediante test di altri produttori) per calcolare il Proclarix® Risk Score.

Il Proclarix® Risk Score può essere utilizzato come ausilio per distinguere tra carcinoma prostatico di alto grado (Gleason Score ≥7) e carcinoma prostatico di basso grado o iperplasia prostatica benigna. Per la diagnosi di carcinoma prostatico è necessaria una biopsia della prostata.

Proclarix® è indicato nei soggetti con alti livelli di PSA totale (da 2,0 a 10,0 ng/ml) ed esito dell'esplorazione digito-rettale compatibile con un elevato volume prostatico (≥35 ml) e da cui non emerga il sospetto di cancro.

Il test è esclusivamente per uso professionale.

PRINCIPIO DEL PROCLARIX®

I Proclarix® Assays permettono la quantificazione di THBS1 e CTSD nel siero umano. L'analita specifico è legato in un complesso tra l'anticorpo di cattura monoclonale immobilizzato sulla superficie della piastra di microtitolazione e l'anticorpo di rilevazione monoclonale biotinilato. La streptavidina-HRP (perossidasi di rafano) si lega ai residui di biotina e catalizza la reazione della tetrametilbenzidina (TMB) cromogena alla sua forma diiminica. Dopo aver bloccato la reazione con acido, si misura l'assorbanza con un fotometro. La densità ottica ottenuta è proporzionale alla concentrazione dell'analita.

Il Proclarix® Risk Calculator utilizza un algoritmo proprietario per integrare i valori di THBS1 e CTSD, età e il PSA totale e libero per determinare il Proclarix® Risk Score. Sia il PSA totale che libero sono misurati impiegando prodotti CE-IVD di altro fornitore. Il Proclarix® Risk Calculator aggiusta le differenze sistematiche del PSA tra i test degli altri fornitori.

Il Proclarix® Risk Score è il risultato finale del test.

INTRODUZIONE

Proclarix® è un test diagnostico *in vitro* (IVD, in vitro diagnostic) che affronta il problema dell'eccesso di diagnosi di carcinoma prostatico (PCa), indicando il rischio di malattia clinicamente significativa. Il test è composto da due dosaggi quantitativi ELISA che misurano la concentrazione di THBS1 e CTSD nel siero umano. Il software Proclarix® Risk Calculator integra i valori di THBS1 e CTSD, l'età e i livelli di PSA totale e libero (determinati mediante test di altri produttori) e aggiusta le differenze di PSA tra i test di altri fornitori per calcolare un punteggio di rischio. Il Proclarix® Risk Score indica il rischio individuale di PCa di un paziente e pertanto funge da ausilio diagnostico per stabilire chi debba essere sottoposto a biopsia della prostata.

Studi clinici indipendenti hanno dimostrato che l'uso di Proclarix® migliora la diagnosi di carcinoma prostatico clinicamente significativo negli uomini con risonanza magnetica della prostata negativa e indeterminata (PI-RADS ≤3), escludendo con sicurezza i casi negativi e identificando in modo affidabile il cancro [1,2].

Le linee guida EAU 2023 raccomandano l'utilizzo di un calcolatore di rischio online correttamente calibrato sulla prevalenza della popolazione, della risonanza magnetica (RM) della prostata o di un test biomarcatore aggiuntivo come Proclarix®. Si afferma specificamente che il Proclarix® è stato correlato all'individuazione di un tumore prostatico significativo, in particolare in caso di risonanza magnetica equivoca (lesioni PI-RADS 3) [3].

Nella linea guida AUA/SUO 2023 si afferma che la valutazione del rischio di cancro alla prostata deve essere incentrata sulla rilevazione di un cancro alla prostata clinicamente significativo (gruppo di grado 2 o superiore [GG2+]). L'uso di biomarcatori di laboratorio come il Proclarix®, la risonanza magnetica della prostata e le tecniche bioptiche possono migliorare l'individuazione e la sicurezza quando una biopsia prostatica è ritenuta necessaria in seguito allo screening del cancro alla prostata [4].

I marker diagnostici THBS1 e CTSD sono stati scoperti impiegando un metodo di ricerca guidato dalla genetica concentrando l'attenzione sulla via tumorale PI3K/PTEN, che svolge un ruolo dominante nello sviluppo del PCa e in quello di molti altri tipi di tumori. L'utilizzo di un modello murino e di una tecnologia proteomica all'avanguardia hanno portato all'identificazione delle proteine legate alla causa molecolare del cancro e pertanto correlandosi allo stato di malattia della prostata [5].

THBS1 è un fattore anti-angiogenico che sopprime la neovascolarizzazione promossa dal sistema vascolare esistente, inibisce la crescita tumorale ed è stato correlato al PCa [6,7]. L'angiogenesi patologica rappresenta una fase cruciale in molte forme tumorali e più specificamente nello sviluppo del carcinoma prostatico, dove si è constatato che l'angiogenesi ha un ruolo fondamentale nella crescita del PCa [8]. Il ruolo della THBS1 nei tumori urologici e in particolare nel PCa è stato esaminato in dettaglio da Miyata e Sakai [9]. Livelli elevati di THBS1 in soggetti con biopsie negative confrontati quelli di soggetti affetti da PCa è in linea con la correlazione negativa con lo sviluppo di PCa [10].

CTSD è un'endoproteasi aspartica coinvolta nelle metastasi tumorali, comunemente nota per essere sovraespressa e secreta dalle cellule di diversi tipi di tumori, tra cui il PCa [11]. L'esame immunoisto–chimico della CTSD ha dimostrato la rilevazione di bassi livelli di espressione in tessuti prostatici normali e un'espressione stromale preminente nelle aree maligne della prostata [12]. Vari studi suggeriscono come la CTSD funga da mediatore fondamentale per favorire l'evoluzione maligna dell'epitelio prostatico benigno e pertanto possa essere utile per differenziare la malattia prostatica benigna da quella maligna [13-15].

Bibliografia: pagina 8

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Proclarix® genera un punteggio di rischio corrispondente alla probabilità di rilevare un carcinoma prostatico di alto grado (punteggio di Gleason ≥7) in base a una biopsia della prostata.

Il Proclarix® Risk Score viene calcolato dai valori di CTSD e THBS1, età e PSA totale e libero. Il rischio per un carcinoma prostatico di alto grado è basso nei soggetti con un Proclarix® Risk Score inferiore al valore soglia del 10% ed è alto quando il Proclarix® Risk Score è superiore al valore soglia. Il valore soglia si riferisce a una sensibilità del test del 90%.

LIMITAZIONI

Quando si utilizza Proclarix® bisogna tenere presenti le seguenti limitazioni e restrizioni. Non utilizzare per:

- Soggetti con volume prostatico <35 ml
- tPSA al di fuori dell'intervallo compreso tra 2,0 e 10,0 ng/ml
- Soggetti in terapia con finasteride, insulina o metformina
- Soggetti con esplorazione rettale digitale positiva

A causa della variabilità sistemica e del dosaggio, risultati del test compresi tra 6,7% e 12,3% devono essere interpretati con cautela. L'uso scorretto del test comporta il rischio di esami non necessari e/o ritardo nella diagnosi. L'uso al di fuori delle indicazioni non è stato validato da Proteomedix. Per la diagnosi di carcinoma prostatico è necessaria una biopsia della prostata.

SINTESI RELATIVA ALLA SICUREZZA E ALLE PRESTAZIONI

Il "Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni" è disponibile nel database EUDAMED ed è collegato alle UDI-DI di base dei componenti del Proclarix®: Proclarix® Assays e Proclarix® Risk Calculator.

EUDAMED: www.ec.europa.eu/tools/eudamed

UDI-DI di base:
PCLX ASSAYS: 7649992696PCLXASSAYSZR
PCLX RICALI: 7649992696PCLXRICALIXV

VALORI ATTESI

La distribuzione seguente è stata osservata in 955 soggetti:

	Min	25%	Mediana	75%	Max
D+	1.4%	16.9%	26.4%	39.8%	72.8%
D–	0.5%	6.8%	12.0%	20.9%	72.8%

I valori di CTSD erano compresi tra 124-1009 ng/ml, quelli di THBS1 tra 8333-165748 ng/ml. Ciascun laboratorio deve stabilire l'intervallo di valori previsti per la propria popolazione.

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI CLINICHE

È stato condotto uno studio multicentrico con due centri clinici europei utilizzando campioni di 955 soggetti corrispondenti all'uso previsto. Tutti i soggetti sono stati inviati agli urologi per la valutazione del carcinoma prostatico e sono stati sottoposti a biopsia prostatica transrettale. Il valore soglia Proclarix® è stato sviluppato e validato in base all'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic, caratteristiche operative del ricevitore). Il valore soglia è stato fissato al 10% (IC al 95%: 6,7-12,3%).

Sensibilità diagnostica	**90%** (IC al 95%: 84-94%)
Specificità diagnostica	**43%** (IC al 95%: 39-46%)
Valore predittivo positivo	**25%** (IC al 95%: 22-29%)
Valore predittivo negativo	**95%** (IC al 95%: 92-97%)
Rapporto di probabilità	Rapporto di probabilità positivo: **1,57** (IC al 95%: 1,45-1,69) Rapporto di probabilità negativo: **0,24** (IC al 95%: 0,15-0,37)

Il rischio di cancro alla prostata di alto grado (punteggio di Gleason 7 o superiore) è basso negli uomini con un Proclarix® Risk Score inferiore al cut-off del 10% (riduzione del rischio dal 17,8% al 5% (IC al 95%: 3-7%)) e alto (aumento del rischio dal 17,8% al 25% (IC al 95%: 24-27%)) con un Proclarix® Risk Score al di sopra del valore soglia. Il rischio del 17,8% si riferisce alla prevalenza del cancro alla prostata di alto grado nello studio multicentrico europeo in cui è stato stabilito il valore di cut-off [16].

		Carcinoma di alto grado	
		D+	**D-**
Proclarix® Risk Score	**≥10%**	153	451
	<10%	17	334

BIBLIOGRAFIA

1 Morote, J. *et al.* Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *Bju Int* (2023) doi:10.1111/bju.15998.

2 Morote, J. *et al.* Improving the Early Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Men in the Challenging Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Category. *European Urology Open Sci* 37, 38–44 (2022).

3 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

4 Wei, J. T. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* 2023;210(1) doi:10.1097/ju.0000000000003492.

5 Cima I, Schiess R, Wild P, *et al.* Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3342–7.

6 Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 are key functional regulators of angiogenesis in the prostate. *Prostate* 2001;49:293–305.

7 Kwak C, Jin RJ, Lee C, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor expression and their relationship with p53 status in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:303–9.

8 Russo G, Mischi M, Scheepens W, *et al.* Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int* 2012;110:E794–808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.

9 Miyata Y, Sakai H. Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. *IJMS* 2013;14:12249–72. doi:10.3390/ijms140612249.

10 Vallbo C, Wang W, Damber J-E. The expression of thrombospondin-1 in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia is decreased in prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1339–43. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04818.x.

11 Vetvicka V. Procathepsin D in cancer development. *J Cancer Ther Res* 2012;1:22. doi:10.7243/2049-7962-1-22.

12 Pruitt FL, He Y, Franco OE, *et al.* Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2012;73:476–88. doi:10.1002/pros.22589.

13 Melegy El NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, *et al.* Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Biomed Sci* 2010;67:109–12.

14 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H, *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994;24:320–5.

15 Yang Y, Chisholm GD, Habib FK. The distribution of PSA, cathepsin-D, and pS2 in BPH and cancer of the prostate. *Prostate* 1992;21:201–8.

16 Klocker H, Gillessen S, Horninger W, Steuber T, *et al.* Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2020;00:1–6.

SIMBOLI



Numero di catalogo



Conformità Europea
valutato da TÜV SÜD



Mandatario europeo



UK Responsible Person



Dispositivo medico diagnostico *in vitro*



Consultare le istruzioni per l'uso



Prodotto da



Data di produzione

Proclarix®

REF PCLX RICALI

Proteomedix

CE 0123 IVD

PCLX RICALI: Proclarix® Risk Calculator

Software para calcular el Proclarix® Risk Score.

Para uso diagnóstico *in vitro*. DIV para uso profesional.
Lea atentamente las instrucciones de uso.

Revisión: RICALI-IFU-230512-07ES

Cambios con respecto a la anterior versión: Ampliación de la introducción para incluir nuevos hallazgos

EC REP

Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK REP

Emergo Consulting (UK) Limited
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
United Kingdom

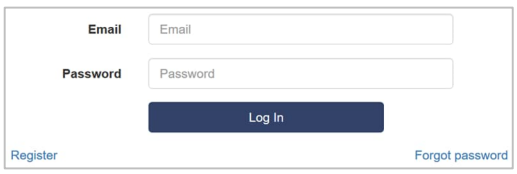
Proteomedix AG
Wagistrasse 23, 8952 Schlieren, Switzerland
+41 44 733 40 90
contact@proteomedix.com www.proclarix.com

PROCLARIX® RISK CALCULATOR

DIRECCIÓN WEB

Acceda a www.proclarix.com/riskcalculator a través del navegador web. Este sitio web no es compatible con los dispositivos móviles.

INICIO DE SESIÓN

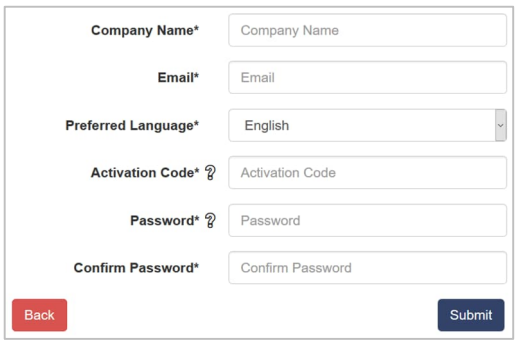


Introduzca su dirección de correo electrónico y contraseña y haga clic en **Login** (Iniciar sesión).

Si no tiene cuenta, haga clic en **Register** (Registrarse).

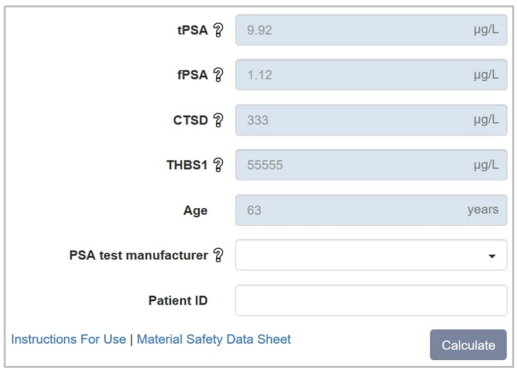
Si ha olvidado su contraseña, haga clic en **Forgot password** (He olvidado la contraseña) y siga las instrucciones.

REGISTRO



Rellene todos los campos, haga clic en **Submit** (Enviar) y siga las instrucciones para activar su cuenta. Podrá solicitar el código de activación en contact@proteomedix.com. Cuando envíe sus datos, se le remitirá un mensaje de correo electrónico con un enlace de confirmación a su dirección de correo electrónico.

INTRODUCCIÓN DE DATOS CLÍNICOS



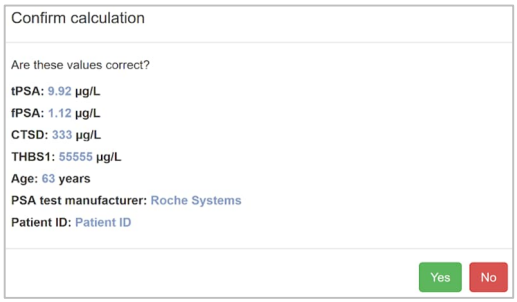
Rellene todos los campos y haga clic en **Calculate** (Calcular).

Nota: ng/ml es equivalente a µg/l.

El Proclarix® Risk Calculator ajusta las diferencias sistemáticas de PSA en las pruebas de terceros. Seleccione el fabricante de la prueba del PSA y especifique qué prueba se utilizó para determinar el PSA libre y total. Si no encuentra el tipo de instrumento de determinación del PSA en la lista, póngase en contacto con Proteomedix a través de contact@proteomedix.com.

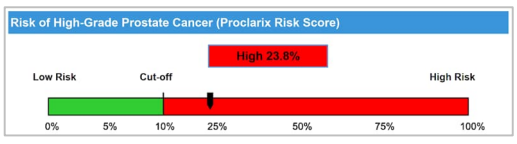
No introduzca datos privados del paciente.

CONFIRMACIÓN



Confirme que los datos que ha introducido son correctos. Si son correctos, haga clic en **Yes** (Sí) para generar el informe de resultados. Si no lo son, haga clic en **No** para volver a la página de introducción de datos.

INFORME DE RESULTADOS



Atención: Solo podrá ver el informe una vez.

Guarde el informe en PDF para usos futuros.

Haga clic en **Back** (Atrás) para modificar los datos y realizar un nuevo cálculo.

Haga clic en **New calculation** (Nuevo cálculo) para realizar un nuevo cálculo con datos nuevos.

FINALIDAD PREVISTA

Proclarix® está formado por los dos componentes Proclarix® Assays y Proclarix® Risk Calculator.

Los Proclarix® Assays miden las concentraciones de trombospondina 1 (THBS1) y catepsina D (CTSD) en suero humano mediante dos ensayos manuales cuantitativos inmunoenzimáticos (ELISA). Los valores de concentración determinados con los Proclarix® Assays se requieren como parámetros de entrada para el Proclarix® Risk Calculator.

El Proclarix® Risk Calculator es un software que integra los resultados de los Proclarix® Assays junto con la edad, el PSA total y libre (proveniente de otros fabricantes) para calcular el Proclarix® Risk Score.

El Proclarix® Risk Score puede usarse como guía para la distinción entre cáncer de próstata de gran malignidad (puntuación de Gleason ≥7) y cáncer de próstata de baja malignidad o hiperplasia prostática benigna. Es necesario realizar una biopsia de próstata para elaborar el diagnóstico de cáncer de próstata.

Proclarix® está indicado para hombres con un PSA total elevado (2,0-10,0 ng/ml), resultados de un tacto rectal concordantes con un volumen prostático elevado (≥35 ml) y sin sospecha de cáncer.

Previsto únicamente para uso profesional.

FUNDAMENTO DE PROCLARIX®

Los Proclarix® Assays permiten la determinación cuantitativa de THBS1 y CTSD en suero humano. El analito en cuestión se fija a un complejo entre el anticuerpo monoclonal de captura inmovilizado de la superficie de la placa de pocillos y el anticuerpo de detección monoclonal biotinilado. La estreptavidina-HRP (peroxidasa de rábano picante) se fija a los residuos de biotina y cataliza la reacción del cromógeno, que es la tetrametilbenzidina (TMB), en diimina. Se detiene la reacción con ácido y se determina la absorbancia con un fotómetro. La densidad óptica obtenida es directamente proporcional a la concentración del analito.

El Proclarix® Risk Calculator utiliza un algoritmo propio para integrar los valores de THBS1 y CTSD, edad y PSA total y libre y determinar el Proclarix® Risk Score. Tanto la PSA total como la libre se determinan usando productos para DIV con marcado CE de terceros. El Proclarix® Risk Calculator ajusta las diferencias sistemáticas de PSA en las pruebas de terceros.

El Proclarix® Risk Score es el resultado final de la prueba.

INTRODUCCIÓN

Proclarix® es un producto de diagnóstico *in vitro* (DIV) que aborda el problema del sobrediagnóstico del cáncer de próstata (CP) indicando el riesgo de enfermedad clínicamente significativa. Está compuesto por dos ELISA cuantitativos que determinan la concentración de THBS1 y CTSD en suero humano. El software del Proclarix® Risk Calculator integra los valores de THBS1 y CTSD, edad, PSA total y libre (proveniente de otros fabricantes) y ajusta las diferencias sistemáticas de PSA en las pruebas de terceros para calcular la puntuación de riesgo. El Proclarix® Risk Score indica el riesgo individual de aparición de CP del paciente y sirve como guía diagnóstica para decidir quién necesita una biopsia de próstata.

Estudios clínicos independientes demostraron que el uso de Proclarix® mejora el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo en hombres con RMNm negativa e indeterminada (PI-RADS ≤3) al descartar de forma segura los casos negativos e identificar de forma fiable el cáncer [1,2].

Las directrices 2023 de la EAU recomiendan utilizar una calculadora de riesgo en línea correctamente calibrada en función de la prevalencia poblacional, una resonancia magnética (RM) de próstata o una prueba adicional de biomarcadores como Proclarix®. Se afirma específicamente que Proclarix® se ha correlacionado con la detección de cáncer de próstata significativo, especialmente en caso de RMN equívoca (lesiones PI-RADS 3) [3].

En la directriz 2023 de la AUA/SUO se afirma que la evaluación del riesgo de cáncer de próstata debe centrarse en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (grupo de grado 2 o superior [GG2+]). El uso de biomarcadores de laboratorio como Proclarix®, la RM de próstata y las técnicas de biopsia pueden mejorar la detección y la seguridad cuando se considere necesaria una biopsia de próstata tras el cribado del cáncer de próstata [4].

Los marcadores diagnósticos THBS1 y CTSD se descubrieron gracias a un método de identificación genético que se centra en la vía PI3K/PTEN del cáncer, que desempeña una función importante en la aparición del CP, entre muchos otros. Se utilizó un modelo murino y tecnología proteómica de vanguardia para identificar proteínas vinculadas con el origen molecular del cáncer y, por ende, correlacionadas con el estado de la enfermedad en la próstata [5].

THBS1 es un factor antiangiogénico que suprime la neovascularización del sistema vascular existente, inhibe el crecimiento del tumor y guarda relación con el CP [6,7]. La angiogénesis patológica representa un paso clave en la mayor parte de las neoplasias y, en particular, en el desarrollo del CP, en el que la angiogénesis desempeña una función crucial [8]. Miyata y Sakai analizaron en profundidad la función de THBS1 en las neoplasias del aparato urinario, en particular en el CP [9]. Un nivel elevado de THBS1 en hombres con resultados negativos en la biopsia frente a los pacientes con CP se corresponde con la correlación negativa indicada para la aparición del CP [10].

CTSD es una endoproteasa aspártica implicada en la metástasis; se la suele conocer por su sobreexpresión y por ser el resultado de la secreción de células de distintos tipos de neoplasias, como el CP [11]. El análisis inmunohistoquímico de la CTSD reveló niveles bajos de expresión en el tejido prostático normal y una expresión estromal prominente en zonas cancerosas de la próstata [12]. Son numerosos los ensayos que indican que la CTSD actúa como mediador fundamental para fomentar la malignidad del epitelio prostático benigno y, por lo tanto, podría resultar útil en la diferenciación de enfermedades prostáticas benignas y malignas [13-15].

Bibliografía: página 8

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Proclarix® genera una puntuación de riesgo correspondiente a la probabilidad de detección de un cáncer de próstata de gran malignidad (puntuación de Gleason ≥7) de acuerdo con la biopsia de próstata.

El Proclarix® Risk Score se calcula a partir de los valores de CTSD y THBS1, edad y PSA total y libre. El riesgo de desarrollo de cáncer de próstata de gran malignidad es bajo para los hombres con una Proclarix® Risk Score inferior a un valor de corte del 10% y alto para los hombres con una Proclarix® Risk Score superior al valor de corte. El valor de corte hace referencia a una sensibilidad del 90%.

LIMITACIONES

Cuando se use Proclarix®, deben tenerse en cuenta las siguientes limitaciones y restricciones. No debe usarse en los siguientes casos:

- Hombres con un volumen prostático <35 ml.
- Valor del PSA-t que no se ajuste a un intervalo de entre 2,0 y 10,0 ng/ml.
- Hombres que usen finasterida, insulina o metformina.
- Hombres con resultados positivos en el tacto rectal.

Vista la variabilidad global y analítica, los resultados de entre un 6,7% y un 12,3% deben interpretarse con cautela. El uso incorrecto del análisis implica el riesgo de realización de pruebas innecesarias y de retraso de los diagnósticos. Proteomedix no ha validado usos extraoficiales. Es necesario realizar una biopsia de próstata para elaborar el diagnóstico de cáncer de próstata.

RESUMEN SOBRE SEGURIDAD Y FUNCIONAMIENTO

El "Resumen sobre seguridad y funcionamiento" está disponible en la base de datos EUDAMED y está vinculado a los UDI-DI básicos de los componentes de Proclarix®: Proclarix® Assays y Proclarix® Risk Calculator.

EUDAMED: www.ec.europa.eu/tools/eudamed

UDI-DI básico:
PCLX ASSAYS: 7649992696PCLXASSAYSZR
PCLX RICALI: 7649992696PCLXRICALIXV

VALORES PREVISTOS

Se observó la siguiente distribución en 955 hombres:

	Min	25%	Mediana	75%	Max
D+	1.4%	16.9%	26.4%	39.8%	72.8%
D-	0.5%	6.8%	12.0%	20.9%	72.8%

Los valores de CTSD estaban entre 124-1009 ng/ml, los de THBS1 entre 8333-165748 ng/ml. Cada laboratorio debe fijar el intervalo de valores previstos para su población.

CARACTERÍSTICAS DEL FUNCIONAMIENTO CLÍNICO

Se realizó un estudio multicéntrico en el que participaron dos centros clínicos europeos que usaron las muestras de 955 hombres que reunían los criterios de uso previsto. Se derivó a todos estos hombres al urólogo, que se encargó de la evaluación del cáncer de próstata y de la biopsia transrectal de próstata. El valor de corte de Proclarix® se desarrolló y validó de acuerdo con un análisis de ROC (Receiver Operating Characteristic, característica operativa del receptor). El valor de corte se fijó en un 10% (IC del 95%: 6,7-12,3%).

Sensibilidad diagnóstica	**90%** (IC del 95%: 84-94%)
Especificidad diagnóstica	**43%** (IC del 95%: 39-46%)
Valor predictivo positivo	**25%** (IC del 95%: 22-29%)
Valor predictivo negativo	**95%** (IC del 95%: 92-97%)
Cociente de verosimilitud	Cociente de verosimilitud positivo: **1,57** (IC del 95%: 1,45-1,69) Cociente de verosimilitud negativo: **0,24** (IC del 95%: 0,15-0,37)

El riesgo de cáncer de próstata de alto grado (puntuación de Gleason 7 o superior) es bajo en los hombres con un Proclarix® Risk Score inferior al valor de corte del 10% (reducción del riesgo del 17,8% al 5% (IC del 95%: 3-7%)) y alto (aumento del riesgo del 17,8% al 25% (IC del 95%: 24-27%)) con un Proclarix® Risk Score superior al valor de corte. El riesgo del 17,8% se refiere a la prevalencia del cáncer de próstata de alto grado en el estudio multicéntrico europeo utilizado para establecer el valor de corte [16].

		Cáncer de gran malignidad	
		D+	**D–**
Proclarix® Risk Score	**≥10%**	153	451
	<10%	17	334

BIBLIOGRAFÍA

1 Morote, J. *et al.* Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *Bju Int* (2023) doi:10.1111/bju.15998.

2 Morote, J. *et al.* Improving the Early Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Men in the Challenging Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Category. *European Urology Open Sci* 37, 38–44 (2022).

3 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

4 Wei, J. T. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* 2023;210(1) doi:10.1097/ju.0000000000003492.

5 Cima I, Schiess R, Wild P, *et al.* Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3342–7.

6 Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor-2 are key functional regulators of angiogenesis in the prostate. *Prostate* 2001;49:293–305.

7 Kwak C, Jin RJ, Lee C, *et al.* Thrombospondin-1, vascular endothelial growth factor expression and their relationship with p53 status in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:303–9.

8 Russo G, Mischi M, Scheepens W, *et al.* Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *BJU Int* 2012;110:E794–808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.

9 Miyata Y, Sakai H. Thrombospondin-1 in urological cancer: pathological role, clinical significance, and therapeutic prospects. *IJMS* 2013;14:12249–72. doi:10.3390/ijms140612249.

10 Vallbo C, Wang W, Damber J-E. The expression of thrombospondin-1 in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia is decreased in prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1339–43. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04818.x.

11 Vetvicka V. Procathepsin D in cancer development. *J Cancer Ther Res* 2012;1:22. doi:10.7243/2049-7962-1-22.

12 Pruitt FL, He Y, Franco OE, *et al.* Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2012;73:476–88. doi:10.1002/pros.22589.

13 Melegy El NT, Aboulella HA, Abul-Fadl AM, *et al.* Potential biomarkers for differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Biomed Sci* 2010;67:109–12.

14 Chambon M, Rebillard X, Rochefort H, *et al.* Cathepsin D cytosolic assay and immunohistochemical quantification in human prostate tumors. *Prostate* 1994;24:320–5.

15 Yang Y, Chisholm GD, Habib FK. The distribution of PSA, cathepsin-D, and pS2 in BPH and cancer of the prostate. *Prostate* 1992;21:201–8.

16 Klocker H, Gillessen S, Horninger W, Steuber T, *et al.* Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJUI Compass.* 2020;00:1–6.

SÍMBOLOS



Número de catálogo



Conformidad Europea evaluado por TÜV SÜD



Representante autorizado europeo



UK Responsible Person



Producto sanitario de diagnóstico *in vitro*



Consulte las instrucciones de uso



Fabricante



Fecha de manufactura