

Public Assessment Report
FLODEG

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: FLODEG
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Tiap ml mengandung: - Fludeoxyglucose (¹⁸ F) 1665 - 14800 MBq (45 mCi - 400 mCi)
Kemasan	: Pig lead, 1 vial @ 1.480 MBq - 92.500 MBq (40 mCi - 2.500 mCi) at the date and time of dispensing
Pendaftar	: PT. Biofarma (Persero)
Produsen	: PT. Biofarma (Persero)
Kategori Registrasi	: Registrasi obat dengan zat aktif baru
Indikasi yang diajukan:	- FloDeG diindikasikan dalam pencitraan tomografi emisi positron (PET) untuk penilaian metabolisme glukosa abnormal sehingga membantu dalam evaluasi keganasan pada pasien dengan kelainan yang diketahui atau diduga, yang ditemukan oleh modalitas pengujian lain, atau pada pasien dengan diagnosis kanker. - FloDeG diindikasikan dalam pencitraan PET pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan disfungsi ventrikel kiri, bila digunakan bersama dengan pencitraan perfusi miokard, untuk identifikasi miokardium ventrikel kiri dengan sisa metabolisme glukosa dan hilangnya fungsi sistolik yang reversibel. - FloDeG diindikasikan dalam pencitraan PET pada pasien untuk identifikasi area dengan metabolisme glukosa abnormal yang terkait dengan epilepsi kejang.
Posologi yang diajukan	: Dosis FloDeG yang direkomendasikan untuk orang dewasa (70 kg) adalah 185-370 MBq (5-10 mCi), sebagai injeksi intravena untuk studi malignansi, kardiologi, dan epilepsi. Secara umum, FloDeG harus diberikan setelah pasien berpuasa selama 4-6 jam. Pertimbangkan terapi medis dan pengujian laboratorium untuk memastikan setidaknya dua hari normoglikemia sebelum pemberian FloDeG. Untuk penggunaan kardiologi, FloDeG dapat diberikan pada pasien yang telah berpuasa atau pasien yang telah menerima asupan glukosa (50 gram – 75 gram). Belum tersedia studi yang menetapkan kecepatan optimal pemberian obat dan batas atas dosis aman FloDeG. Jeda waktu di antara pemberian FloDeG sebaiknya cukup untuk memungkinkan peluruhan substansial (fisik dan biologis) dari pemberian sebelumnya. Dosis akhir untuk pasien harus dihitung menggunakan faktor peluruhan yang tepat dan diukur menggunakan sistem kalibrasi radioaktivitas yang sesuai sebelum pemberian. Cara Pemberian: ambil FloDeG secara aseptik dari wadahnya dan berikan melalui suntikan intravena sesuai dosis yang dianjurkan. Mulai pencitraan dalam waktu 40 menit setelah injeksi obat;

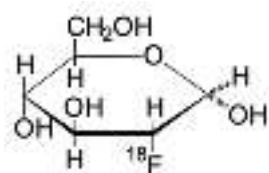
pemindaian emisi statis diperoleh 30 menit – 100 menit setelah waktu injeksi.

PENGANTAR

Kebutuhan terhadap radiofarmaka mengalami peningkatan, seiring dengan bertambahnya jumlah pasien penderita kanker. Berdasarkan data BPJS kesehatan Indonesia, kanker menjadi penyakit yang memakan biaya klaim terbesar kedua setelah jantung dalam program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Pada 2023 total klaim mencapai Rp 5,97 Triliun dengan jumlah kasus 3,86 juta, meningkat sebesar 22% dibandingkan dengan 2022, sebanyak 3,15 juta.

FloDeG merupakan produk radiofarmaka yang mengandung Fludeoxyglucose (^{18}F). Fludeoxyglucose (^{18}F) adalah radiofarmasi pemancar positron yang mengandung radioaktif 2-Deoksi-2- ^{18}F fluoro-D-glukosa tanpa pembawa, yang digunakan untuk diagnostik menggunakan alat positron emisi tomografi (PET). FloDeG diberikan secara injeksi melalui rute intravena.

Bahan aktif Fludeoxyglucose (^{18}F) memiliki rumus molekul $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}\text{O}_5$ dengan berat molekul 181,26 dalton dan memiliki struktur kimia sebagai berikut:



FloDeG disediakan sebagai larutan siap pakai, steril, bebas pirogen, jernih, tidak berwarna yang mengandung buffer sitrat. Radioaktivitas untuk setiap betas yang diproduksi ditentukan pada tanggal dan jam yang tertulis pada label yang tertempel pada kemasan sekunder produk. FloDeG harus digunakan dalam waktu 12 jam setelah akhir sintesis (EOS).

Mengingat FloDeG merupakan obat dengan zat aktif baru, saat ini evaluasi difokuskan pada evaluasi data uji non klinik, klinik, dan mutu obat untuk pembuktian efikasi, keamanan, dan mutu obat lebih lanjut.

ASPEK MUTU

FloDeG mengandung zat aktif Fludeoxyglucose (^{18}F) 1665 – 14800 MBq. Obat mengandung eksipien sodium chloride, disodium citrate, trisodium citrate, dan air untuk injeksi.

Zat Aktif

Proses pembuatan FloDeG merupakan proses produksi secara sistem tertutup (*closed system*), sehingga proses pembuatan radiaktif pada siklotron, sintesis FDG dan dispensing dilakukan dalam satu rangkaian sistem dan tidak ada produk antara yang dihasilkan atau dapat diuji.

Zat aktif terbentuk selama proses sintesa yang dilakukan menggunakan automated synthesizer and diformulasikan pada produk akhir. Proses sintesa zat aktif dilakukan dalam 3 tahapan, kemudian dipurifikasi selama proses produksi. Tahapan kritis selama proses produksi yaitu pengeringan, pelabelan dan hidrolisis. Tidak ada data stabilitas untuk zat aktif.

Obat jadi

Obat jadi diproduksi dalam bentuk injeksi, sehingga proses pembuatan produk dilakukan secara steril melibatkan proses filtrasi secara aseptik untuk mencegah kontaminasi mikroba. Proses produksi dilakukan dalam beberapa tahapan yaitu produksi Fluorine-18 (F-18), sintesis FDG F-18 , kemudian purifikasi dan formulasi. Telah dilakukan identifikasi terhadap tahapan kritis, termasuk *in-process controls* yang dilakukan pada masing-masing tahapan tersebut. Validasi proses telah dilakukan terhadap 3 betas skala komersil. Hasil validasi proses menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat telah ditetapkan sesuai Peraturan BPOM No. 23 Tahun 2022 tentang Standar dan/atau Persyaratan Mutu Obat dan Bahan Obat yaitu pemerian, identitas radionuklida, identitas

radiokimia, pH, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, cemaran radionuklida, cemaran radiokimia, asetonitril dan etanol, radioaktivitas, sterilitas dan endotoksin bakteri. Parameter dalam spesifikasi dipilih berdasarkan karakteristik fisikokimia dan sifat kritikal zat aktif dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji betas, data stabilitas jangka panjang, ketentuan umum kompendial, dan pedoman yang berlaku. Metode analisa yang digunakan telah divalidasi. Hasil analisa betas memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Data stabilitas stabilitas obat jadi sebanyak 3 betas pada suhu 30°C selama 12 jam untuk uji fisika kimia dan 24 jam untuk mikrobiologi dengan hasil memenuhi persyaratan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, FLoDeG injeksi dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Hasil evaluasi terhadap studi non klinik yang diserahkan sebagai berikut:

1. Farmakologi

- Pada prinsipnya penggunaan dari Fludeoxyglucose (^{18}F) memiliki kinetik dan *biochemical properties* yang sama dengan glukosa. Fludeoxyglucose (^{18}F) ditransport melalui membrane sel dengan difasilitasi oleh glucose transporter proteins (GLUTs). Di dalam sel, Fludeoxyglucose (^{18}F) difosforilasi menjadi (^{18}F) FDG-6-phosphate oleh enzim heksokinase.
- Mochizuki et. al (2001) mempelajari GLUT subtypes pada mencit dengan lesi inflamasi dibandingkan dengan mencit dengan tumor malignant. Akumulasi ^{14}C -FDG lebih tinggi pada lesi tumor (2.04 ± 0.38 % injected dose (ID)/g) dibandingkan lesi inflamasi (0.72 ± 0.15 %ID/g). Ekspresi GLUT1 pada sel tumor lebih tinggi secara signifikan pada lesi inflamasi, sehingga hal ini dipertimbangkan berkorelasi langsung dengan tingginya akumulasi Fludeoxyglucose (^{18}F) pada sel tumor.
- Fludeoxyglucose (^{18}F) terakumulasi lebih banyak pada jaringan tumor dibandingkan jaringan sehat karena adanya penggunaan glukosa yang tinggi pada tumor dan tingginya ekspresi GLUT1.

2. Farmakokinetik

- Pada mencit, Fludeoxyglucose (^{18}F) terdistribusi di organ ginjal, jantung, otak, paru dan hati. Pada jantung dan otak menunjukkan tingginya proses fosforilasi, sementara pada paru, hati dan ginjal *unmetabolized* Fludeoxyglucose (^{18}F) mendominasi pada tahap awal kemudian diikuti dengan peningkatan konsentrasi [^{18}F]-FDG-6-fosfat.
- Pada anjing, organ yang menunjukkan aktivitas Fludeoxyglucose (^{18}F) tertinggi 60 menit setelah pemberian iv adalah jantung, otak, hati dan paru, dengan jantung mengandung 2.8-4.1% (2 anjing) dan otak sebanyak 2.14% dari total radioactivity yang diberikan. Setelah 135 menit, pada urin mengandung 42-57% dari total injeksi yang diberikan.
- Fludeoxyglucose (^{18}F) dapat hilang sebagian besar dari jaringan dalam waktu 24 jam dan dapat dikeluarkan dari tubuh melalui urin tanpa adanya perubahan. Sekitar 20% dari dosis yang diberikan diekskresi melalui urin dalam waktu 2 jam setelah injeksi. Setelah 24 jam, Fludeoxyglucose (^{18}F) dibersihkan seluruhnya dari *non-cardiac tissue*, sementara untuk *cardiac tissue* membutuhkan waktu 96 jam atau lebih.

3. Toksikologi

- Toksisitas dari *low radioactive doses* Fludeoxyglucose (^{18}F) tidak dapat dinilai baik pada toksisitas akut maupun long term.
- Tikus yang diberikan 14,3 mg/kg FDG tidak menunjukkan tanda toksisitas immediate atau long term baik pada pengamatan atau investigasi organ internal secara *gross* maupun histopatologi. Pada anjing tidak ditemukan tanda abnormalitas ketika diberi dosis 0,72 mg/kg.
- Meskipun belum ada laporan yang tersedia, tidak ada risiko yang diharapkan akan timbul dari paparan radiasi Fludeoxyglucose (^{18}F) yang akan digunakan secara klinis. Risiko yang mungkin terjadi adalah minimal karena dosis efektif ekuivalen dengan dosis tunggal 370

MBq yang digunakan adalah 7.6 mSv, jauh di bawah batas yang diterima yaitu 20 mSv.

Studi Klinik

Data yang diserahkan merupakan 36 studi klinik terpublikasi sebagai berikut:

1. Untuk indikasi diagnosis onkologi, terdapat 16 *published papers* dan 7 *published papers* diantaranya yang dapat dievaluasi sesuai posologi yang diajukan.
2. Untuk indikasi diagnosis kardiovaskuler, terdapat 14 *published paper* dan 2 *published papers* diantaranya yang dapat dievaluasi dengan jumlah subyek yang memadai serta sesuai indikasi, posologi yang diajukan.
3. Untuk indikasi diagnosis neurologi, terdapat 6 *published paper*, dan 2 *published papers* diantaranya yang dapat dievaluasi dengan jumlah subyek yang memadai serta sesuai indikasi, posologi yang diajukan

Hasil evaluasi terhadap studi yang diserahkan sebagai berikut.

A. Studi pencitraan diagnosis onkologi

- 1) Studi Lowe et.al (n=89), menunjukkan bahwa penggunaan Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat digunakan untuk mendeteksi SPNs (*Solitary Pulmonary Nodules*) dengan *sensitivity* dan *specificity* sebesar 92% dan 90%, serta dapat digunakan untuk membedakan antara *benign* dan *malignant pulmonary nodules* berdasarkan analisa *Standardised uptake values* (SUVs) dengan nilai *mean SUV* $\pm$ SD adalah 6.9 ± 3.9 untuk *malignant nodules* dan 1.7 ± 1.0 untuk *benign nodules* ($P < 0.001$).
- 2) Studi Gupta et.al (n=61), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat menilai *probability malignancy in solitary pulmonary nodules* dengan *sensitivity* 93% dan *specificity* 88%, serta dapat digunakan untuk membedakan antara *benign* dan *malignant pulmonary nodules* berdasarkan analisa *Differential uptake ratios* (DUR) dengan nilai DUR < 2.62 untuk *benign nodules* dan DUR > 2.6 untuk *malignant nodules*.
- 3) Studi Sazon et.al (n=107), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET *imaging* memberikan *sensitivity* dan *specificity* masing-masing sebesar 100%, sedangkan CT scan memberikan *sensitivity* 81% dan *specificity* 56% untuk penilaian *mediastinal nodal involvement* pada pasien dengan *non-small cell lung cancer*.
- 4) Studi Valk et.al (n=99), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat digunakan untuk mendiagnosis *N2 disease (mediastinal metastasis)* pada pasien dengan NSCLC dengan *sensitivity* dan *specificity* yaitu 83% dan 94%, sedangkan CT *imaging* sebesar 63% dan 73%.
- 5) Studi Avril et.al (n=51), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET *imaging* dapat digunakan untuk mendeteksi *breast tumors* dengan *sensitivity* sebesar 68% dan *specificity* 97%, serta dapat digunakan untuk membedakan antara *benign* dan *malignant breast cancer* berdasarkan analisa SUV dengan nilai *uptake* pada *benign* sebesar 1.4 ± 0.5 (range 0.3 to 2.3) dan *malignant breast tumors* sebesar 3.3 ± 1.8 (range 0.4 to 9.5) ($p < 0.01$).
- 6) Studi Delbeke et.al (n=110), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat membedakan antara *benign* dan *malignant hepatic lesion* berdasarkan analisa SUV dan L/B ratio, yaitu nilai SUV untuk *malignant lesions* sebesar 7.8 ± 4.5 , secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada *benign lesions* sebesar 2.0 ± 1.7 ($P < .001$), dan nilai L/B ratio untuk *malignant* (4.0 ± 2.0) dan *benign* (1.2 ± 1.2) yang berbeda bermakna secara statistik ($P < .001$).
- 7) Studi Friess et.al (n=90), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat digunakan untuk mendeteksi *pancreatic cancer* dengan *sensitivity* 94% dan *specificity* 88%, dengan nilai median SUV sebesar 3.09 (range: 2.18).

B. Studi pencitraan pada diagnosis kardiovaskuler

- 1) Studi Dou, et.al (n=55), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner (*Coronary Artery Disease, CAD*) dengan *sensitivity* dan *specificity* sebesar 80.6% dan 95.2% (*patient analysis*), serta 56.9% dan 98.0% (*vascular analysis*).
- 2) Studi Arun et.al (n=111), menunjukkan bahwa penggunaan Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET sebagai bagian dari manajemen terapi pada pasien dengan severe left ventricular dysfunction and suspected CAD, memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi standar berdasarkan parameter composite events (cardiac deaths, myocardial infarctions, dan cardiac hospitalizations) yaitu 19% vs. 41% [HR: 0.34 (95%CI: 0.16 – 0.72; $P = 0.005$)].

C. Studi pencitraan pada diagnosis neurologi

- 1) Philippe et.al (n=20), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET pada pasien dengan *refractory temporal lobe epilepsy* (TLE), memberikan hasil pencitraan yang lebih sensitive dibandingkan SPECT yaitu *sensitivity* sebesar 100% vs. 90% pada pasien dengan abnormal MRI scans dan 80% vs. 20% pada pasien dengan normal MRI scans.
- 2) Studi Gaillard et.al (n=18), menunjukkan bahwa Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET pada pasien dengan *complex partial epilepsy of temporal lobe origin*, memberikan hasil lebih sensitive dibandingkan MRI *volumetry* dalam mengidentifikasi *ictal focus*, yaitu sebesar 89% vs. 61%.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Fludeoxyglucose (^{18}F) adalah analog glukosa yang akan terkonsentrasi pada sel-sel yang menggunakan glukosa sebagai sumber energi, atau pada sel-sel yang kebutuhan glukosanya meningkat karena kondisi patofisiologis tertentu. Fludeoxyglucose (^{18}F) diangkut melalui membran sel oleh protein pengangkut glukosa terfasilitasi dan difosforilasi di dalam sel menjadi [^{18}F] FDG-6-fosfat oleh enzim heksokinase. Setelah terfosforilasi, senyawa tersebut tidak dapat keluar sampai mengalami defosforilasi oleh glukosa-6-fosfatase. Oleh karena itu dalam jaringan tertentu yang mengalami proses patofisiologis, retensi dan *clearance* Fludeoxyglucose (^{18}F) menggambarkan aktivitas transporter glukosa, heksokinase, dan glukosa-6-fosfatase. Fludeoxyglucose (^{18}F) dapat digunakan untuk menilai metabolisme glukosa.

Pada kanker, sel umumnya ditandai dengan peningkatan metabolisme glukosa yang disebabkan: (1) peningkatan aktivitas transporter glukosa, (2) peningkatan laju aktivitas fosforilasi, (3) penurunan aktivitas fosfatase. Pada kanker, metabolisme glukosa tercermin oleh akumulasi Fludeoxyglucose (^{18}F) yang menunjukkan variabilitas yang cukup besar.

Pada kondisi iskemia di jantung, oksidasi asam lemak bebas menurun dan glukosa eksogen menjadi substrat miokardium. Dalam kondisi ini, Fludeoxyglucose (^{18}F) yang terfosforilasi terakumulasi dalam miosit dan dapat terdeteksi melalui pencitraan PET. .

Pada kondisi normal, otak bergantung pada metabolisme aerobik. Pada epilepsi, metabolisme glukosa bervariasi. Selama kejang, metabolisme glukosa meningkat, sementara pada saat interiktal (fase diantara kejang), fokus kejang cenderung mengalami hipometabolik.

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi FloDeG telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas stabilitas obat jadi sebanyak 3 betas pada suhu 30°C selama 12 jam dengan hasil memenuhi persyaratan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, FloDeG memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

- Penggunaan Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET untuk indikasi pencitraan pada diagnosis onkologi menunjukkan sensitivitas 81-100% dan spesifisitas 88-100%.
- Penggunaan Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET untuk indikasi pencitraan pada diagnosis kardiovaskuler menunjukkan sensitivitas 80% dan spesifisitas 95%.
- Penggunaan Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET untuk indikasi pencitraan pada diagnosis neurologi (epilepsi) menunjukkan sensitivitas 80-100%

b. Ketidakpastian dan keterbatasan:

- Belum tersedia data keamanan pasca pemasaran sehingga belum diketahui profil keamanan pada populasi pasien yang lebih luas.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan obat ini menunjukkan kemanfaatan penggunaan FLoDeG untuk pencitraan pada

diagnosis onkologi, kardiovaskuler dan neurologi. Obat ini akan memberikan radiasi pengan dalam jumlah rendah yang terkait dengan risiko kanker dan kelainan bawaan yang paling kecil sehingga reaksi efek samping obat pada pasien harus dipantau.

KEPUTUSAN

Indikasi yang disetujui:

1. FloDeG diindikasikan dalam pencitraan tomografi emisi positron (PET) untuk penilaian metabolisme glukosa abnormal sehingga membantu dalam evaluasi keganasan pada pasien dengan kelainan yang diketahui atau diduga, yang ditemukan oleh modalitas pengujian lain, atau pada pasien dengan diagnosis kanker.
2. FloDeG diindikasikan dalam pencitraan PET pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan disfungsi ventrikel kiri, bila digunakan bersama dengan pencitraan perfusi miokard, untuk identifikasi miokardium ventrikel kiri dengan sisa metabolisme glukosa dan hilangnya fungsi sistolik yang reversibel.
3. FloDeG diindikasikan dalam pencitraan PET pada pasien untuk identifikasi area dengan metabolisme glukosa abnormal yang terkait dengan epilepsi kejang.

Dengan ketentuan secara berkala menyerahkan data Keamanan Paska Pemasaran (Periodic Safety Update Report / PSUR) ke Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif (Kelompok Substansi Pengawasan Keamanan Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor)

Public Assessment Report
FLODEG

PRODUCT INFORMATION

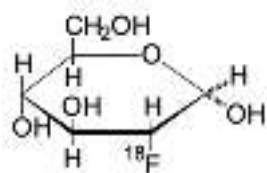
Product Name	: FLODEG
Pharmaceutical Form	: Injection
Active Ingredient	: Each ml contains: - Fludeoxyglucose (¹⁸ F) 1665 - 14800 MBq (45 mCi - 400 mCi)
Packaging	: Pig lead, 1 vial @ 1.480 MBq - 92.500 MBq (40 mCi - 2.500 mCi) at the date and time of dispensing
MA holder	: PT. Biofarma (Persero)
Manufacturer	: PT. Biofarma (Persero)
Registration Category	: Drug registration with a new active substance
Propose Indication	- FloDeG is indicated in positron emission tomography (PET) imaging for the assessment of abnormal glucose metabolism to assist in the evaluation of malignancy in patients with known or suspected abnormalities, found by other testing modalities, or in patients with an existing diagnosis of cancer - FloDeG is indicated in PET imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction, when used together with myocardial perfusion imaging, for the identification of left ventricular myocardium with residual glucose metabolism and reversible loss of systolic function - FloDeG is indicated in PET imaging in patients for the identification of regions of abnormal glucose metabolism associated with epileptic seizures -
Propose Posology	: The recommended dose of FloDeG for an adult (70 kg) is 185–370 MBq (5–10 mCi), administered via intravenous injection for studies of malignancy, cardiology, and epilepsy. In general, FloDeG should be administered after patients have fasted for 4 – 6 hours. Consider medical therapy and laboratory testing to ensure at least two days of normoglycemia before administering FloDeG. For cardiac use, FloDeG may be administered either to patients who have fasted or to patients who have received a glucose load (50 gram – 75 gram). No studies have yet established the optimal rate of administration or the upper safe dose limit of FloDeG. The interval between FloDeG administrations should be sufficient to allow for substantial physical and biological decay of the previous dose The final dose for each patient should be calculated using proper decay factor and measured by a suitable radioactivity calibration system prior to administration. Method of Administration: Withdraw FloDeG aseptically from its container and administer via intravenous injection according to the recommended dose. Start imaging within 40 minutes after injection; static emission scanning may be acquired 30–100 minutes post-injection.

BACKGROUND

The demand for radiopharmaceuticals is increasing in line with the growing number of cancer patients. According to data from Indonesia's BPJS Kesehatan, cancer ranks as the second-highest disease in terms of claim costs under the National Health Insurance (JKN) program, following heart disease. In 2023, total claims reached Rp 5.97 trillion with 3.86 million cases, marking a 22% increase compared to 3.15 million cases in 2022.

FloDeG is a radiopharmaceutical product containing Fludeoxyglucose (^{18}F). Fludeoxyglucose (^{18}F) is a positron-emitting radiopharmaceutical that contains radioactive 2-Deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose without a carrier, used for diagnostic purposes with positron emission tomography (PET) equipment. FloDeG is administered via intravenous injection.

The active ingredient, Fludeoxyglucose (^{18}F), has the molecular formula $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$, a molecular weight of 181.26 daltons, and the following chemical structure:



FloDeG is supplied as a ready-to-use, sterile, pyrogen-free, clear, colorless solution containing citrate buffer. The radioactivity of each manufactured batch is determined at the date and time stated on the label affixed to secondary packaging. FloDeG must be used within 12 hours after the end of synthesis (EOS).

As FloDeG contains a new active pharmaceutical ingredient, current evaluations are focused on non-clinical, clinical, and quality data to further establish the efficacy, safety, and quality of the product.

QUALITY ATTRIBUTE

FloDeG contains the active ingredient Fludeoxyglucose (^{18}F) in a concentration range of 1665–14,800 MBq. The formulation includes the following excipients: sodium chloride, disodium citrate, trisodium citrate, and water for injection.

Active Ingredient

The manufacturing process of FloDeG is conducted using a closed system, meaning that the production of the radioactive substance in the cyclotron, FDG synthesis, and dispensing are all performed within a single integrated system. As a result, no intermediate products are produced or available for testing.

The active ingredient is formed during the synthesis process using an automated synthesizer and is formulated directly into the final product. The synthesis of the active ingredient involves three stages, followed by purification during production. The critical steps in the production process include drying, labeling, and hydrolysis. Currently, no stability data is available for the active ingredient.

Final Product

The final product is manufactured in injectable form, and the production process is carried out under sterile conditions, involving aseptic filtration to prevent microbial contamination. The production process includes several stages: Fluorine-18 (^{18}F) production, FDG ^{18}F synthesis, followed by purification and formulation. Critical stages have been identified, including in-process controls conducted at each step. Process validation has been performed on three commercial-scale batches, and the results demonstrate the process's ability to produce a final product that meets the established acceptance criteria.

The product specifications have been defined in accordance with BPOM Regulation No. 23 of 2022 concerning Standards and/or Quality Requirements for Medicines and Pharmaceutical Ingredients.

These specifications include: appearance, radionuclide identity, radiochemical identity, pH, radionuclide purity, radiochemical purity, radionuclide contaminants, radiochemical contaminants, acetonitrile and ethanol content, radioactivity, sterility, and bacterial endotoxins. Specification parameters were selected based on the physicochemical characteristics and critical properties of the active ingredient, considering factors such as batch test results, long-term stability data, general compendial requirements, and applicable guidelines. The analytical methods used have been validated, and batch analysis results meet the required specifications.

Stability data for the final product from three batches stored at 30°C show compliance with requirements: 12 hours for physicochemical testing and 24 hours for microbiological testing.

Conclusion

Refer to these quality attributes, FloDeG injection can be considered acceptable for approval

EFFICACY and SAFETY ASPECTS

Non-Clinical Studies

The results of the evaluation of the submitted non-clinical studies are as follows:

1. Pharmacology

- In principle, the use of Fludeoxyglucose (^{18}F) exhibits kinetics and biochemical properties similar to glucose. Fludeoxyglucose (^{18}F) is transported across cell membranes via glucose transporter proteins (GLUTs). Inside the cell, it is phosphorylated into (^{18}F) FDG-6-phosphate by the enzyme hexokinase.
- A study by Mochizuki et al. (2001) examined GLUT subtypes in mice with inflammatory lesions compared to mice with malignant tumors. The accumulation of ^{14}C -FDG was significantly higher in tumor lesions (2.04 ± 0.38 % injected dose (ID)/g) than in inflammatory lesions (0.72 ± 0.15 %ID/g). The expression of GLUT1 in tumor cells was significantly higher than in inflammatory lesions, suggesting a direct correlation with the high accumulation of Fludeoxyglucose (^{18}F) in tumor cells.
- Fludeoxyglucose (^{18}F) accumulates more in tumor tissues than in healthy tissues due to the high glucose utilization in tumors and the elevated expression of GLUT1.

2. Pharmacokinetics

- In mice, Fludeoxyglucose (^{18}F) is distributed to the kidneys, heart, brain, lungs, and liver. In the heart and brain, a high level of phosphorylation is observed, while in the lungs, liver, and kidneys, unmetabolized Fludeoxyglucose (^{18}F) dominates in the early phase, followed by an increase in [^{18}F]-FDG-6-phosphate concentration.
- In dogs, the organs showing the highest Fludeoxyglucose (^{18}F) activity 60 minutes after intravenous administration are the heart, brain, liver, and lungs, which the heart containing 2.8–4.1% (in 2 dogs) and the brain 2.14% of the total administered radioactivity. After 135 minutes, urine contains 42–57% of the total injected dose.
- Fludeoxyglucose (^{18}F) is largely cleared from tissues within 24 hours and is excreted unchanged in the urine. Approximately 20% of the administered dose is excreted via urine within 2 hours post-injection. After 24 hours, Fludeoxyglucose (^{18}F) is completely cleared from non-cardiac tissues, while it may require 96 hours or more for cardiac tissue .

3. Toxicology

- The toxicity of low radioactive doses of Fludeoxyglucose (^{18}F) cannot be assessed in terms of either acute or long-term toxicity.
- Rats administered 14.3 mg/kg FDG showed no signs of immediate or long-term toxicity, based on both observational data and gross/histopathological examination of internal organs. In dogs, no abnormalities were observed when given a dose of 0.72 mg/kg.
- Although no formal reports are currently available, no risks are expected from clinical exposure to Fludeoxyglucose (^{18}F). The potential risk is considered minimal, as the effective dose

equivalent for a single 370 MBq administration is 7.6 mSv, which is well below the acceptable limit of 20 mSv.

Clinical Study

The submitted data includes 36 published clinical studies, summarized as follows:

1. For Oncology diagnostic indication

A total of 16 published papers were submitted. Of these, 7 papers could be evaluated based on the proposed posology.

2. For Cardiovascular diagnostic indication

A total of 14 published papers were submitted. Of these, 2 papers could be evaluated with an adequate number of subjects and in accordance with the proposed indication and posology.

3. For Neurology diagnostic indication

A total of 6 published papers were submitted. Of these, 2 papers could be evaluated with an adequate number of subjects and in accordance with the proposed indication and posology.

The results of the evaluation of the submitted studies are as follows:

A. Imaging Studies for Oncology Diagnosis

1. Study of Lowe et al. (n=89). The study showed that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can be used to detect Solitary Pulmonary Nodules (SPNs) with a sensitivity of 92% and specificity of 90%. It can also differentiate between benign and malignant pulmonary nodules based on Standardized Uptake Values (SUVs), with a mean SUV $\pm$ SD of 6.9 ± 3.9 for malignant nodules and 1.7 ± 1.0 for benign nodules ($P < 0.001$).
2. Study of Gupta et al. (n=61). The study demonstrated that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can assess the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules with sensitivity of 93% and specificity of 88%. It can also differentiate between benign and malignant nodules using Differential Uptake Ratios (DUR), with $\text{DUR} < 2.62$ for benign and $\text{DUR} > 2.6$ for malignant nodules.
3. Study of Sazon et al. (n=107). The study showed that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET imaging provides 100% sensitivity and specificity for assessing mediastinal nodal involvement in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), compared to CT scan which showed 81% sensitivity and 56% specificity.
4. Study of Valk et al. (n=99). The study indicated that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can diagnose N2 disease (mediastinal metastasis) in NSCLC patients with 83% sensitivity and 94% specificity, while CT imaging showed 63% sensitivity and 73% specificity.
5. Study of Avril et al. (n=51). The study found that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET imaging can detect breast tumors with 68% sensitivity and 97% specificity, and differentiate between benign and malignant breast cancer based on SUV analysis. Uptake values were 1.4 ± 0.5 (range: 0.3 to 2.3) for benign and 3.3 ± 1.8 (range: 0.4 to 9.5) for malignant tumors ($P < 0.01$).
6. Study of Delbeke et al. (n=110). The study showed that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can differentiate between benign and malignant hepatic lesions using SUV and L/B ratio. SUV for malignant lesions was 7.8 ± 4.5 , significantly higher than 2.0 ± 1.7 for benign lesions ($P < 0.001$). L/B ratio was 4.0 ± 2.0 for malignant lesions and 1.2 ± 1.2 for benign lesions ($P < 0.001$).
7. Study of Friess et al. (n=90). The study demonstrated that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can detect pancreatic cancer with 94% sensitivity and 88% specificity, with a median SUV of 3.09 (range: 2.18).

B. Imaging Studies for Cardiovascular Diagnosis

1. Study of Dou et al. (n=55). The study showed that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET can be used to diagnose Coronary Artery Disease (CAD) with a sensitivity of 80.6% and specificity of 95.2% (based on patient-level analysis), and 56.9% sensitivity and 98.0% specificity (based on vascular-level analysis).

2. Study of Arun et al. (n=111). The study demonstrated that using Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET as part of the therapeutic management for patients with severe left ventricular dysfunction **and** suspected CAD resulted in better outcomes compared to standard therapy. This was based on composite event parameters (cardiac deaths, myocardial infarctions, and cardiac hospitalizations), showing 19% vs. 41% event rates [HR: 0.34 (95% CI: 0.16–0.72; P = 0.005)].

C. Imaging Studies for Neurology Diagnosis

1. Study of Philippe et al. (n=20). The study showed that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy (TLE) provided more sensitive imaging results compared to SPECT. Sensitivity was 100% vs. 90% in patients with abnormal MRI scans, and 80% vs. 20% in patients with normal MRI scans.
2. Study of Gaillard et al. (n=18). The study demonstrated that Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET in patients with complex partial epilepsy of temporal lobe origin was more sensitive than MRI volumetry in identifying the ictal focus, with sensitivity of 89% vs. 61%.

EVALUATION

RISK-BENEFIT ASSESSMENT

Fludeoxyglucose (^{18}F) is a glucose analog that concentrates in cells that rely upon glucose as an energy source or in cells whose dependence on pathophysiological conditions. It is transported through cell membranes by facilitative glucose transporter proteins and is phosphorylated within the cell to [^{18}F] FDG-6-phosphate by the enzyme hexokinase. Once phosphorylated, the compound cannot exit the cell until it is dephosphorylated by glucose-6-phosphatase. Therefore, within a given tissue or pathophysiological processes, the retention and clearance of Fludeoxyglucose (^{18}F) reflect a balance involving glucose transporters, hexokinase, and glucose-6-phosphatase activities. Fludeoxyglucose (^{18}F) can be used to assess glucose metabolism.

In cancer, cells typically show increased glucose metabolism due to: (1) Increased glucose transporter activity, (2) Increased phosphorylation rate (3) Decreased phosphatase activity. Glucose metabolism in cancer is reflected by the accumulation of Fludeoxyglucose (^{18}F), which shows considerable variability.

In cardiac ischemia, free fatty acid oxidation decreases, and exogenous glucose becomes the substrate for myocardial tissue. In this condition, phosphorylated Fludeoxyglucose (^{18}F) accumulates in myocytes and can be detected via PET imaging.

Under normal conditions, the brain relies on aerobic metabolism. In epilepsy, glucose metabolism varies. It increases during seizures and tends to be hypometabolic in the interictal phase (between seizures).

Based on previously evaluated quality data, the production of the active substance and final product FloDeG is well-controlled from raw materials through manufacturing to final stages, resulting in a product that meets release and shelf-life specification. Stability data from three batches stored at 30°C for 12 hours meet the required standards.

Based on clinical study data, FloDeG demonstrates beneficial effects, as well as uncertainties and limitations, summarized as follows:

a. Beneficial Aspects:

- Use of Fludeoxyglucose (^{18}F)-PET for oncology diagnosis shows sensitivity of 81–100% and specificity of 88–100%.
- Use for cardiovascular diagnosis shows sensitivity of 80% and specificity of 95%.
- Use for neurology diagnosis (epilepsy) shows sensitivity of 80–100%.

b. Uncertainties and Limitations:

- No post-marketing safety data is currently available, so the safety profile in a broader patient population remains unknown.

Benefit-Risk Conclusion

Overall, this product demonstrates the benefit of using FloDeG for imaging in the diagnosis of oncology, cardiovascular, and neurological conditions. The drug delivers a low dose of ionizing **radiation**, which is associated with a minimal risk of cancer and congenital abnormalities. Therefore, adverse reactions in patients should be monitored.

Decision

Approved Indications:

- 1. FloDeG is indicated in positron emission tomography (PET) imaging for the assessment of abnormal glucose metabolism to assist in the evaluation of malignancy in patients with known or suspected abnormalities, found by other testing modalities, or in patients with an existing diagnosis of cancer
- 2. FloDeG is indicated in PET imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction, when used together with myocardial perfusion imaging, for the identification of left ventricular myocardium with residual glucose metabolism and reversible loss of systolic function
- 3. FloDeG is indicated in PET imaging in patients for the identification of regions of abnormal glucose metabolism associated with epileptic seizures

With the provision to periodically submit Post-Marketing Safety Data (Periodic Safety Update Report / PSUR) to the Directorate of Drug, Narcotics, Psychotropics, Precursors, and Addictive Substances Safety, Quality, and Import-Export Surveillance (Drug Safety Surveillance Subdivision for Narcotics, Psychotropics, and Precursors)