

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
6 avril 2016

*fluorodopa (<sup>18</sup>F)*

**DOPAVIEW 222 MBq/mL, solution injectable**

Flacon 15 ml (CIP : 34009 550 103 6 4)

Laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

Code ATC	V09IX05 (autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement Il est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP). Il est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en neurologie et en oncologie. Les indications suivantes pour la TEP au fluorodopa (<sup>18</sup>F) ont été suffisamment documentées :</p> <p><b><u>En neurologie</u></b> La TEP avec DOPAVIEW permet de détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le striatum. Elle peut être utilisée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens.</p> <p><b><u>En oncologie</u></b> La TEP avec DOPAVIEW permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA) est recherchée.</p> <p><b><i>Diagnostic</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic et localisation d'une hyperplasie des cellules béta en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant.</li> <li>• Diagnostic et localisation de paragangliomes chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase</li> <li>• Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes</li> </ul>

	<p><b>Stadification</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phéochromocytomes et paragangliomes</li> <li>• Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, valvule iléo-caecale, appendice, côlon droit)</li> </ul> <p><b>Détection des récurrences ou de la maladie résiduelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des gliomes cérébraux quel que soit le grade</li> <li>• Phéochromocytomes et paragangliomes</li> <li>• Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la concentration sérique de la calcitonine</li> <li>• Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, valvule iléo-caecale, appendice, côlon droit)</li> <li>• Autres tumeurs neuroendocrines digestives lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est négative. »</li> </ul>
--	---

<b>SMR</b>	<b>Important dans les indications de l'AMM</b>
<b>ASMR</b>	<b>DOPAVIEW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16/09/2015 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I, Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2016 V Divers V09 Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I Détection de tumeur V09IX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur. V09IX05 fluorodopa ( <sup>18</sup> F)

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité DOPAVIEW 222MBq/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La FDOPA ou fluorodopa (<sup>18</sup>F), principe actif de DOPAVIEW 222MBq/mL, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au <sup>18</sup>F et destiné à l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP). La FDOPA est rapidement accumulée par les tissus cibles et en particulier le striatum du cerveau humain et est transformée en dopamine, neurotransmetteur de la famille des catécholamines.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement

Il est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP).

Il est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en neurologie et en oncologie.

Les indications suivantes pour la TEP au fluorodopa (<sup>18</sup>F) ont été suffisamment documentées :

### En neurologie

La TEP avec DOPAVIEW permet de détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le striatum. Elle peut être utilisée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens.

### En oncologie

La TEP avec DOPAVIEW permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA) est recherchée.

### *Diagnostic*

- Diagnostic et localisation d'une hyperplasie des cellules bêta en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant.
- Diagnostic et localisation de paragangliomes chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes

### *Stadification*

- Phéochromocytomes et paragangliomes
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, valvule iléo-caecale, appendice, côlon droit)

### *Détection des récurrences ou de la maladie résiduelle*

- des gliomes cérébraux quel que soit le grade
- Phéochromocytomes et paragangliomes
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la concentration sérique de la calcitonine
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, valvule iléo-caecale, appendice, côlon droit)
- Autres tumeurs neuroendocrines digestives lorsque l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est négative. »

## 04 POSOLOGIE

---

### *« Adultes et sujets âgés*

En neurologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 1 à 2 MBq/kg de masse corporelle selon le type de machine utilisée et le mode d'acquisition des images.

En oncologie, l'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle selon le type de machine utilisée et le mode d'acquisition des images. Administrer par injection intraveineuse directe lente, sur une durée d'environ une minute.

### *Insuffisance rénale et hépatique*

Une attention particulière sur l'activité à administrer est requise, car une exposition accrue aux radiations est possible.

### *Population pédiatrique*

L'utilisation en pédiatrie doit être précédée d'une analyse du rapport bénéfice / risque.

L'activité à administrer chez l'enfant ou l'adolescent peut se calculer, selon les recommandations du groupe de travail sur la pédiatrie de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) : **(cf RCP) »**

## 05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

---

Le besoin diagnostique dans les indications de l'AMM est déjà couvert par d'autres spécialités à base de fluorodopa.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs de DOPAVIEW 222 MBq/mL, solution injectable sont des médicaments radiopharmaceutiques indiqués pour la TEP, pour la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) et d'autres modalités d'imagerie.

Les comparateurs pour la TEP sont les produits permettant la détection

- d'une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA),
- d'une augmentation du métabolisme glucidique.

Les comparateurs pour la TEMP sont les produits permettant la détection

- d'une perte des terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum
- de l'expression des récepteurs à la somatostatine.

Les comparateurs de DOPAVIEW 222 MBq/mL solution injectable indiqués pour une utilisation en TEP sont des médicaments dont le mécanisme d'action repose sur la détection d'une augmentation du transport intracellulaire de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA).

D'autres spécialités utilisant la TEP ont une indication commune en oncologie, elles correspondent toutes au même principe actif : le fludéoxyglucose ou FDG.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
IASOdopa (Fluorodopa) <i>Iason GmbH</i>	Indications identiques à DOPAVIEW	09/05/2007	Important	ASMR V par rapport à la scintigraphie au DaTSCAN dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson au sein des syndromes extrapyramidaux  Dans ses indications en oncologie, IASOdopa apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III) dans la stratégie diagnostique.	Oui
DOPACIS (Fluorodopa) <i>CIS Bio International</i>	Idem	16/06/2010	Important	DOPACIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA.	Oui

FLUCIS (Fludésoxyglucose) <i>CIS Bio International</i>	Indications identiques à DOPAVIEW en Oncologie	07/07/1999 26/11/2003	Important	ASMR I	Oui
Fludésoxyglucose <i>IBA Pharma SA</i>	Idem	16/07/2003	Important	ASMR V versus FLUCIS	Oui
GLUCOTEP Fludésoxyglucose <i>Cyclopharma</i>	Idem	16/07/2003	Important	ASMR V versus FLUCIS	Oui
Fludésoxyglucose ( <sup>18</sup> F) (GLUCOTRACE) <i>Best Medical Belgium</i>	Idem	-	-	-	Oui
EFDEGE (Fludésoxyglucose) <i>Iason GmbH</i>	Idem	-	-	-	Oui
MetaTrace FDG (Fludésoxyglucose) <i>Petnet Solutions</i>	Idem	06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de 18F-fludésoxyglucose	Oui
GLUSCAN (Fludésoxy-glucose) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	Idem	21/09/2005	Important	En l'absence de données comparatives, GLUSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres fludésoxyglucoses.	Oui

Les comparateurs de DOPAVIEW 222 MBq/mL solution injectable indiqués pour une utilisation en TEMP sont des médicaments à même visée diagnostique :

Pour le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson :

- TEMP à l'iofluopane-(<sup>123</sup>I) ou FP-CIT (<sup>123</sup>I))

Pour la visualisation des lésions des tumeurs neuroendocrines digestives

- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) à pentétréotide (<sup>111</sup>In))

Pour la visualisation des lésions des phéochromocytomes et paragangliomes

- Scintigraphie à l'ioanguane (<sup>123</sup>I) (ioanguane ou MIBG).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DaTSCAN (Iofluopane (123I)) <i>GE Healthcare</i>	Détection d'une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum : Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens liés à la maladie idiopathique de Parkinson, à l'atrophie multisystématisée ou à la paralysie supranucléaire progressive. DaTSCAN ne permet pas la différenciation entre maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée et paralysie supranucléaire progressive.	30/01/2001	Important	ASMR II dans la stratégie habituelle de diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens et des tremblements essentiels	Oui
OCTREOSCAN (pentétréotide) (111In) <i>Mallinckrodt Medical B.V.</i>	L'Octréoscan est utile dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuroendocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs ne sont pas visualisées.	04/10/1995	-	-	Oui
lobenguane (131I) préthérapeutique 9,25 MBq/mL (Ref : IK-4) <i>CIS Bio International</i>	Ce médicament est à usage préthérapeutique uniquement.	07/07/1999 26/11/2003	Important	ASMR I	Oui
ADREVIEW (123I) (anciennement lobenguane Amersham Health) <i>GE Healthcare</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scintigraphie des tumeurs des tissus dérivés de la crête neurale embryonnaire, telles que les phéochromocytomes, les paragangliomes, les chémodectomes et les neurogangliomes.</li> <li>• Détection, classification et suivi après traitement des neuroblastomes.</li> <li>• Recherche d'une hyperplasie médullosurrénalienne.</li> </ul>	07/09/2005	Important	ASMR V	Oui

IOBENGUANE (123I) pour diagnostic  <i>Mallinckrodt Medical B.V.</i>	Idem	02/07/2003	Important	ASMR V versus IK-4	Oui
--	------	------------	-----------	-----------------------	-----

## 06.2 Autres technologies de santé

Pour toutes les indications d'autres modalités d'imagerie peuvent être utilisées :

- Radiologie planaire
- Tomodensitométrie (TDM)
- Imagerie par résonance magnétique (IRM).

### ► Conclusion

**Les spécialités à base de fludésoxyglucose et de fluorodopa sont les comparateurs les plus pertinents dans les indications de l'AMM.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 07.1 Efficacité

Les études présentées dans le dossier sont issues de données bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM. Aucune étude clinique de phase III n'a été conduite avec cette spécialité. La FDOPA est utilisée depuis plus de 25 ans chez l'homme. Les données bibliographiques présentées dans le dossier déposé par le laboratoire sont synthétisées dans les tableaux 1 à 6.

#### 7.1.1 Maladie de Parkinson

Le tableau 1 présente les principales études ayant comparé la sensibilité et la spécificité de la <sup>18</sup>FDOPA à des comparateurs actifs.



**Tableau 1 : Données issues de la littérature des études comparatives réalisées dans le cadre des syndromes parkinsoniens**

Etude	Nombre de patients (âge)	Comparateur	Caractéristiques des patients	Résultats
Ishikawa 1996 <sup>1</sup>	12 (61 ans) 15 (46 ans)	Etude de la fixation striatale de [ <sup>18</sup> F]-FDOPA vs [ <sup>123</sup> I]-β-CIT-FP	Maladie de Parkinson Volontaires sains	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. Les deux techniques sont totalement comparables et permettent d'apprécier quantitativement la fonction dopaminergique présynaptique.
Ribeiro 2002 <sup>2</sup>	10 (52 ans) 8 (56 ans)	Etude de la fixation striatale de [ <sup>18</sup> F]-FDOPA vs [ <sup>76</sup> Br]-FE-CBT	Maladie de Parkinson précoce Maladie de Parkinson évoluée	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. La diminution de la fixation du transporteur dopaminergique est plus sévère que celle de la fixation de la <sup>18</sup> FDOPA dans la maladie de Parkinson débutante (mais pas dans la maladie de Parkinson évoluée).
Huang 2003 <sup>3</sup>	20 (61 à 65 ans)	Etude de la fixation striatale de [ <sup>18</sup> F]-FDOPA vs [ <sup>99m</sup> Tc]-TRODAT	Maladie de Parkinson (différents stades)	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. Les deux techniques sont comparables
Eshuis 2006 and 2009 <sup>4,5</sup>	11 (51 ans) 17 (65 ans) 20 (61 ans)	Etude de la fixation striatale de [ <sup>18</sup> F]-FDOPA vs [ <sup>123</sup> I]-FP-CIT	Maladie de Parkinson précoce Maladie de Parkinson évoluée Volontaires sains	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. [ <sup>123</sup> I]FP-CIT TEMP et <sup>18</sup> FDOPA TEP sont toutes deux capables de différencier les patients ayant une maladie de Parkinson des sujets sains. Dans le Parkinson précoce la sensibilité et la spécificité de la fixation au niveau du striatum controlatéral et au niveau du putamen de la [ <sup>123</sup> I]FP-CIT et de la <sup>18</sup> FDOPA sont de 100%. Au niveau du noyau caudé controlatéral, les spécificités ont été de 100% et 90% pour la [ <sup>123</sup> I]-FP-CIT SPECT et la <sup>18</sup> FDOPA TEP, alors que la sensibilité a été de 91% pour les deux méthodes. Au niveau du putamen controlatéral les deux techniques avaient une sensibilité et une spécificité de 100%. Les auteurs ont conclu que la [ <sup>123</sup> I]-FP-CIT TEMP et la <sup>18</sup> FDOPA TEP étaient deux techniques capables de diagnostiquer avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité les déficits dopaminergiques pré-synaptiques de la maladie de Parkinson débutante. Une bonne corrélation est obtenue entre les deux traceurs (r=0,78 au niveau striatal et r=0,84 au niveau du putamen (p<0.0001).

<sup>1</sup> Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, Chaly T, Mandel F, Neumeyer J, Margouleff C, Babchyc B, Zanzi I, Eidelberg D. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123 βCIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. J Nucl Med 1996; 37(11): 1760-1765

<sup>2</sup> Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, Dupel C, Nguyen JP, Ponchant M, Dollé F, Peschanski M, Hantraye P, Cesaro P, Samson Y, Remy P. Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. Arch Neurol 2002; 59(4): 580-586

<sup>3</sup> Huang WS, Chiang YH, Lin JC, Chou YH, Cheng CY, Liu RS. Cross-over study of 99mTc-Trodat-1-SPECT and 18F-FDOPA PET in Parkinson's Disease patients. J. Nucl Med 2003; 44 (7): 999-1005

<sup>4</sup> Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 200-9

<sup>5</sup> Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. Eur J Nucl Med Mol Imag, 2009, 36(3): 454-462

## 7.1.2 Hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant

Plusieurs études pédiatriques récentes ont démontré l'efficacité de la TEP avec  $^{18}\text{F}$ DOPA dans la détection des zones hypersécrétantes permettant de distinguer un insulinome (accumulation focale de la  $^{18}\text{F}$ DOPA) d'une hyperplasie diffuse des îlots bêta (accumulation diffuse de la  $^{18}\text{F}$ DOPA) et de localiser un insulinome même dans les zones de sécrétion ectopique d'insuline (cf. tableau 2).

**Tableau 2 : Données issues de la littérature dans le diagnostic et la localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant**

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Barthlen 2008 <sup>6</sup>	10 patients (1 à 46 mois) avec un hyperinsulinisme congénital - Diagnostic des formes focale et diffuse	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Forme focale : Se (9/10) = 90% L'histologie a révélé une forme intermédiaire atypique chez le 10 <sup>ème</sup> patient.
Hardy 2007 <sup>7</sup>	50 patients (2 à 130 semaines) avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement - Diagnostic des formes focale et diffuse et localisation des lésions focales	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Pour les 2 formes : Se (18/24) = 75% Ex = 88% VPP (18/18) = 100% VPN = 81% Localisation de la forme focale : Se (24/24) = 100 %
Ribeiro 2007 <sup>8</sup>	49 patients (1 à 18 mois) avec un hyperinsulinisme congénital - Diagnostic des formes focale et diffuse	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Se = 100% (focale pour 15 patients et diffuse pour 34 patients).
Otonkoski 2006 <sup>9</sup>	14 patients (1 à 13 mois) avec un hyperinsulinisme congénital - Diagnostic des formes focale et diffuse	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Forme focale : Se (5/5) = 100% Forme diffuse : Se (4/9) = 44%

<sup>6</sup> Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, Koch M, Höhne C, Mohnike W, Eberhard T, Fuechtner F, Lorenz-Depiereux B, Mohnike K. Evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-L-DOPA positron emission tomography-Computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2008;93 :869-875

<sup>7</sup> Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, Ganguly A, Freifelder R, Adzick NS, Alavi A, Stanley CA. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa PET scan. J Pediatr 2007; 150(2): 140-145.

<sup>8</sup> Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanné-Chantelot C, Bourgeois S, Valayannopoulos V, Delzescaux T, Jaubert F, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P. The added value of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:2120-8

<sup>9</sup> Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M, Veijola R, Huopio H, Hussain K, Tapanainen P, Eskola O, Parkkola R, Ekström K, Guiot Y, Rahier J, Laakso M, Rintala R, Nuutila P, Minn H. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA positron emission tomography. Diabetes 2006; 55(1): 13-18

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
De Lonlay 2006 <sup>10</sup>	7 patients (1 à 14 mois) avec un hyperinsulinisme congénital - Diagnostic des formes focale et diffuse	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'immunohistochimie	Se = 100 % (focale pour 4 patients et diffuse pour 3 patients).
Wintering 2006 <sup>11</sup>	28 patients (2 semaines à 18 mois) avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement - Diagnostic des formes focale et diffuse	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Se = 100% (focale pour 14 patients et diffuse pour 14 patients).
Zani 2011 <sup>12</sup>	19 patients (1 à 12 mois) avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	Se = 100% (focale pour 14 patients et diffuse pour 5 patients).
Mohnike 2011 <sup>13</sup>	135 patients avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement (dont 45 patients avec la forme focale)	Performances diagnostiques de la FDOPA par rapport à l'histologie	La chirurgie basée sur les résultats de la TEP avec la FDOPA peut être curative dans 87% à 91% des cas.

Ex : exactitude, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPn : Valeur prédictive négative, VPP : Valeur prédictive positive

<sup>10</sup> De Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro MJ, Boddart N, Giurgea I, Laborde K, Bellanné-Chantelot C, Verkarre V, Polak M, Rahier J, Syrota A, Seidenwurm D, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Brunelle F, Jaubert F. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxy-phenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 933-940

<sup>11</sup> Wintering N, O'Rourke S, Saffer J, Stanley C, Hardy O, Azick N; Alavi A. Diagnostic imaging using 18F-labeled L-fluoro-DOPA PET scans assists in treatment planning for pediatric patients with hyperinsulinism. *J Nucl Med* 2006; 47 (Suppl.1): 144P

<sup>12</sup> Zani, A., S. A. Nah, O. Ron, G. Totonelli, D. Ismail, V. V. Smith et al. 2011. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy', *J Pediatr Surg*;46: 204-8

<sup>13</sup> Mohnike, W., W. Barthlen, K. Mohnike, and O. Blankenstein. 2011. 'Positron emission tomography/computed tomography diagnostics by means of fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine in congenital hyperinsulinism', *Semin Pediatr Surg*, 20: 23-7.

### 7.1.3 Phéochromocytomes et paragangliomes

La TEP avec  $^{18}\text{F}$ FDOPA a été explorée dans le diagnostic des phéochromocytomes et paragangliomes et ses performances ont été comparées avec celles de la [ $^{123}\text{I}$ ]-MIBG en présence ou en absence d'imagerie morphologique TDM et/ou IRM. Les résultats des études rapportées dans la littérature sont résumés dans le tableau 3 et ont montré que la TEP avec  $^{18}\text{F}$ FDOPA peut détecter et localiser des lésions qui ne sont visualisées ni par la [ $^{123}\text{I}$ ]-MIBG ni par la TDM et/ou IRM.

**Tableau 3 : Données issues de la littérature dans le diagnostic et la localisation des phéochromocytomes et paragangliomes**

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Fiebrich 2009 <sup>14</sup>	48 patients (5 à 79 ans) avec excès de catécholamine	Comparaison des performances de TEP(/TDM) avec FDOPA et MIBG par rapport à l'histologie Sensibilité par patient et par lésion des différentes méthodes	Se par patient : FDOPA (43/48) = 90% TDM/IRM (32/48) = 67% MIBG (31/48) = 65% Se par lésion : FDOPA (91/124) = 73% TDM/IRM (55/124) = 44% MIBG (59/124) = 48%
Helisch 2006 <sup>15</sup>	25 patients avec suspicion de phéochromocytomes / paragangliomes	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA et MIBG par rapport à l'histologie Sensibilité globale des 2 méthodes	Se FDOPA (41/43) = 95% MIBG (22/43) = 51%
Hoegerle 2002 <sup>16</sup>	17 patients (14 à 78 ans) avec suspicion de phéochromocytomes	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA et MIBG par rapport à l'IRM Sensibilité et spécificité des 2 méthodes	Se : FDOPA (17/17) = 100% MIBG (10/14) = 71% Sp : FDOPA (25/25) = 100% MIBG (22/22) = 100%

<sup>14</sup> Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN et al.  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET is superior to conventional imaging with  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine scintigraphy, CT, and MRI in localizing tumors causing catecholamine excess. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3922-30

<sup>15</sup> Helisch A, Fottner et al. Pre-therapeutic localisation of multifocal pheochromocytoma and paraganglioma: superiority of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET vs. iodine-123-MIBG scintigraphy. SNM annual meeting 2006;N°228

<sup>16</sup> Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with  $^{18}\text{F}$  DOPA whole-body PET - Initial results. Radiology. 2002;222:507-12

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Imani 2009 <sup>17</sup>	25 patients (25 à 68 ans) avec suspicion ou récurrence de phéochromocytomes	Performance de TEP ou TEP/TDM avec FDOPA	Se (11/13) = 85% Sp (6/6) = 100% Ex = 92% VPN = 86% VPP = 100%
Kauhanen 2009 <sup>18</sup>	16 patients avec suspicion de phéochromocytomes	Sensibilité et spécificité de TEP avec FDOPA	Se (16/16) = 100% Sp 100 %
Mackenzie 2007 <sup>19</sup>	4 patients avec suspicion de phéochromocytomes et MIBG négative	Description des cas	TEP avec FDOPA a permis de localiser la tumeur primitive surrénalienne (3 patients) et extrasurrénalienne (1 patient)
Montravers 2008 <sup>20</sup>	24 patients avec suspicion ou récurrence de phéochromocytomes	Sensibilité et spécificité de TEP avec FDOPA	Se (10/11) = 91% Sp (14/14) = 100%
Taieb 2008 <sup>21</sup>	9 patients : 5 avec phéochromocytome, 4 avec paragangliome Colmaraison avec <sup>123</sup> I-FDG, SRS et MIBG	Sensibilité de la TEP avec FDOPA et FDG et sensibilité de la SRS et du MIBG	Se FDOPA (9/9) = 100% FDG (8/9) = 89% SRS (4/5) = 80% MIBG (6/8) = 75%

<sup>17</sup> Imani F, Agopian VG, Auerbach MS et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. J Nucl Med. 2009;50:513-19

<sup>18</sup> Kauhanen S, Seppänen M, Ovaska J, et al. The clinical value of (18F)fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2009;16:255-65

<sup>19</sup> Mackenzie I S, Gurnell M, Balan K K et al. The use of 18-fluoro-dihydroxyphenylalanine and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in the assessment of metaiodobenzylguanidine-negative phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2007;157:533-37

<sup>20</sup> Montravers F, Kerrou K, Huchet V et al. Evaluation of the impact of FDOPA-PET on the management of patients referred for pheochromocytoma. J Nucl Med. 2008;49:365

<sup>21</sup> Taieb D, Tessonier L, Sebag F et al. The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal phaeochromocytomas. Clin Endocrinol. 2008;69:580-6.

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Charrier 2011 <sup>22</sup>	25 patients avec paragangliome (confirmé ou suspecté) non métastatique	Sensibilité de la TEP avec FDOPA et de la SRS	Se par patient : FDOPA : (22/23) = 96% SRS : (17/23) = 74%  Se par lésion : FDOPA : (39/45) = 87% SRS : (23/45) = 51% Dans la région tête et cou : FDOPA : (29/30) = 97% SRS : (20/30) = 67% Lésions abdominales : FDOPA : (10/15) = 67% SRS : (3/15) = 20%
Fottner 2010 <sup>23</sup>	30 patients, dont 24 avec excès de catécholamines, 5 avec incidentalomes surrénaliens et 1 avec mutation SDHD	Sensibilité de le TEP avec FDOPA et de MIBG	Se par patient FDOPA : (24/25) = 96% MIBG : (20/25) = 80% Se par lésion FDOPA : (63/64) = 98% MIBG : (34/64) = 53%
King 2011 <sup>24</sup>	10 patients avec paragangliome dans la région de la tête et cou 7/10 : mutation de la SDHD 3/10 : mutation de la SDHB	Sensibilité de la TEP avec FDOPA TDM, IRM, FDG, FDA et de la SRS et MIBG	Se par patient FDOPA: (10/10) = 100% TDM/IRM: (10/10) = 100% FDG: (8/10) = 80% FDA: (4/10) = 40% MIBG: (4/10) = 40% SRS: (8/9) = 89% Se par lésion FDOPA : (26/26) = 100% TDM/IRM : (21/26) = 81% FDG : (20/26) = 77% FDA: (12/26) = 46% MIBG: (8/26) = 31% SRS: (16/25) = 64%

<sup>22</sup> Charrier N, Deveze A, Fakhry N et al. Comparison of [111In]pentetretotide-SPECT and [18F]FDOPA-PET in the localization of extra-adrenal paragangliomas: the case for a patient-tailored use of nuclear imaging modalities. *Clinical Endocrinology*. 2011;74:21–29.

<sup>23</sup> Fottner C, Helisch A, Anlauf N et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2800-10

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Rufini 2011 <sup>25</sup>	12 patients avec un paragangliome suspecté ou confirmé	Sensibilité de FDOPA et de MIBG	Se par patient FDOPA : (12/12) = 100% MIBG : (9/12) = 75%  Se par lésion FDOPA : (347/353) = 98% MIBG : (136/353) = 38%
Luster 2010 <sup>26</sup>	25 patients avec la suspicion de phéochromocytome	Sensibilité de la TEP avec FDOPA	Se par patient Stadification (8/8) = 100% Re-stadification (7/7) = 100%  Sp par patient Stadification (2/2) = 100% Re-stadification (7/8) = 88%

<sup>24</sup> King K S, Chen C C, Alexopoulos D K et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96: 2779-85

<sup>25</sup> Rufini V, Treglia G, Castaldi P et al. Comparison of 123I-MIBG SPECT-CT and 18F-DOPA PET-CT in the evaluation of patients with known or suspected recurrent paraganglioma. Nucl Med Commun. 2011;32:575-82

<sup>26</sup> Luster M, Karges W, Zeich K et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2010a;20:527-33.

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Timmers 2009 <sup>27</sup>	53 patients avec un paragangliome suspecté ou confirmé dont 15/53 avec mutation SDHB, 13/53 sans mutation SDHB	Sensibilité de la TEP/TDM avec FDOPA, FDA, FDG et de MIBG	<p>Se par lésion</p> <p>Paragangliome non métastatique            FDOPA : (21/26) = 81%            MIBG : (20/26) = 78%            FDA : (20/26) = 78%            FDG : (23/26) = 88%</p> <p>Paragangliome métastatique            FDOPA : (96/211) = 45%            MIBG : (106/187) = 57%            FDA : (161/211) = 76%            FDG : (157/211) = 74%</p> <p>Avec mutation SDHB            FDOPA : (25/126) = 20%            MIBG : (60/106) = 57%            FDA : (103/126) = 82%            FDG : (105/126) = 83%</p> <p>Sans mutation SDHB            FDOPA : (79/85) = 93%            MIBG : (48/81) = 59%            FDA : (65/85) = 76%            FDG : (53/85) = 62%</p>

---

<sup>27</sup> Timmers H J, Chen C C , Carrasquillo J A et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:4757-67



Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement	Résultats / conclusions
Rischke 2012 <sup>28</sup>	101 patients avec paragangliome ou phéochromocytome suspecté ou confirmé	Sensibilité et spécificité de la TEP(/TDM) avec FDOPA	Se par patient (63/68) = 92% Mutation : VHL (17/19) = 89% SDHB (10/12) = 83% SDHD (8/8) = 100% Autre (3/3) = 100%  Sp par patient (29/33) = 88%  Se par lésion (180/189) = 95%
Hoegerle 2003 <sup>29</sup>	10 patients (24 à 68 ans) portant des mutations SDHD	Lecture centralisée des images et corrélation avec l'IRM	TEP avec FDOPA détection de 15 lésions : 11 confirmées par l'IRM, 3 corrélées et 1 non corrélée

<sup>28</sup> Rischke H C, Benz M R, Wild D et al. Correlation of the genotype of paragangliomas and pheochromocytomas with their metabolic phenotype on 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanin PET. J Nucl Med. 2012;53:1352-8

<sup>29</sup> Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:689-94.

### 7.1.4 Gliomes de haut et de bas grades

La TEP avec 18FDOPA a été comparée à la TEP avec 18FDG ou [11C]-méthionine lors du diagnostic initial des gliomes et en cas de suspicion de récurrence des gliomes de grades évolutifs (cf tableau 4).

**Tableau 4 : Données issues de la littérature sur les études des performances diagnostiques de la FDOPA dans la détection des gliomes de grades évolutifs**

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Becherer 2003 <sup>30</sup>	20 patients (18 à 79 ans) avec des gliomes - Comparaison des performances de la TEP avec la FDOPA et de la TEP avec la <sup>11</sup> C-méthionine - Détection de la tumeur	Sensibilité des 2 méthodes	Se : FDOPA = 100 % <sup>11</sup> C-méthionine = 100 %
Chen 2006 <sup>31</sup>	81 patients avec des gliomes primitifs ou récurrents - Comparaison des performances de la TEP avec la FDOPA et avec le FDG (chez 30 patients)	Détection de la tumeur : jugement de la performance des 2 méthodes	Se : FDOPA = 96% FDG = 61%  Sp : FDOPA = 43% FDG = 43%  Seuils optimaux pour FDOPA Se = 98% Sp = 86% VPP = 95% VPN = 95%
Ledezma 2009 <sup>32</sup>	91 patients avec des tumeurs cérébrales primitives ou récurrentes - Comparaison des performances de la TEP avec la FDOPA et de l'IRM	Détection de la tumeur : sensibilité	La TEP avec la FDOPA est positive 9/10 = 90% pour les gliomes non opérés et 11/11 = 100% pour les gliomes récurrents Concordance entre la TEP avec la FDOPA et l'IRM dans 49/54 = 90% des patients avec un suivi suffisant

<sup>30</sup> Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, Henk C, Wunderbaldinger P, Czech T, Wadsak W, Kletter K. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [<sup>18</sup>F]fluorodopa and [<sup>11</sup>C]methionine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:1561-1567

<sup>31</sup> Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, Satyamurthy N, Schiepers C, Cloughesy T. <sup>18</sup>F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with <sup>18</sup>F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. J Nucl Med. 2006;47:904-911

<sup>32</sup> Ledezma CJ, Chen W, Sai V et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. Eur J Radiol. 2009;71:242-48

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Tripathi 2009 <sup>33</sup>	15 patients en évaluation initiale ou en suspicion de récurrence d'un gliome	Détection de la tumeur par FDOPA et comparaison avec FDG et FLT	FDOPA Se (13/13) = 100% Sp (2/2) = 100%  FDG Se (7/13) = 54%  FLT Se (4/13) = 31%
Herrmann 2014 <sup>34</sup>	110 patients avec suspicion de récurrence d'un gliome	Détection de la tumeur par FDOPA	Se (69/81) = 85% Sp (21/29) = 72%
Karunanithi 2013 <sup>35</sup>	28 patients avec suspicion de récurrence d'un gliome	Détection de la tumeur par FDOPA et comparaison avec FDG	FDOPA Se (21/21) = 100% Sp (6/7) = 86%  FDG Se (10/21) = 48% Sp (7/7) = 100%
Karunanithi 2013 <sup>36</sup>	35 patients avec suspicion de récurrence d'un gliome	Détection de la tumeur par FDOPA et comparaison avec IRM	FDOPA Se (26/26) = 100% Sp (8/9) = 89%  IRM Se (24/26) = 92% Sp (4/9) = 44%
Walter 2012 <sup>37</sup>	55 patients avec gliome confirmé ou suspecté	Impact sur la prise en charge	La prise en charge a été modifiée dans 41% des cas

Se: Sensibilité, Sp: Spécificité, FLT: fluoro-L-thymidine (<sup>18</sup>F)

<sup>33</sup> Tripathi, M, Sharma R, D'Souza M et al. Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. Clin Nucl Med. 2009;34:878-83

<sup>34</sup> Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. Neuro Oncol. 2014;16:603-9

<sup>35</sup> Karunanithi S, Sharma P, Kumar A et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. Eur Radiol. 2013;23:2628-35

<sup>36</sup> Karunanithi S, Sharma P, Kumar A et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:1025-35

<sup>37</sup> Walter F, Cloughesy T, Walter M A et al. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. J Nucl Med. 2012;53:393-8.

### 7.1.5 Cancer médullaire de la thyroïde

Des études prospectives ont comparé les performances de la TEP avec <sup>18</sup>F-DOPA à d'autres techniques d'imagerie dans la détection des tumeurs primaires et métastatiques (Voir tableau 5).

**Tableau 5 : Données issues de la littérature dans la détection du cancer médullaire de la thyroïde**

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Beheshti 2009 <sup>38</sup>	Bilan préopératoire (n = 7) et postopératoire (n = 19)	Comparaison des performances de TEP/TDM avec FDOPA et TEP/TDM avec FDG	Se par patient FDOPA 21/26 = 81% FDG 15/26 = 58% (15/26) P = 0.07  Se par lésion FDOPA 94% FDG 62% P < 0.001
Hoegerle 2001 <sup>39</sup>	11 patients avec CMT et calcitonine élevée	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, TEP avec FDG, SRS et TDM/IRM	Par lésion Se : FDOPA (17/27) = 63% (17/27) FDG (12/27) = 44% SRS (14/27) = 52% TDM/IRM (22/27) = 81%  Sp : FDOPA 95% FDG 100% SRS 100% TDM/IRM 67%

<sup>38</sup> Beheshti M, Pöcher S, Vali R et al. The value of (18)F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with (18)F-FDG PET-CT. Eur Radiol. 2009;ISSN:0938-7994

<sup>39</sup> Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N et al. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. Eur J Nucl Med. 2001b;28:64-71

Koopmans 2008 <sup>40</sup>	21 patients avec CMT résiduel ou récurrent	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, TEP avec FDG, DMSA-V et TDM/IRM	<p>Par patient Se : FDOPA (13/15) = 62% DMSA-V 26% FDG 22%</p> <p>Analyse par lésion Se : FDOPA (95/134) = 71% TDM/IRM 64% DMSA-V 19% FDG 30%</p>
Luster 2010 <sup>41</sup>	28 examens chez 26 patients	Sensibilité de FDOPA et de la TDM	<p>Se par patient FDOPA (14/19) = 74% TDM (13/19) = 68%</p> <p>Sp par patient FDOPA (9/9) = 100% TDM (7/8) = 78%</p>
Marzola 2010 <sup>42</sup>	18 patients avec récurrence occulte du CMT	Taux de détection de FDOPA, du FDG et de la TDM	<p>Taux de détection Par patient : FDOPA (15/18) = 83% FDG (11/18) = 61% TDM (9/18) = 50%</p>

<sup>40</sup> Koopmans KP, de Groot JWB, Plukke JTM et al. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. J Nucl Med. 2008;49:524-31

<sup>41</sup> Luster M, Karges W, Zeich K et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2010a;20:527-33.

<sup>42</sup> Marzola M C, Pelizzo M R, Ferdeghini M, Toniato A et al. Dual PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol. 2010;36:414-21

Kauhanen 2011 <sup>43</sup>	18 patients (118 régions) avec récurrence occulte du CMT	Taux de détection de FDOPA, du FDG, de la TDM et de l'IRM	Taux de détection Par patient : FDOPA (11/19) = 58% FDG (10/19) = 53% TDM (9/19) = 47% IRM (10/17) = 59%  Par région : FDOPA (61/118) = 52% FDG (55/118) = 47% TDM (54/118) = 46% IRM (92/118) = 78%
Beuthien-Baumann 2007 <sup>44</sup>	15 patients avec récurrence du CMT dont 15/15 avec FDG et 10/15 avec OMFD	Taux de détection de FDOPA, du FDG et d'OMFD	Taux de détection par patient : FDOPA (8/15) = 53% FDG (7/15) = 47% OMFD (1/10) = 10%
Treglia 2012 <sup>45</sup>	18 patients avec récurrence occulte de CMT (72 lésions)	Sensibilité de FDOPA, du FDG et de SRPET	Par patient Se FDOPA (13/18) = 72% FDG (3/18) = 17% SRPET (6/18) = 33%  Par lésion Se FDOPA (31/72) = 85% FDG (20/72) = 28% SRPET (14/72) = 44%

Se: Sensibilité, Sp: Spécificité, SRS: Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, CMT: Cancer médullaire de la thyroïde, OMFD: 3-O-méthyl-6-(18F)fluoro-DOPA  
SRPET: tomographie par émission des positons avec les analogues de la somatostatine

<sup>43</sup> Kauhanen S, Schalin-Jantti C, Seppanen M et al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. J Nucl Med. 2011;52:1855-63.

<sup>44</sup> Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J et al. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-méthyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:1604-9

<sup>45</sup> Treglia G, Castaldi P, Villani M et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:569-80

## 7.1.6 Tumeurs neuroendocrines digestives

Les tumeurs endocrines digestives regroupent une grande variété de tumeurs développées aux dépens des différents types de cellules endocrines du tube digestif (tableau 6).

**Tableau 6 : Données issues de la littérature dans la détection des tumeurs neuroendocrines digestives**

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Ambrosini 2007 <sup>46</sup>	13 patients (44 à 80 ans) avec suspicion de tumeurs digestives et négatifs à l'imagerie morphologique et SRS	Détection des tumeurs primitives et métastatiques par TEP/TDM avec FDOPA Impact sur la prise en charge	FDOPA a détecté la tumeur primitive chez les 13 patients et a détecté 11 métastases. Un impact de la FDOPA sur la prise en charge a été observé dans 11/13 = 84 % des cas.
Becherer 2004 <sup>47</sup>	23 patients (42 à 81 ans) avec tumeurs digestives métastatiques	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA et de SRS par rapport à la TDM Sensibilité et spécificité par type de métastases	Métastases osseuses : Se FDOPA (12/12) = 100% SRS (6/12) = 50% Sp FDOPA (10/11) = 91% SRS (11/11) = 100%  Métastases pulmonaires : Se FDOPA (1/5) = 20 % SRS (0/5) = 0 % Sp FDOPA (18/18) = 94% SRS (17/18) = 94%  Métastases hépatiques : Se FDOPA (13/16) = 81% SRS (12/16) = 75 % Sp FDOPA (6/7) = 86% SRS (7/7) = 100%

<sup>46</sup> Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D et al. Role of <sup>18</sup>F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with <sup>111</sup>In-pentetreotide negative GEP tumours. Nucl Med Commun. 2007;28:473-77

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Hoegerle 2001 <sup>48</sup>	17 patients avec des tumeurs neuroendocrines digestives confirmées	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, TEP avec FDG, SRS et TDM/IRM Sensibilité et spécificité des 4 méthodes	Se FDOPA (60/92) = 65% FDG (27/92) = 29% SRS (52/92) = 57% TDM/IRM (67/92) = 73% Sp FDOPA (25/26) = 96% FDG (24/24) = 100% SRS (23/24) = 96% TDM/IRM (24/26) = 92% Impact de FDOPA sur la prise en charge du patient (5/16) = 31%
Koopmans 2006 <sup>49</sup>	53 patients (35 à 77 ans) avec des tumeurs neuroendocrines métastatiques originaires de l'intestin grêle	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, SRS et TDM Sensibilité des différentes méthodes	Se par patient FDOPA (53/53) = 100% SRS (49/53) = 92% TDM (46/53) = 87% Combinaison SRS/TDM (51/53) = 96% $\rho=0.45$ pour TEP FDOPA vs. SRS/TDM combinés  Se par lésion FDOPA = 96% SRS = 46% TDM = 54% Combinaison SRS/TDM = 65% $P < 0.0001$ pour TEP FDOPA vs. SRS/TDM combinés

<sup>47</sup> Becherer A, Szabó M, Karanikas G et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with <sup>18</sup>F-FDOPA PET. J Nucl Med. 2004;45:1161-67

<sup>48</sup> Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N et al. Whole-body <sup>18</sup>F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. Radiology. 2001a;220:373-80

<sup>49</sup> Koopmans KP, de Vries EGE, Kema IP et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. Lancet Oncol. 2006;7:728-734



Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Koopmans 2008 <sup>50</sup>	24 patients avec des tumeurs neuroendocrines originaires de l'intestin grêle	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, TEP C-5HTP, SRS et TDM Sensibilité des différentes méthodes	Se par patient FDOPA (23/24) = 96% <sup>11</sup> C-5HTP (24/24) = 100% SRS (18/21) = 86% TDM (23/24) = 96% Se par lésion FDOPA = 87 % <sup>11</sup> C-5HTP = 78 % SRS = 49% TDM = 63% P < 0.001 pour TEP FDOPA vs. SRS
Montravers 2006 <sup>51</sup>	30 patients avec des tumeurs neuroendocrines originaires de l'intestin grêle bien différenciées	Comparaison des performances de TEP avec FDOPA, et de la SRS Sensibilité et exactitude des 2 méthodes	Tumeurs neuroendocrines originaires de l'intestin grêle Se: FDOPA 14/15) = 93% SRS (13/16) = 81% Ex: FDOPA = 89% SRS = 79%  Autres tumeurs Se: FDOPA (3/12) = 25% SRS (9/12) = 75% Ex : FDOPA = 36% SRS = 71%

<sup>50</sup> Koopmans KP, Neels OC, Kema IP et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenylalanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. J Clin Oncol. 2008;26:1489-95

<sup>51</sup> Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniowski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé JD, Lotz JP, Talbot JN. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? J Nucl Med. 2006;47:1455-62

Etude	Nombre de patients et caractéristiques des patients	Critères de jugement / comparateur	Résultats / conclusions
Yakemchuk 2012 <sup>52</sup>	18 patients avec des tumeurs neuroendocrines originaires de l'intestin grêle sur 189 sites et 183 lésions	Comparaison des performances de sensibilité de la TEP avec FDOPA, de SRS et TDM Impact sur la prise en charge	<p>Se par patient</p> <p>FDOPA (20/21) = 95 %  SRS (19/21) = 90 %  TDM (19/21) = 90 %</p> <p>Se par site</p> <p>FDOPA (53/56) = 95 %  SRS (34/56) = 61 %  TDM (37/56) = 66 %</p> <p>FDOPA (2/21) = 10 % impact majeur sur la prise en charge  (10/21) = 48 % impact mineur sur la prise en charge</p>

---

<sup>52</sup> Yakemchuk V N, Jager P L, Chirakal R et al. PET/CT using (1)(8)F-FDOPA provides improved staging of carcinoid tumor patients in a Canadian setting. Nucl Med Commun. 2012;33:322-30

## 07.2 Tolérance

### Résumé des caractéristiques du produit :

« Des cas de douleur au niveau du site d'injection (probablement dues à l'acidité de la formulation du radiopharmaceutique (pH 4-4.5) se dissipant en quelques minutes, sans traitement ont été rapportés.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement impacter la fertilité, induire un cancer et provoquer différents troubles fonctionnels tels que des troubles de la fonction hématologique ou de la fonction rénale. L'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Après administration de l'activité maximale recommandée pour un adulte de 70 kg de DOPAVIEW, la dose efficace est d'environ 7 mSv.

#### *Population pédiatrique*

Aucun effet indésirable rapporté. »

## 07.3 Résumé & discussion

La TEP à la FDOPA est utilisée depuis de nombreuses années dans :

- la différenciation des syndromes parkinsoniens dégénératifs avec déplétion dopaminergique, des syndromes parkinsoniens non dégénératifs ou des mouvements anormaux sans déplétion dopa,
- la détection et la localisation un insulinome chez le nourrisson et l'enfant,
- le diagnostic des phéochromocytomes et paragangliomes,
- le diagnostic initial des gliomes et en cas de suspicion de récurrence des gliomes de grades évolutifs,
- la détection des tumeurs primaires et métastatiques de la thyroïde,
- la recherche d'une hyperplasie focale des cellules bêta du pancréas en cas d'hyperinsulinisme du nourrisson.

L'AMM repose sur des données bibliographiques qui ont montré la sensibilité et la spécificité de ce marqueur dans les indications de son AMM. Cependant les études présentées sont de faible niveau de preuve (effectifs très limités).

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>53</sup>

---

Ce médicament à usage diagnostique est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP à la FDOPA est utilisée depuis de plusieurs années dans de nombreuses indications. Sa place, par rapport à ses alternatives tant médicamenteuses que non médicamenteuses, varie selon les pathologies recherchées.

### 08.1 Maladie de Parkinson

L'imagerie tomoscintigraphique (TEMP) au 123I-FP-CIT permet de différencier les syndromes parkinsoniens dégénératifs avec déplétion dopaminergique, des syndromes parkinsoniens non dégénératifs ou des mouvements anormaux sans déplétion dopaminergique (dont le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens iatrogènes). Elle ne doit pas être proposée systématiquement devant une suspicion de maladie de Parkinson. La TEMP au 123I-FP-CIT ne permet pas de distinguer les syndromes parkinsoniens dégénératifs entre eux (maladie de Parkinson, paralysie supra- nucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, atrophie multi-systématisée). Il n'y a pas lieu d'utiliser la TEMP dans la différenciation des maladies neurodégénératives entre elles (Alzheimer, maladie à corps de Lewy). **L'imagerie TEP à la FDOPA a les mêmes indications que la TEMP au 123I-FP-CIT.**

### 08.2 Maladie de l'intestin grêle suspectée en dehors de la maladie inflammatoire chronique (tumeurs endocrines)

**La TEP/TDM à la FDOPA est l'examen le plus performant pour détecter les tumeurs neuroendocrines du grêle (carcinoïdes) suspectées** soit sur la clinique soit sur une biologie évocatrice. Stadification en cas de tumeur neuroendocrine prouvée.

### 08.3 Tumeurs médullo-surréaliennes (paragangliomes surréaliens ou phéochromocytome)

La TEP au FDG participe au bilan des tumeurs liées à une mutation du gène SDHB et/ou les formes métastatiques.

**La TEP à la FDOPA est utile dans les formes multifocales et/ou métastatiques.**

L'indication est laissée à l'appréciation du médecin nucléaire.

### 08.4 Cancer médullaire de la thyroïde (surveillance après traitement)

En cas d'hypercalcitoninémie persistante élevée ou en progression, le bilan comprend en première intention une échographie cervicale et un scanner du corps entier. En cas de négativité ou de discordance radiobiologique, le bilan est complété par une IRM du corps entier (si disponible) et une TEP/TDM (FDG et/ou FDOPA) ou une IRM hépatique, ostéoméduleaire (rachis en totalité et bassin). **La scintigraphie ou la TEP/TDM du squelette est réalisée en cas de négativité des examens précédents.**

---

<sup>53</sup> Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. Disponible en ligne : [URL] : <http://gbu.radiologie.fr/>

## 08.5 Tumeur endocrine du pancréas

La TEP à la FDOPA est indiquée seulement dans un cas particulier, la recherche d'une hyperplasie focale des cellules bêta du pancréas en cas d'hyperinsulinisme du nourrisson.

## 08.6 Tumeurs cérébrales

La TEP au FDG (tumeur de haut grade) et la TEP avec un acide aminé ou analogue (tumeur de haut ou bas grade) sont pertinentes pour cibler les biopsies et le supplément de dose en radiothérapie, pour dépister les récurrences et les distinguer des radionécroses (niveau B). Elles ont une valeur pronostique modérée (niveau C). La fusion de la TEP à l'IRM améliore le diagnostic (niveau B), des acquisitions tardives après charge glucidique sont recommandées pour le FDG (niveau C).

En résumé, les recommandations précisent l'intérêt de la TEP à la FDOPA dans certaines indications :

- diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant,
- stadification des phéochromocytomes et paragangliomes,
- détection des récurrences des tumeurs cérébrales primitives et notamment des gliomes de bas grade,
- détection des récurrences des tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité des affections est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les pathologies recherchées par la TEP à la FDOPA sont des pathologies graves pouvant engager le pronostic vital (récidive de tumeur cérébrale ou de phéochromocytome) et/ou altérant profondément la qualité de vie (syndrome carcinoïde, syndrome extrapyramidal).
- ▶ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans toutes ses indications.
- ▶ Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques à base de fluorodopa et il existe également des alternatives diagnostiques.
- ▶ La TEP à la FDOPA est un examen de première ou de deuxième intention selon les indications.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

La TEP à la FDOPA permet une amélioration des performances diagnostiques par rapport aux examens conventionnels d'imagerie dans certaines indications, notamment, dans la détection et la localisation d'un insulinome chez l'enfant et le nourrisson. Cette amélioration peut avoir un impact sur l'état de santé des patients au niveau individuel, mais il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle.

La transposabilité des données expérimentales en situation réelle est liée à la disponibilité de la technique : DOPAVIEW est un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la TEP et dont le marquage par le fluor-18 nécessite la présence d'un cyclotron à proximité de son lieu de production.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DOPAVIEW.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOPAVIEW 222 MBq/mL, solution injectable est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**DOPAVIEW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA.**

### 09.3 Population cible

La Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire, a publié le tableau de bord national de médecine nucléaire selon lequel en 2013, 309 634 examens par TEP/TDM ont été réalisés, **1 990 examens correspondaient à la TEP/TDM avec la FDOPA**.<sup>54</sup>

---

<sup>54</sup> tableau de bord national de médecine nucléaire. Disponible en ligne : [URL] : [www.sfmn.org/images/pdf/presentations\\_2014/DocTableauDeBord.pdf](http://www.sfmn.org/images/pdf/presentations_2014/DocTableauDeBord.pdf)