



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juin 2010

DOPACIS 90 MBq/ml solution injectable
1 flacon en verre (CIP : 576 876-3)

Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL

6-fluoro-(18F)-L-DOPA ou **FDOPA**

Code ATC : V09IX05

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.

Date de l'AMM : 11 mars 2010

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

1 mL contient 90 MBq de fluorodopa (^{18}F) à la date et à l'heure de calibration.

L'activité totale par flacon est comprise entre 90 et 900 MBq à calibration.

Le fluor-18 a une période de 109,8 min et émet un rayonnement positonique d'énergie maximale de 0,633 MeV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 0,511 MeV.

1.2. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

DOPACIS est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

1. Neurologie

La TEP avec DOPACIS est indiquée pour 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.

2. Oncologie

La TEP avec DOPACIS parmi les examens d'imagerie, 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 est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées:

Diagnostic

- Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant
- Diagnostic et localisation de tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes négatifs à la scintigraphie à la MIBG- (^{123}I)

Stadification

- Phéochromocytomes et paragangliomes

Détection des récidives ou de la maladie résiduelle

- Tumeurs cérébrales primitives
- Phéochromocytomes et paragangliomes négatifs à la scintigraphie MIBG- (^{123}I)
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique
- Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif
- Autres tumeurs endocrines digestives quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative.

1.3. Posologie

L'activité habituellement recommandée chez l'adulte en oncologie est de 4 MBq/kg de masse corporelle, administrée par injection intraveineuse directe lente, sur une durée d'environ une minute.

L'activité peut être réduite de moitié (2 MBq/kg) dans les indications neurologiques où l'on n'envisage pas d'effectuer des images du corps entier.

Il existe peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité de ce produit chez le patient de moins de 18 ans, sauf dans la recherche d'un insulinome chez le nourrisson ou le très jeune enfant. L'utilisation en onco-pédiatrie doit par conséquent être précédée d'une étude soigneuse des avantages et risques. Chez le nourrisson, la même activité (4 MBq/kg de masse corporelle) que chez l'adulte a été proposée.

Acquisition des images

Neurologie

- Acquisition « dynamique » TEP des images du cerveau dès l'injection, durant 90 à 120 min
- Ou bien une seule acquisition « statique » TEP commençant 90 min après injection.

Oncologie

- Foyers de la région hépatique, pancréatique ou cervicale : images « statiques » précoces à partir de 5 min après injection, ou bien une acquisition « dynamique » débutant tout de suite après l'injection, durant une dizaine de min.
- Tumeurs cérébrales : une acquisition « statique » entre 10 et 30 min après injection.
- Corps entier : images généralement acquises 60 min après injection.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

V09 : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V09I : Détection d'une tumeur
V09IX : Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur
V09IX05: 18F-FLUORODOPA

2.2. Médicaments de même classe pharmacologique

Spécialité à bas de fluoro (18F)-L-DOPA (IASOdopa, solution injectable)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni repose sur une revue de la littérature. Aucune étude clinique de phase III n'a été conduite avec cette spécialité. La FDOPA est utilisée depuis plus de 20 ans chez l'homme.

Les données bibliographiques présentées dans le dossier déposé par le laboratoire sont synthétisées dans les tableaux 1 à 7.

Maladie de Parkinson

Le tableau 1 présente les principales études comparatives ayant comparé la sensibilité et la spécificité de la ^{18}F FDOPA *versus* comparateurs.

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 et conclusion
Ishikawa 1996 ¹	12 [61 ans] 15 [46 ans]	Etude de la fixation striatale de [¹⁸ F]-FDOPA vs [¹²³ 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 ²	10 [52 ans] 8 [56 ans]	Etude de la fixation striatale de [¹⁸ F]-FDOPA vs [⁷⁶ 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 ¹⁸ FDOPA dans la maladie de Parkinson débutante (mais pas dans la maladie de Parkinson évoluée).
Huang 2003 ³	20 [61 à 65 ans]	Etude de la fixation striatale de [¹⁸ F]-FDOPA vs [^{99m} Tc]-TRODAT	Maladie de Parkinson (différents stades)	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. Les deux techniques sont comparables
Eshuis 2006 and 2009 ^{4,5}	11 [51 ans] 17 [65 ans] 20 [61 ans]	Etude de la fixation striatale de [¹⁸ F]-FDOPA vs [¹²³ I]-FP-CIT	Maladie de Parkinson précoce Maladie de Parkinson évoluée Volontaires sains	Analyse qualitative et quantitative de la fixation. [¹²³ I]FP-CIT TEMP et ¹⁸ 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 [¹²³ I]FP-CIT et de la ¹⁸ FDOPA sont de 100%. Au niveau du noyau caudé controlatéral, les spécificités ont été de 100% et 90% pour la [¹²³ I]-FP-CIT SPECT et la ¹⁸ 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 [¹²³ I]-FP-CIT TEMP et la ¹⁸ 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).

¹ 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

² 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

³ 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

Hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant

Plusieurs études pédiatriques récentes ont démontré l'efficacité de la TEP avec ^{18}F DOPA dans la détection des zones hypersécrétantes permettant de distinguer un insulinome (accumulation focale de la ^{18}F DOPA) d'une hyperplasie diffuse des îlots bêta (accumulation diffuse de la ^{18}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

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Barthlen 2008 ⁶	Diagnostic des formes focale et diffuse	10 patients [1-46 mois] avec un hyperinsulinisme congénital	Performances diagnostiques par rapport à l'histologie	Forme focale : Se= 90% (9/10). L'histologie a révélé une forme intermédiaire atypique chez le 10 ^{ème} patient.
Hardy 2007 ⁷ (Etude prospective)	Diagnostic des formes focale et diffuse et localisation des lésions focales	50 patients [2 – 130 semaines] avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement	Performances diagnostiques par rapport à l'histologie	Pour les 2 formes : Se= 75% (18/24) Ex= 88% VPP= 100% (18/18) VPN= 81% Localisation de la forme focale Se= 100% (24/24)
Ribeiro 2007 ⁸	Diagnostic des formes focale et diffuse	49 patients [1 – 18 mois] avec un hyperinsulinisme congénital	Performances diagnostiques par rapport à l'histologie	Se=100% (focale dans 15 et diffuse dans 34)
Otonkoski 2006 ⁹ (Etude prospective)	Diagnostic des formes focale et diffuse	14 patients [1-13 mois] avec un hyperinsulinisme congénital	Performances diagnostiques par rapport à l'histologie	Forme focale : Se= 100% (5/5) Forme diffuse : Se=44% (4/9)

⁴ 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

⁵ 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

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

⁷ 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}F -fluorodopa PET scan. J Pediatr 2007; 150(2): 140-145.

⁸ 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}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

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
De Lonlay 2006 ¹⁰	Diagnostic des formes focale et diffuse	7 patients [1-14 mois] avec un hyperinsulinisme congénital	Performances diagnostiques par rapport à l'immunohistochimie	Se=100% (focale dans 4 et diffuse dans 3)
Wintering 2006 ¹¹	Diagnostic des formes focale et diffuse	28 patients [2 semaines-18 mois] avec un hyperinsulinisme congénital résistant au traitement	Performances diagnostiques par rapport à l'histologie	Se=100% (focale dans 14 et diffuse dans 14)

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

Phéochromocytomes et paragangliomes

La TEP avec ¹⁸F-DOPA a été explorée dans le diagnostic des phéochromocytomes et paragangliomes et ses performances ont été comparées avec celles de la [¹²³I]-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 ¹⁸F-DOPA peut détecter et localiser des lésions qui ne sont visualisées ni par la [¹²³I]-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

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Fiebrich 2009 ¹² (Etude prospective)	Détection des tumeurs	48 patients [5-79 ans] avec excès de catécholamine. Comparaison des performances de TEP ¹⁸ F-DOPA, TDM/IRM et ¹²³ I-MIBG par rapport à l'histologie.	Sensibilité par patient et par lésion des différentes méthodes	<u>Se par patient</u> : ¹⁸ F-DOPA : 90% (43/48) TDM/IRM : 67% (32/48) ¹²³ I-MIBG : 65% (31/48) <u>Se par lésion</u> : ¹⁸ F-DOPA : 73% (91/124) TDM/IRM : 44% (55/124) ¹²³ I-MIBG : 48% (59/124)
Helisch 2006 ¹³	Détection des tumeurs	25 patients avec suspicion de	Sensibilité globale des 2	Se :

⁹ 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 [¹⁸F]-DOPA positron emission tomography. Diabetes 2006; 55(1): 13-18

¹⁰ De Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro MJ, Boddaert 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

¹¹ 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

¹² Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, de Jong JR et al. ¹⁸F-DOPA PET is superior to conventional imaging with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, CT, and MRI in localizing tumors causing catecholamine excess. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94(10):3922-3930

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
		phéochromocytomes/paragangliomes. Comparaison des performances de TEP 18FDOPA et 123IMIBG par rapport à l'histologie.	méthodes	18FDOPA : 95% (41/43) 123IMIBG : 51% (22/43)
Hoegerle 2002 ¹⁴ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	17 patients [14-78 ans] avec suspicion de phéochromocytomes. Comparaison des performances de TEP 18FDOPA et 123IMIBG par rapport à l'IRM	Sensibilité et spécificité par lésion des 2 méthodes	Se : 18FDOPA : 100% (17/17) 123IMIBG : 71% (10/14) Sp : 18FDOPA : 100% (25/25) 123IMIBG : 100% (22/22)
Imani 2009 ¹⁵ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	25 patients [25-68 ans] avec suspicion ou récurrence de phéochromocytomes.	Performance de TEP ou TEP/TDM 18FDOPA	Se= 85% (11/13) Sp= 100% (6/6) Ex= 92% VPN= 86% VPP= 100%
Kauhanen 2009 ¹⁶ (Etude rétrospective)	Détection des tumeurs	16 patients avec suspicion de phéochromocytomes.	Sensibilité et spécificité de TEP 18FDOPA	Se=100% (16/16) Sp=100%
Mackenzie 2007 ¹⁷	Détection des tumeurs	4 patients avec suspicion de phéochromocytomes et 123IMIBG négative	Pas de critère de jugement (étude de cas)	TEP 18FDOPA a permis de localiser la tumeur primitive surrénalienne (3 patients) et extrasurrénalienne (1 patient)
Montravers 2008 ¹⁸	Détection des tumeurs	24 patients avec suspicion ou de récurrence phéochromocytomes.	Sensibilité et spécificité de TEP 18FDOPA	Se=91% (10/11) Sp=100% (14/14)

¹³ Helisch A, Fottner et al. Pre-therapeutic localisation of multifocal pheochromocytoma and paraganglioma: superiority of F18-DOPA PET vs. iodine-123-MIBG scintigraphy. SNM annual meeting 2006; N°228

¹⁴ Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. Pheochromocytomas: detection with ¹⁸F DOPA whole-body PET - Initial results. Radiology 2002; 222(2): 507-512

¹⁵ Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, Dumont RA, Lai CK, Czernin JG, Yeh MW. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. J Nucl Med 2009; 50:513-519

¹⁶ Kauhanen S, Seppänen M, Ovaska J, Minn H, Bergman J, Korsoff P, Salmela P, Saltevo J, Sane T, Välimäki M, Nuutila P. The clinical value of (18F)fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 2009; 16: 255-265

¹⁷ Mackenzie IS, Gurnell M, Balan KK, Simpson H, Chatterjee K, Brown MJ. The use of 18-fluoro-dihydroxyphenylalanine and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in the assessment of metaiodobenzylguanidine-negative phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 2007; 157:533-537

¹⁸ Montravers F, Kerrou K, Huchet V, Nataf V, Talbot JN. Evaluation of the impact of FDOPA-PET on the management of patients referred for pheochromocytoma. J Nucl Med 2008 49 (suppl.1):365P

Tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase

Les performances diagnostiques de la TEP avec ^{18}F FDOPA ont été évaluées dans la détection des tumeurs glomiques chez des patients porteurs d'une mutation du gène codant pour la sous-unité D de la succinate déshydrogénase mitochondriale (SDHD). La TEP avec ^{18}F FDOPA permet de détecter plus de lésions que l'IRM et la [^{123}I]-MIBG (cf. tableau 4).

Tableau 4: Données issues de la littérature dans le diagnostic et la localisation de tumeurs glomiques

- Référence de l'étude	- Objectifs	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Hoegerle 2003 ¹⁹ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	10 patients [24-68 ans] portant des mutations SDHD	Lecture centralisée des images et corrélation avec l'IRM	TEP ^{18}F FDOPA a détecté 15 lésions : 11 confirmées par l'IRM, 3 corrélées et 1 non corrélée
Paul 2008 ²⁰	Détection des tumeurs	10 patients avec suspicion de tumeurs glomiques	Performance de TEP/TDM ^{18}F FDOPA corps entier	Se= 90% (9/10)

Se : Sensibilité

Tumeurs cérébrales primitives

La TEP avec ^{18}F FDOPA a été comparée à la TEP avec ^{18}F FDG ou [^{11}C]-méthionine dans la détection des récurrences de tumeurs cérébrales (cf. tableau 5).

¹⁹ Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, Neumann HPH. ^{18}F -DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(5): 689-694

²⁰ Paul T, Schneider K, Bihl H. ^{18}F -DOPA PET/CT for evaluation of patients with suspected glomus tumor. Onkologie 2008; 31(Suppl1): 140

Tableau 5: Données issues de la littérature dans la détection des tumeurs cérébrales primitives

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats d'efficacité
Becherer 2003 ²¹ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	20 patients [18-79 ans] avec des tumeurs cérébrales. Comparaison des performances de TEP 18FDOPA et PET Cmethionine	Sensibilité des 2 méthodes	Se : TEP 18FDOPA : 100% TEP C-méthionine : 100%
Chen 2006 ²² (Etude prospective)	Détection des tumeurs	81 patients avec des tumeurs cérébrales primitives ou récurrentes. Comparaison des performances de TEP 18FDOPA et de TEP 18FDG (chez 30 patients)	Performances des 2 méthodes	Se : TEP 18FDOPA : 96% TEP 18FDG : 61% Sp : TEP 18FDOPA : 43% TEP 18FDG : 43% Avec seuils optimaux pour FDOPA Se= 98%; Sp=86%; VPP=95%; VPN=95%
Ledezma 2009 ²³	Détection des tumeurs	91 patients avec des tumeurs cérébrales primitives ou récurrentes. Comparaison des performances de TEP 18FDOPA et de l'IRM	Sensibilité	TEP FDOPA positif dans 90% (9/10) des tumeurs non opérées et 100% (11/11) des tumeurs récurrentes. Concordance entre TEP 18FDOPA et IRM dans 90% (49/54) des patients avec un suivi suffisant.
Payer 2008 ²⁴	Distinction entre récurrence et nécrose. Référence=histologie ou suivi clinique et IRM	25 patients avec des tumeurs cérébrales récurrentes ou des nécroses.	Accumulation de FDOPA dans la tumeur	TEP 18FDOPA a permis de différencier de manière statistiquement significative les récurrences de haut grade (n=17) des nécroses (n=7)

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité

Cancer médullaire de la thyroïde

Des études prospectives ont comparé les performances de la TEP avec ¹⁸F-DOPA à d'autres techniques d'imagerie dans la détection des tumeurs primaires et métastatiques (Voir tableau 6).

²¹ 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 [¹⁸F]fluorodopa and [¹¹C]methionine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(11): 1561-1567

²² Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, Satyamurthy N, Schiepers C, Cloughesy T. ¹⁸F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ¹⁸F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. J Nucl Med 2006; 47(6): 904-911

²³ Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, Pope W. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. Eur J Radiol 2009; 71 :242-248

²⁴ Payer F, Wurm W, Zechner B, Fazekas F. Usefulness of F-DOPA Pet in the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. Neuro-oncology 2008; 10:1101

Tableau 6: Données issues de la littérature dans la détection du cancer médullaire de la thyroïde

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés - Posologies - Durée de traitement - Effectifs par groupe (randomisés et analysés)	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	- Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)
Beheshti 2009 ²⁵ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	Bilan préopératoire (n=7) et postopératoire (n=19). Comparaison des performances de TEP/TDM FDOPA et TEP/TDM FDG.	Sensibilité des 2 méthodes	<u>Se par patient</u> TEP/TDM FDOPA : 81% (21/26) TEP/TDM FDG : 58% (15/26) p=0.07 <u>Se par lésion</u> TEP/TDM FDOPA : 94% TEP/TDM FDG : 62% p<0.001
Hoegerle 2001 ²⁶ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	11 patients avec CMT et calcitonine élevée. Comparaison des performances de TEP FDOPA, TEP FDG, SRS et TDM/IRM.	Sensibilité et spécificité des différentes méthodes	<u>Analyse par lésion</u> <u>Se</u> : TEP FDOPA : 63% (17/27) TEP FDG : 44% (12/27) SRS : 52% (14/27) TDM/IRM : 81% (22/27) <u>Sp</u> : TEP FDOPA : 95% TEP FDG : 100% SRS : 100% TDM/IRM : 67%
Koopmans 2008 ²⁷ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	21 patients avec CMT résiduel ou récurrent. Comparaison des performances de TEP FDOPA, TEP FDG, DMSA-V et TDM/IRM.	Sensibilité des différentes méthodes	<u>Analyse par patient</u> <u>Se</u> : TEP FDOPA : 62% (13/15) DMSA-V : 26% TEP FDG : 22% <u>Analyse par lésion</u> <u>Se</u> : TEP FDOPA : 71% (95/134) TDM/IRM : 64% DMSA-V : 19% TEP FDG : 30%

²⁵ Beheshti M, Pöcher S, Vali R, Waldenberger P, Broinger G, Nader M, Kohlfürst S, Pirich C, Dralle H, Langsteger W. The value of (18)F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with (18)F-FDG PET-CT. Eur Radiol 2009 (epub: 21 1 2009), ISSN: 0938-7994

²⁶ Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. Eur J Nucl Med 2001b; 28(1): 64-71

- Référence de l'étude	- Objectifs - Méthodologie	- Traitements comparés - Posologies - Durée de traitement - Effectifs par groupe (randomisés et analysés)	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	- Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)
Montravers 2007 ²⁸	Mesure de l'impact sur la prise en charge du patient	19 patients avec CMT	Impact sur la prise en charge à l'aide d'un questionnaire rempli par le médecin référent	L'impact de TEP FDOPA sur la prise en charge du patient était de 26% (5/19) dont 16% (3/19) de décision pertinente.

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité SRS : Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
CMT : Cancer médullaire de la thyroïde

²⁷ Koopmans KP, de Groot JWB, Plukke JTM, de Vries EGE, Kema IP, Sluiter WJ, Jager PL, Links TP. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. J Nucl Med 2008; 49:524-531

²⁸ Montravers F, Kerrou K, Huchet V, Nataf V, Grahek D, Bizien V, Balogova S, Talbot J-N. Evaluation of the impact of FDOPA-PET on the management of patients referred during follow-up of medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34, S192

Tumeurs endocrines digestives

Les tumeurs endocrines digestives regroupent une grande variété de tumeurs développées aux dépens des différents types de cellules endocrines du tube digestif (tableau 7).

Tableau 7 : Données issues de la littérature dans la détection des tumeurs endocrines digestives

- Référence de l'étude	- Objectifs	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Ambrosini 2007 ²⁹ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	13 patients [44-80 ans] suspectés de tumeurs digestives et négatifs à l'imagerie morphologique et SRS	détection des tumeurs	TEP/TDM FDOPA a détecté la tumeur primitive chez les 13 patients et a détecté 11 métastases. Impact de FDOPA dans la prise en charge du patient=84% (11/13)
Becherer 2004 ³⁰ (Etude prospective)	Détection des métastases	23 patients [42-81 ans] avec tumeurs digestives métastatiques. Comparaison des performances de TEP FDOPA et de SRS par rapport à la TDM	Sensibilité et spécificité par type de métastases	Métastases osseuses : <u>Se</u> : TEP FDOPA : 100% (12/12) SRS : 50% (6/12) <u>Sp</u> : TEP FDOPA : 91% (10/11) SRS : 100% (11/11) Métastases pulmonaires : <u>Se</u> : TEP FDOPA : 20% (1/5) SRS : 0% <u>Sp</u> : TEP FDOPA : 94% (17/18) SRS : 94% (17/18) Métastases hépatiques : <u>Se</u> : TEP FDOPA : 81% (13/16) SRS : 75% (12/16) <u>Sp</u> : TEP FDOPA : 86% (6/7) SRS : 100% (7/7)
Hoegerle 2001 ³¹ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	17 patients avec des tumeurs digestives confirmées. Comparaison des performances de TEP FDOPA, TEP FDG, SRS et TDM/IRM	Sensibilité et spécificité des 4 méthodes	<u>Se</u> TEP FDOPA : 65% (60/92) TEP FDG : 29% (27/92) SRS : 57% (52/92) TDM/IRM : 73% (67/92) <u>Sp</u> : TEP FDOPA : 96% (25/26) TEP FDG : 100% (24/24) SRS : 96% (23/24) TDM/IRM : 92% (24/26) Impact de FDOPA dans la prise en charge du patient =31% (5/16)

²⁹ Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D, Campana D, Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Montini G, Al-Nahhas A, Franchi R, Fanti S. Role of ¹⁸F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with ¹¹¹In-pentetreotide negative GEP tumours. Nucl Med Commun 2007; 28(6): 473-477

³⁰ Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, Kurtaran A, Dudczak R, Kletter K. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with ¹⁸F-FDOPA PET. J Nucl Med 2004; 45(7): 1161-1167

- Référence de l'étude	- Objectifs	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Koopmans 2006 ³² (Etude prospective)	Détection des tumeurs (carcinoïdes et métastatiques)	53 patients [35-77 ans] avec des tumeurs carcinoïdes métastatiques. Comparaison des performances de TEP FDOPA, SRS et TDM.	Sensibilité des 3 méthodes	<u>Se par patient</u> TEP FDOPA : 100% (53/53) SRS : 92% (49/53) TDM: 87% (46/53) Combinaison SRS/TDM: 96% (51/53) p=0.45 pour TEP FDOPA vs. SRS/TDM combinés <u>Se par lésion</u> TEP FDOPA : 96% SRS : 46 % TDM: 54% Combinaison SRS/TDM: 65% P<0.0001 pour TEP FDOPA vs. SRS/TDM combinés
Koopmans 2008 ³³ (Etude prospective)	Détection des tumeurs	24 patients avec des tumeurs carcinoïdes. Comparaison des performances de TEP FDOPA, TEP C5HTP, SRS et TDM.	Sensibilité des différentes méthodes	<u>Se par patient</u> TEP FDOPA : 96% (23/24) TEP C5HTP : 100% (24/24) SRS : 86% (18/21) TDM: 96% (23/24) <u>Se par lésion</u> TEP FDOPA : 87% TEP C5HTP : 78% SRS : 49% TDM: 63% P<0.001 pour TEP FDOPA vs. SRS
Montravers 2006 ³⁴	Détection des tumeurs	30 patients avec des tumeurs digestives bien différenciées. Comparaison des performances de TEP FDOPA, et de la SRS.	Sensibilité et exactitude des 2 méthodes	<u>Tumeurs carcinoïdes</u> <u>Se</u> : TEP FDOPA : 93% (14/15) SRS : 81% (13/16) <u>Ex</u> : TEP FDOPA : 89% SRS : 79% <u>Tumeurs non carcinoïdes</u> <u>Se</u> : TEP FDOPA : 25% (3/12) SRS : 75% (9/12) <u>Ex</u> : TEP FDOPA : 36% SRS : 71%

³¹ Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E. Whole-body ¹⁸F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. Radiology 2001a; 220(2): 373-380

³² Koopmans KP, de Vries EGE, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers ANA, Jager PL. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. Lancet Oncol 2006; 7(9): 728-734

³³ Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, Brouwers AH, Jager PL, de Vries EGE. 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; 26:1489-1495

- Référence de l'étude	- Objectifs	- Traitements comparés	Critère de jugement	- Résultats
Montravers 2009 ³⁵	Mesure de l'impact sur la prise en charge du patient	Patients avec des tumeurs digestives carcinoïdes, non carcinoïdes ou occultes		Impact de FDOPA : Tumeurs carcinoïdes : 50% (11/22) Tumeurs non carcinoïdes : 13% (3/22) Tumeurs occultes : 16% (4/25)

3.1. Tolérance

Le RCP du produit stipule :

« Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé à ce jour. Des douleurs lors de l'injection, qui se sont dissipées en quelques minutes sans mesure corrective, ont été signalées. Il a été rapporté dans la littérature un cas de crise carcinoïde en relation avec une injection trop rapide. Etant donné la faible quantité de substance active injectée, le principal risque est celui associé aux radiations. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Pour la plupart des examens de médecine nucléaire où la dose de radiations (dose efficace) est inférieure à 20 mSv, la probabilité de survenue de tels effets est faible ».

³⁴ Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzniewski 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(9): 1455-1462

³⁵ Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruzniewski P, Rougier P, Duron F, Talbot J-N Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1295-1301

3.2. Conclusion

La TEP à la FDOPA est utilisée depuis de nombreuses années. Cependant, aucune étude clinique de phase III n'a été réalisée avec cette spécialité. L'AMM repose sur des données bibliographiques abondantes. Les études présentées (principalement des séries de cas) portent sur des effectifs limités et sont de faible niveau méthodologique. Cependant, l'apport diagnostique de la TEP à la FDOPA apparaît, selon les experts, particulièrement intéressant 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 récives des tumeurs cérébrales primitives et notamment des gliomes de bas grade ;
- Détection des récives des tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif .

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

DOPACIS est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.

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). Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans toutes ses indications.

Il s'agit d'un examen de première ou de deuxième intention selon les indications.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

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, avec un développement récent en oncologie. Sa place, par rapport à ses alternatives tant médicamenteuses que non médicamenteuses, varie selon les pathologies recherchées.

Dans son indication en neurologie, la recommandation allemande NEURO-PET³⁶ souligne l'intérêt de la TEP à la FDOPA dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson au sein des syndromes extrapyramidaux.

Dans ses indications en oncologie, la TEP à la FDOPA permet principalement de localiser et d'établir un bilan d'extension de certaines tumeurs primitives occultes qui n'avait pas été mise en évidence lors des examens conventionnels d'imagerie. Les pathologies concernées sont pour la plupart rares. Le bénéfice apporté par cette spécialité peut s'avérer important dans certaines indications en oncologie ;

- détection et localisation d'un insulinome chez l'enfant et le nourrisson,
- détection de récurrence de tumeurs cérébrales (gliomes de bas grade notamment),
- détection de récurrence occulte de tumeur carcinoïde, avec un impact possible sur la prise de décision chirurgicale.

DOPACIS étant une solution injectable prête à l'emploi permet d'optimiser la radioprotection du personnel en réduisant l'irradiation du technicien à chaque préparation, de réduire les effets indésirables liés à l'exposition aux radiations ionisantes, de réduire les risques d'erreur de manipulation.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

³⁶ Wolf Dieter Heiss NEURO-PET. NEUROPET in neuroscience and Clinical Neurology 2004