

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016

fluoroéthyl-L thyrosine (^{18}F)**IASOGLIO 2 GBq/ml, solution injectable**

B/1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 105 1 7)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 550 105 2 4)

Laboratoire IASON

Code ATC	V09IX10 (autre produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection de tumeur)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IASOGLIO est destiné à la tomographie par émission de positons. La TEP après injection de IASOGLIO est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation en acides aminés est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées : Gliomes : - Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome, - Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome, - Classification par grade d'un gliome, - Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie, - Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu de : - l'apport diagnostique de la TEP à la FET qui apparaît intéressant dans certaines indications telles la caractérisation de lésions cérébrales, le guidage de biopsie et la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome, - malgré la faiblesse méthodologique des études présentées, - en l'absence de toute démonstration de supériorité aux comparateurs les plus pertinents, à savoir l'IRM cérébrale ou l'imagerie par TEP à la FDOPA, IASOGLIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la stratégie diagnostique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La TEP à la FET permet d'obtenir des informations diagnostiques complémentaires pour caractériser des lésions cérébrales évoquant un gliome à l'IRM, que ce soit au stade du diagnostic initial ou lors du suivi, lors de potentielles récurrences. Lorsqu'il existe une forte suspicion de gliome et une contre-indication à l'intervention chirurgicale d'emblée, la TEP à la FET peut alors être utile pour déterminer les parties de la tumeur les plus métaboliquement actives et ainsi augmenter le taux de biopsies contributives.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23/12/2015 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Listes I Médicament réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	V V09 V09I V09IX V09IX10	Divers Radiopharmaceutiques à usage diagnostique Détection de tumeur Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection d'une tumeur fluoroéthyl-L tyrosine (¹⁸ F)

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité IASOGLIO 2 GBq/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La fluoroéthyl-L tyrosine (FET), principe actif de IASOGLIO, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au fluor-18 et destiné à l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP). La fluoroéthyl-L tyrosine est un analogue de l'acide aminé non-essentielle tyrosine. La tyrosine est un précurseur de la synthèse des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine et DOPA).

Certaines tumeurs développent une augmentation de la consommation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine (DOPA). En tant que précurseur de la DOPA, la FET est fixée activement dans les cellules tumorales via le système de transport des acides aminés L mais elle n'est ni incorporée dans les protéines ni rapidement dégradée, ce qui induit une concentration élevée du radiopharmaceutique dans les cellules tumorales.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

IASOGLIO est destiné à la tomographie par émission de positons.

La TEP après injection de IASOGLIO est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation en acides aminés est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

Gliomes :

- Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Classification par grade d'un gliome,
- Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie,
- Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome. »

04 POSOLOGIE

« Chez l'adulte et le sujet âgé

L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 180 à 250 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée, TEP ou TEP hybride (TEP-TDM, TEP-IRM) et le mode d'acquisition des images). Cette activité doit être administrée par injection intraveineuse directe.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez ces patients, une attention particulière doit être portée à l'activité administrée car une augmentation de l'exposition aux radiations est possible.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être précédée d'une étude soigneuse des avantages et des risques. 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) en appliquant à l'activité de base (pour le calcul) un facteur multiplicatif établi en fonction de la masse corporelle et reporté dans le tableau ci-dessous :

$$\text{Activité administrée [MBq]} = \text{Activité de Base} \times \text{Facteur Multiplicatif}$$

L'activité de base est de 26 MBq en imagerie bidimensionnelle, et de 14 MBq en imagerie tridimensionnelle (recommandée chez l'enfant et l'adolescent). »

Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif	Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif	Masse corporelle [kg]	Facteur multiplicatif
3	1,00	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les gliomes (ou tumeurs gliales) sont un ensemble de tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, issues du tissu de soutien neuronal ou glie. L'incidence des gliomes est rare (environ 5 à 8 cas pour 100 000 habitant) et leur pronostic très variable, lié à plusieurs facteurs, tels que la localisation, la taille et le degré d'extension.

L'examen de référence pour le diagnostic du gliome est l'IRM cérébrale, avec injection de produit de contraste à base de gadolinium (Gd).

Les radiopharmaceutiques d'imagerie TEP, le fludésoxyglucose (^{18}F -FDG) et la fluorodopa (^{18}F -FDOPA), disposent d'une AMM dans certaines situations cliniques. Le FDG possède une indication pour la détection, en cas de suspicion raisonnable de récurrence, de gliomes de grades de malignité élevés (grades III ou IV de la classification OMS). En revanche, la performance du FDG

dans les gliomes de bas grade est limité à la fois par l'importante fixation physiologique du FDG dans le cortex cérébrale et par la faible activité glycolytique de ce type de tumeurs.

La FDOPA est un autre analogue d'acide aminé (la DOPA), également précurseur de la synthèse des catécholamines. Elle possède une indication dans la détection des récidives ou de la maladie résiduelle des tumeurs cérébrales primitives. Elle n'a pas d'indication dans les autres situations cliniques des gliomes (tel que la caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome, le guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome, la classification par grade d'un gliome ou la définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie).

La Société Française de Radiologie (SFR) et la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) ont publié un "guide de bon usage des examens radiologiques"¹. Dans ces recommandations, la place de l'IRM cérébrale dans le diagnostic des tumeurs cérébrales est de niveau de preuve de grade A (preuve scientifique établie) et celle de la TEP au FDG (tumeur de haut grade) ou de la TEP avec un acide aminé ou analogue (tumeur de haut ou bas grade) est de niveau de preuve B (présomption scientifique).

Le groupe de travail RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) en collaboration avec l'Association Européenne de Neuro-Oncologie a publié de nouvelles recommandations² en 2016 concernant l'usage de l'imagerie TEP dans le gliome. Ces recommandations confirment l'intérêt de l'imagerie par TEP dans le diagnostic et le suivi du gliome en soulignant la supériorité des radiopharmaceutiques dérivés des acides aminés (FDOPA, FET, ¹¹C-méthylmethionine) par rapport au FDG.

Tableau 1: classification OMS des tumeurs gliales

Grade I	Astrocytome pilocytique curable par chirurgie
Grade II	Oligoastrocytomes deux types de cellules : astrocytes et oligodendrogliales
	Oligodendrogliomes,
	Astrocytomes diffus
Grade III	Oligodendrogliomes anaplasiques
	Oligoastrocytomes anaplasiques
	Astrocytomes anaplasiques
Grade IV	Glioblastome multiforme

Le besoin diagnostique est donc partiellement couvert.

¹ <http://gbu.radiologie.fr/>

² Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. Neuro Oncol, 2016 ; pii: now058

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Fluorodopa (¹⁸F)

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IASOdopa <i>Iason</i>	(1)	09/05/2007	Important	III (modérée)	Oui
DOPACIS <i>CIS Bio International</i>	(1)	16/06/2010	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA	Oui
DOPAVIEW <i>Advanced Accelerator Applications</i>	(1)	06/04/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA	Oui

(1) : Détection des récidives ou de la maladie résiduelle des tumeurs cérébrales (gliomes de bas grade notamment).

6.1.2 Fludésoxyglucose (¹⁸F)

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FLUCIS <i>Cis Bio International</i>	(1)	07/07/1999	Important	ASMR I (importante)	Oui
FLUDESOXYGLUCOSE (¹⁸ F)-IBA <i>IBA Pharma</i>	(1)	16/07/2003	Important	ASMR V Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à FLUCIS	Oui
GLUCOTEP <i>Cyclopharma</i>	(1)	16/07/2003	Important	ASMR V Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à FLUCIS	Oui
GLUSCAN (¹⁸ F) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	(1)	07/09/2005	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de 18F-fludésoxyglucose	Oui
METATRACE FDG <i>Petnet Solutions</i>	(1)	06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de 18F-fludésoxyglucose	Oui

(1) : Indiqué comme examen d'imagerie diagnostique permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. Notamment :

- Détection en cas de suspicion raisonnable de récidives :
 - Gliome de grade de malignité élevé (III ou IV).

06.2 Autres technologies de santé

L'IRM cérébrale est une alternative à la TEP pour la détection des gliomes.

► Conclusion

L'IRM cérébrale et l'imagerie par TEP à la FDOPA sont les comparateurs les plus pertinents pour :

- la caractérisation de lésions cérébrales,
- le guidage de biopsie,
- la classification par grade d'un gliome,
- la définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie,
- la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome.

L'imagerie TEP au FDG représente un comparateur pertinent dans la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome de haut grade. Son intérêt étant limité par l'importance de la fixation physiologique cérébrale du radiotracer ainsi que par la faible activité glycolytique des tumeurs gliales.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni repose sur un usage bien établi pendant 10 ans, documenté par une revue de la littérature. Aucune étude clinique de phase III n'a été conduite avec cette spécialité.

08.1 Efficacité

8.1.1 Caractérisation des lésions cérébrales évoquant un gliome

► Etudes fournies par le laboratoire

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de la TEP à la FET à l'IRM dans la caractérisation primaire de lésions cérébrales évoquant un gliome.

Les études utilisant des comparateurs non pertinents (tel que ¹²³I-IMT, FDG, FLT ou l'IRM de perfusion), les études incluant des cas de récurrences et les études non comparatives n'ont pas été retenus dans notre évaluation (Cf. annexe 1).

L'étude de Pauleit et al.³ (n=28), dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de l'ajout de la TEP à la FET à l'IRM chez des patients avec suspicion de gliome. Le diagnostic était confirmé par analyse anatomopathologique (52 biopsies réalisées, 26 gliomes).

L'ajout de la TEP à la FET à l'IRM n'a pas augmenté la sensibilité (Se) de la détection de gliomes, 93 % versus 96 %. En revanche, la spécificité (Sp) de la détection a été augmentée, 94 % versus 53 %. L'analyse de la courbe ROC (*Receiving Operating Characteristics*), qui permet de

³ Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*, 2005; 128: 678-87.

représenter la capacité d'un test de discriminer entre les malades et les non-malades, est statistiquement en faveur de l'ajout de la TEP à la FET à l'IRM (Aire sous la courbe $Az=0,98$ versus $Az=0,80$, $p<0,001$).

L'étude de Floeth et al.⁴ (n=50), dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de la TEP à la FET par rapport à l'IRM avec injection de Gd et la spectroscopie par résonance magnétique, chez des patients avec suspicion de gliome à l'IRM. Le diagnostic était confirmé par analyse anatomopathologique. La spectroscopie par résonance magnétique n'étant pas un comparateur pertinent, les résultats ne seront pas présentés. La TEP à la FET donne de meilleurs résultats que l'IRM au Gd pour la distinction entre les lésions cancéreuses de non-cancéreuses (Se = 88% versus 44% et Sp = 88% versus 69%). L'analyse par régression logistique montre que la positivité de la TEP à la FET est significativement prédictive du gliome ($p=0,017$).

L'étude de Floeth et al.⁵ (n=30), dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de la TEP à la FET à l'IRM avec injection de Gd et la fluorescence per-opératoire à l'acide 5-aminolévulinique chez des patients avec suspicion de gliome de grades OMS II ou III à l'IRM. Le diagnostic était confirmé par analyse anatomopathologique (n=38). La fluorescence per-opératoire à l'acide 5-aminolévulinique n'étant pas un comparateur pertinent, les résultats ne seront pas présentés. Chez les patients atteints d'un gliome de haut grade (grade III ou IV de la classification OMS) (n=21), la TEP à la FET était positive dans 86% des cas versus 57% des cas pour l'IRM avec injection de Gd.

Chez les patients atteints d'un gliome de bas grade (grade I ou II de la classification OMS) (n=17), la TEP à la FET était positive dans 41% des cas versus 6% des cas pour l'IRM avec injection de Gd.

► Autre étude analysée

Une recherche PubMed a permis d'identifier une publication comparant le ^{18}F -FET à la ^{18}F -FDOPA.

L'étude de Lapa et al.⁶ (n=27), dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de la TEP à la FET versus la TEP à la FDOPA chez des patients avec suspicion (n=5) de gliome de haut grade. En raison du faible effectif, cette étude ne sera pas décrite.

En conclusion, l'ajout de la TEP à la FET en complément de l'imagerie IRM serait susceptible d'avoir un intérêt pour améliorer la spécificité du diagnostic.

8.1.2 Guidage de biopsie en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome

Un des intérêts de l'imagerie par TEP est sa capacité à mettre en évidence la partie d'une tumeur la plus métaboliquement active, ce qui dans le gliome est généralement associé à un grade plus élevé. Or, le grade de la tumeur influe directement sur la stratégie thérapeutique.

L'évaluation de la fixation du traceur s'apprécie par le *Standardized Uptake Value* (SUV) et le *tumor-to-brain ratio* (TBR). Le SUV représente la répartition du traceur dans le corps du patient. Une valeur de 1 représente une répartition homogène. Plus la valeur du SUV est élevée, plus la fixation du traceur est importante dans la zone considérée par rapport au reste

⁴ Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. J Neurosurg, 2005; 102: 318-27.

⁵ Floeth FW, Sabel M, Ewelt C, Stummer W et al. Comparison of (18)F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011; 38: 731-41.

⁶ Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S et al. Comparison of the Amino Acid Tracers 18F-FET and 18F-DOPA in High-Grade Glioma Patients. J Nucl Med, 2014; 55:1611-6.

du corps. Le TBR représente le ratio du SUV de la tumeur sur le SUV d'une zone saine du cerveau. Il est plus spécifique que le SUV car la valeur est standardisée sur la moyenne de fixation du traceur dans le cerveau.

L'étude de Paulet et al.⁷ (n=28), déjà présentée au chapitre précédent, dont l'objectif était de comparer le TBR de gliomes (n=26) versus le TBR du tissu péri-tumoral (n=26). Le TBR des gliomes est significativement supérieur, $2,6 \pm 0,9$ versus $1,2 \pm 0,4$, $p < 0,001$.

L'étude de Floeth et al.⁸ (n=50), déjà présentée au chapitre précédent, dont l'objectif était de comparer le TBR de gliomes (n=34) versus le TBR de lésions non-néoplasiques (n=16). Le TBR des gliomes est significativement supérieur, $2,4 \pm 0,9$ versus $1,2 \pm 0,4$, $p < 0,001$.

L'étude de Plotkin et al.⁹ (n=15), dont l'objectif était de comparer la TEP à la FET versus la TEP au FDG chez des patients suspect ou en récurrence de gliome. La TEP au FDG n'ayant pas été retenue comme indicateur pertinent dans cette indication, l'étude ne sera pas présentée.

L'étude de Rahm et al.¹⁰, dont l'objectif était de comparer la répartition du traceur FET au coefficient de diffusion en IRM de diffusion. Les résultats n'apportant pas d'information concernant l'intérêt de la TEP à la FET pour le guidage de biopsie, ils n'ont pas été retenus.

En conclusion, la fixation de la FET dans le tissu tumoral gliomateux est significativement plus importante que dans le tissu sain.

8.1.3 Classification par grade d'un gliome

La réalisation d'une technique d'imagerie définissant le grade d'un gliome permet une évaluation non-invasive qui peut aider à l'optimisation du choix thérapeutique.

Le grade d'une tumeur gliale s'évalue en imagerie TEP par l'importance et la cinétique de fixation tumorale du radiotraceur. L'importance de fixation s'apprécie par le SUV et le TBR. L'évaluation de la vitesse de fixation se réalise par l'acquisition d'images « en dynamique » qui consiste à réaliser une série d'images rapides immédiatement après l'injection.

L'étude de Weckesser et al.¹¹ (n=44), avait pour objectif de comparer la cinétique de fixation de la FET chez des patients avec suspicion de gliome. Les résultats étaient confirmés par anatomopathologie. La fixation de la FET était significativement plus faible sur la 1^{ère} image (0-10 min après injection) pour les patients atteints de gliomes de bas grade (OMS I-II) (n=5) que pour ceux atteints de gliomes de haut grade (OMS III-IV) (n=17), $TBR = 2,0 \pm 1,3$ versus $3,2 \pm 1,9$, $p < 0,05$. Cependant, la différence de TBR étant faible et l'intervalle de confiance important, il n'était pas possible en pratique de fixer une valeur seuil de TBR séparant efficacement les gliomes de bas et haut grade.

⁷ Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*, 2005; 128: 678-87.

⁸ Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*, 2005; 102: 318-27.

⁹ Plotkin, M, Blechschmidt C, Auf G, Nyuyki F et al. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol*, 2010; 20: 2496-502.

¹⁰ Rahm V, Boxheimer L, Bruehlmeier M, Berberat J et al. Focal changes in diffusivity on apparent diffusion coefficient MR imaging and amino acid uptake on PET do not colocalize in nonenhancing low-grade gliomas. *J Nucl Med*, 2014; 55: 546-50.

¹¹ Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005; 32: 422-9.

L'étude de Floeth et al.¹² (n=50), déjà présenté au chapitre précédent, avait pour objectif de comparer le TBR de gliomes (n=34) versus celui de lésions non-néoplasiques (n=16). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative de fixation entre les tumeurs gliales de bas et haut grade.

L'étude de Popperl et al.¹³ (n=54) avait pour objectif de comparer la cinétique de fixation de la FET chez des patients avec suspicion de gliome. Lors de l'étude des images statiques, la fixation de la FET a été significativement différente entre les patients atteints de gliomes de haut (n=34) et bas grade (n=20) (p=0,001). Cependant, les valeurs étaient trop dispersées pour autoriser la fixation d'un seuil permettant d'évaluer le grade tumoral de chaque patient. A l'inverse, l'évaluation dynamique de la fixation de la FET permet de différencier les patients atteints de gliomes de bas et haut grade avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 %.

L'étude de Kunz et al.¹⁴ (n=55) avait pour objectif d'évaluer la capacité de la TEP à la FET à différencier le grade de gliomes chez des patients avec suspicion de gliome de grade OMS II. Les résultats étaient confirmés par anatomopathologie. L'analyse de la cinétique de fixation de la FET a permis de différencier les gliomes de grade OMS II (n=31) des gliomes de grade OMS III-IV (n=23) avec une sensibilité de 96 %, une spécificité de 94 % et une valeur prédictive positive de 92 %.

L'étude de Hutterer et al.¹⁵, étude rétrospective de 393 patients avait pour objectif d'évaluer la capacité de la TEP à la FET à différencier correctement le grade des gliomes chez des patients atteints de tumeur cérébrale ou d'autres pathologies cérébrales non néoplasiques. Une différence significative du TBR a été observé entre les patients atteints de gliomes de bas grade et de haut grade (p>0,001). En revanche, il n'y a pas eu de différence de TBR entre les tumeurs gliales ou non gliales et ceci peu importe le grade.

L'étude de Kratochwil et al.¹⁶ (n=16) avait pour objectif de comparer les performances de la TEP à la FET et de la TEP à la FDOPA chez des patients atteints de gliome de bas grade (n=8) et de haut grade (n=8). Il n'y a pas eu de différence de cinétique de fixation statistiquement significative entre les gliomes de bas et haut grade entre la FET et la FDOPA.

Les résultats concernant l'intérêt de la TEP à la FET pour la classification par grade des gliomes sont hétérogènes. Les gliomes de hauts grades semblent fixer plus intensément et plus rapidement la FET que les gliomes de bas grades. Cependant il existe une grande hétérogénéité de fixation du radiotraceur selon les tumeurs, ce qui empêche la définition d'une valeur seuil. L'étude comparant la FDOPA à la FET, ne peut permettre de conclure, en raison de ses faibles effectifs et de l'absence d'analyse statistique.

¹² Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. J Neurosurg, 2005; 102: 318-27.

¹³ Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007; 34: 1933-42.

¹⁴ Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. Neuro Oncol, 2011; 13: 307-16.

¹⁵ Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL et al. [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. Neuro Oncol, 2013; 15: 341-51.

¹⁶ Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A et al. Intra-individual comparison of (18)F-FET and (18)F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. Neuro Oncol, 2014; 16: 434-40.

8.1.4 Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie

Après la résection tumorale, la prise en charge thérapeutique du gliome peut faire appel à la radiothérapie. La délinéation correcte de la tumeur résiduelle et donc du champ d'irradiation améliore l'efficacité du traitement et en limite les effets indésirables. Or la délinéation correcte de la tumeur avec l'IRM peut être difficile à cause de l'inflammation consécutive à la chirurgie. L'utilisation de la TEP à la FET pour définir les zones métaboliquement actives pourrait permettre d'améliorer l'exactitude de cette délinéation.

L'étude de Weber et al.¹⁷ (n=19) avait pour objectif de comparer les volumes tumoraux en IRM et en TEP à la FET chez des patients présentant une maladie résiduelle après chirurgie pour glioblastome. Les volumes tumoraux mesurés par l'IRM ou la TEP à la FET n'étaient pas significativement différents (p=0,9). Le volume total (PET + IRM) est supérieur à chacun des volumes pris séparément, sans que cela n'ait de traduction clinique ou de conséquence sur les décisions thérapeutiques.

L'étude de Niyazi et al.¹⁸ (n=17) avait pour objectif de comparer de façon rétrospective les volumes tumoraux en IRM et en TEP à la FET chez des patients présentant un glioblastome. Les volumes mesurés en TEP à la FET ont été significativement plus grands que ceux mesurés en IRM (43,9 cm³ versus 34,1 cm³, p=0,028). D'autre part, la comparaison des structures géométriques et localisations montre que celle-ci sont significativement différentes (p<0,001).

L'étude de Rieken et al.¹⁹ (n=41) avait pour objectif de comparer les volumes tumoraux en IRM et en TEP à la FET chez des patients atteints de gliome. L'intégration du volume mesuré en TEP à la FET à celui mesuré en IRM n'a pas conduit à une augmentation significative du volume tumorale (36,48 cm³ versus 61,96 cm³, p=0,1). Cependant, l'analyse de l'indice de conformité montre que les volumes mesurés par les 2 méthodes sont différents en forme et localisation (p<0,001).

L'étude de Munck af Rosenschold et al.²⁰ (n=54) avait pour objectif de comparer les volumes tumoraux en IRM et en TEP à la FET chez des patients atteints de gliome de haut grade. Le volume mesuré en TEP à la FET a été similaire à celui mesuré en IRM complété par 20 mm de marges de sécurité. Le volume tumoral mesuré par la TEP à la FET était significativement supérieur (p<0,001) pour le sous-groupe de patient atteints de gliome de grade OMS IV.

L'étude de Piroth et al.²¹ (n=44) avait pour objectif d'évaluer l'impact pronostique du volume tumoral post-opératoire évalué par la TEP à la FET. Pour une valeur seuil mesurée de 25 cm³, la survie globale a été de 20,0 versus 6,9 mois (p<0,001) et la survie sans progression de 9,6 versus 5,1 mois, (p<0,001). A l'inverse, le volume mesuré par IRM n'a pas été corrélé avec la survie globale ou la survie sans progression.

L'étude de Nowosielski et al. (n=23) avait pour objectif de comparer les volumes tumoraux mesurés par TEP à la FET et IRM chez des patients atteints de gliome de haut grade. L'évaluation du degré de corrélation par le coefficient de Spearman montre une corrélation modérée (r=0,573, p<0,001). Pour information, plus la valeur du coefficient de Spearman est proche de 1, plus les 2

¹⁷ Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N et al. [(18)F]Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol*, 2008; 3: 44.

¹⁸ Niyazi M, Geisler J, Siefert A, Schwarz SB et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol*, 2011; 99: 44-8.

¹⁹ Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, Hoffmann C et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2013; 109: 487-92.

²⁰ Munck Af Rosenschold P, Costa J, Engelholm SA, Lundemann MJ et al. Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. *Neuro Oncol*, 2015; 17: 757-63.

²¹ Piroth MD, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G et al. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-l-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. *Radiother Oncol*, 2011; 99: 218-24.

volumes sont corrélés. Un coefficient égal à 0 indique que les 2 volumes n'ont aucun point commun.

En conclusion, ces études montrent une faible corrélation entre les volumes tumoraux mesurée par TEP à la FET et ceux mesurés par IRM, méthode de référence. Seule l'étude de Piroth et al. montre un lien entre le volume tumoral en FET et le pronostic, sans qu'il soit possible de conclure à un intérêt dans l'utilisation en planification de radiothérapie.

8.1.5 Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou récurrence d'un gliome

► Etudes fournies par le laboratoire

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de la TEP à la FET par rapport à l'IRM ou à la TEP au FDG. Les études non comparatives ou utilisant un comparateur non pertinent n'ont pas été retenues dans cet avis (Cf. annexe 1).

L'étude de Lau et al.²² n'a pas été présentée en raison d'un nombre de patients inclus trop faible (n=9).

L'étude de Rachinger et al.²³ (n=45) avait pour objectif de comparer rétrospectivement les performances diagnostiques de la TEP à la FET versus IRM chez des patients suspects de récurrence de gliome. Le diagnostic était confirmé par anatomopathologie. La sensibilité de la TEP à la FET était de 100 % et la spécificité de 92,9 %. La sensibilité de l'IRM était de 93,5 % et la spécificité de 50 %. La valeur prédictive positive de la TEP à la FET était significativement meilleure, en effet, la TEP à la FET a permis d'établir le bon diagnostic dans 44/45 cas alors que l'IRM a permis d'établir le bon diagnostic dans 36/45 cas ($p < 0,01$).

L'étude de Galldiks et al.²⁴ (n=22) avait pour objectif d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP à la FET chez des patients suspects de progression précoce à l'IRM après traitement du gliome. Le traitement du gliome par radiochimiothérapie provoque souvent des modifications cérébrales mimant une progression à l'IRM (pseudoprogession). Les patients étaient suivis cliniquement pendant un minimum de 6 mois pour évaluer l'existence d'une récurrence précoce. La fixation de la FET a été significativement plus faible en cas de pseudoprogession que dans les cas de progression précoce avérée (TBR = $1,9 \pm 0,4$ versus $2,8 \pm 0,5$, $p < 0,001$). Les performances diagnostiques de la TEP à la FET ont été : Se = 100 %, Sp = 91 %, exactitude = 96 %.

► Autre étude analysée

Une recherche PubMed a permis d'identifier une publication comparant le ^{18}F -FET au ^{18}F -FDOPA.

L'étude de Lapa et al.²⁵ (n=27) avait pour objectif de comparer les performances diagnostiques de la TEP à la FET versus la TEP à la FDOPA chez des patients (n=22) en récurrence de gliome de haut grade. Le diagnostic était confirmé par analyse anatomopathologique. L'analyse des images obtenues par un médecin nucléaire ne montre pas de différence entre les 2 traceurs (Se=100% dans les 2 cas).

²² Lau EW, Drummond KJ, Ware RE, Drummond E et al. Comparative PET study using F-18 FET and F-18 FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour. J Clin Neurosci, 2010; 17: 43-9.

²³ Rachinger W, Goetz C, Popperl G, Gildehaus FJ et al. Positron emission tomography with O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. Neurosurgery, 2005; 57: 505-11.

²⁴ Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M et al. The use of dynamic O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. Neuro Oncol, 2005; 17: 1293-300.

²⁵ Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S et al. Comparison of the Amino Acid Tracers ^{18}F -FET and ^{18}F -DOPA in High-Grade Glioma Patients. J Nucl Med, 2014; 55:1611-1616

L'ajout de la TEP à la FET à l'imagerie IRM serait susceptible d'avoir un intérêt, principalement dans les suspicions précoces de récurrence, pour lesquelles l'IRM diagnostique plus de faux positifs. Dans cette indication, il n'y a pas de différence identifiée entre marqueurs FET et FDOPA.

08.2 Tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée de tolérance.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé à ce jour. Par ailleurs, il y est indiqué que l'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Cependant, 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.

08.3 Résumé & discussion

La TEP à la FET est utilisée depuis plusieurs années mais dans un nombre limité de centres. Aucune étude clinique de phase III n'a été réalisée avec cette spécialité. L'AMM repose sur des données bibliographiques. Les études présentées portent sur des effectifs limités et sont de faible niveau de preuve.

Cependant, l'apport diagnostique de la TEP à la FET apparaît intéressant dans certaines indications :

- la caractérisation de lésions cérébrales,
- le guidage de biopsie,
- la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome.

Dans l'indication « classification par grade d'un gliome », les résultats des études sont hétérogènes et ne démontrent pas la capacité de la FET à discriminer différents stades de gliomes.

Dans l'indication « définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie », les résultats des études ne démontrent pas que l'utilisation du volume mesuré par TEP à la FET pour la planification de la radiothérapie améliore l'efficacité de celle-ci.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

La stratégie thérapeutique du gliome varie selon le grade de la tumeur, sa taille et sa localisation. Les gliomes malins sont généralement traités par une approche multidisciplinaire incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Dans un premier temps, les lésions cérébrales évoquant un gliome sont évaluées à l'aide de l'IRM. A ce stade, la TEP à la FET permet d'obtenir des informations diagnostiques complémentaires pour la caractérisation des lésions.

Lorsqu'il existe une forte suspicion de gliome et une contre-indication à l'intervention chirurgicale d'emblée, il est nécessaire de réaliser une biopsie permettant de caractériser objectivement la lésion. La TEP à la FET peut alors être utile pour déterminer les parties de la tumeur les plus métaboliquement actives et ainsi augmenter le taux de biopsies contributives.

La TEP à la FET n'a pas démontré d'intérêt pour l'aide à la classification par grade d'un gliome. Les informations obtenues lors de la TEP à la FET ne devraient pas se substituer à la réalisation d'une biopsie pour évaluer le grade d'un gliome (avis d'experts).

Aucune étude n'a démontré de gain de survie chez les patients ayant bénéficié de la TEP à la FET comme aide à la délinéation tumorale avant radiothérapie. En conséquence, la TEP à la FET ne devrait pas être utilisée dans cette indication (avis d'experts).

Le suivi après traitement du gliome fait appel à l'imagerie IRM. La TEP au FDG et à la FDOPA possèdent également cette indication. La TEP à la FET permet d'obtenir des informations diagnostiques complémentaires pour la caractérisation des lésions.

La TEP au FDG possède peu d'intérêt car le cortex cérébral possède une importante fixation physiologique et les tumeurs gliales sont généralement faiblement glycolytiques.

La sensibilité et la spécificité de la TEP à la FDOPA est bonne dans le diagnostic du gliome. La supériorité de la FET par rapport à la FDOPA n'a pas été démontrée. La FDOPA possède en outre plusieurs autres indications, ce qui peut faciliter l'organisation du planning de la caméra TEP en cas de faible recrutement de patients atteints de gliomes.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les pathologies recherchées par la TEP à la FET sont des pathologies graves engageant le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives diagnostiques, l'IRM ainsi que la TEP à la FDOPA ou au FDG.
- ▀ Il s'agit d'un examen de 1^{ère} intention, en complément de l'IRM.

▀ Intérêt de santé publique :

Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués en cancérologie à la fois pour le diagnostic, la recherche de métastases et la surveillance des patients.

Les tumeurs gliales sont des maladies rares (5 à 8 cas pour 100 000 habitants/an), mais avec une mortalité élevée (survie nette de 19 % à 5 ans). Leur poids sur la santé publique peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge de ces tumeurs (y compris leur détection) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles (uniquement bibliographiques), l'impact de la TEP avec IASOGLIO en termes de performance de l'imagerie est difficilement quantifiable et l'amélioration de la prise en charge des patients avec IASOGLIO n'a pas été démontrée.

Il n'est donc pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité ni d'organisation des soins (absence de données).

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de IASOGLIO sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IASOGLIO 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- l'apport diagnostique de la TEP à la FET qui apparaît intéressant dans certaines indications telles la caractérisation de lésions cérébrales, le guidage de biopsie et la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome,
- malgré la faiblesse méthodologique des études présentées,
- en l'absence de toute démonstration de supériorité aux comparateurs les plus pertinents, à savoir l'IRM cérébrale ou l'imagerie par TEP à la FDOPA, IASOGLIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la stratégie diagnostique.

010.3 Population cible

La prévalence du gliome est d'environ 5 à 8 cas pour 100 000 habitants et par an. On compte ainsi 2 000 à 3 000 nouveaux cas par an en France²⁶.

Peu de données épidémiologiques permettent de quantifier précisément le nombre de patients avec un gliome pouvant bénéficier d'une TEP à la FET. Il est à noter que le suivi post-thérapeutique recommandé comprend une imagerie semestrielle par IRM pendant 5 ans, impliquant le recours potentiel à de nouvelles TEP en complément.

Ainsi le nombre de TEP avec IASOGLIO serait d'environ 2 000 à 3 000 par an au maximum.

²⁶ <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/tumeurs-cerebrales/formes-de-la-maladie/les-gliomes.html> (consultée le 26/05/2016)

ANNEXE 1 : ETUDES PRESENTEES PAR LE LABORATOIRE ET NON RETENUES

1. Caractérisation des lésions cérébrales évoquant un gliome

Benouaich-Amiel A, Lubrano V, Tafani M, Uro-coste E et al. Evaluation of O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in the Diagnosis of Glioblastoma. Arch Neurol, 2010; 67: 370-2.

Dunkl V, Cleff C, Stoffels G, Judov N et al. The usefulness of dynamic O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of brain tumors in children and adolescents. J Nucl Med, 2015; 56: 88-92.

Filss CP, Galldiks N, Stoffels G, Sabel M et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. J Nucl Med, 2014; 55: 540-5.

Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Reifenberger G et al. 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. J Nucl Med, 2006; 47: 776-82.

Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G et al. Prognostic value of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. J Nucl Med, 2007; 48: 519-27.

Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL et al. [¹⁸F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. Neuro Oncol, 2013; 15: 341-51.

Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012; 39: 1021-9.

Jeong SY, and Lim SM. Comparison of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine PET and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in patients with newly diagnosed glioma. Nucl Med Biol, 2012; 39: 977-81.

Lau EW, Drummond KJ, Ware RE, Drummond E et al. Comparative PET study using F-18 FET and F-18 FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour. J Clin Neurosci, 2010; 17: 43-9.

Nataf V, Kerrou K, Balogova S, Pene F et al. Fluoroethyltyrosine 18F PET in the detection of brain tumours. Bull Cancer, 2010; 97: 495-506.

Pauleit D, Floeth F, Tellmann L, Hamacher K et al. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. J Nucl Med, 2004; 45: 374-81.

Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW et al. Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors. Nucl Med Biol, 2009; 36: 779-87.

Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, Pichler J et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010; 37: 1521-8.

Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, Nyuyki F et al. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. Eur Radiol, 2010; 20: 2496-502.

Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007; 34: 1933-42.

Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. J Nucl Med, 2013; 54: 229-35.

Roessler K, Becherer A, Donat M, Cejna M et al. Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography (^{18}F -FET PET) in glioblastoma surgery. Neurol Res, 2012; 34: 314-7.

Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, van Landeghem FK et al. Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. J Neurooncol, 2008 ; 88: 205-10.

Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S et al. O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005; 32: 422-9.

2. Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou récurrence d'un gliome

Dunkl V, Cleff C, Stoffels G, Judov N et al. The usefulness of dynamic O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of brain tumors in children and adolescents. J Nucl Med, 2015; 56: 88-92.

Jeong SY, Lee TH, Rhee CH, Cho AR et al. 3'-Deoxy-3'- ^{18}F fluorothymidine and O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine PET in Patients with Suspicious Recurrence of Glioma after Multimodal Treatment: Initial Results of a Retrospective Comparative Study. Nucl Med Mol Imaging, 2010; 44: 45-54.

Mehrkens JH, Popperl G, Rachinger W, Herms J et al. The positive predictive value of O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. J Neurooncol, 2008; 88: 27-35

Niyazi M, Jansen NL, Rottler M, Ganswindt U et al. Recurrence pattern analysis after re-irradiation with bevacizumab in recurrent malignant glioma patients. Radiat Oncol, 2014; 9: 299.

Pauleit D, Floeth F, Tellmann L, Hamacher K et al. Comparison of O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. J Nucl Med, 2004; 45: 374-81.

Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ et al. Value of O-(2- ^{18}F fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004; 31: 1464-70.

Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M et al. O-(2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl- ^{11}C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. Eur J Nucl Med, 2000 ; 27: 542-9.