



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
5 avril 2017

Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017

*gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) édotrétotide*

### IASOTOC 20 MBq/ml, solution injectable

B/1 flacon 25 ml (CIP : 34009 550 236 9 2)

Laboratoire IASON GmbH

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | V09IX09 (autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Motif de l'examen      | Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Liste concernée        | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Indications concernées | <p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IASOTOC se fixe spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine. IASOTOC est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).</p> <p>La TEP après injection d'IASOTOC est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'expression des récepteurs de la somatostatine est recherchée.</p> <p>Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Détection d'une tumeur neuroendocrine primitive inconnue révélée par la présence démontrée d'une métastase d'une tumeur neuroendocrine ou par l'augmentation de la concentration sérique d'un marqueur spécifique,</li><li>- Caractérisation d'une masse bronchique comme tumeur neuroendocrine lorsque les autres modalités de diagnostic ne sont pas concluantes,</li><li>- Caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, y compris du thymus ou des bronches,</li><li>- Caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, lorsque la 6-fluoro-(18F)-L-dihydroxyphenylalanine n'est pas disponible ou lorsque la TEP à la 6-fluoro-(18F)-L-dihydroxyphenylalanine n'est pas concluante,</li><li>- Complément de l'imagerie morphologique pour l'évaluation pré-thérapeutique d'un méningiome.</li></ul> <p>Les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs de la somatostatine ne sont pas visualisées par IASOTOC. »</p> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des performances diagnostiques de la TEP avec IASOTOC,</li> <li>- mais de l'absence de démonstration probante d'un éventuel avantage en termes de performance diagnostique d'IASOTOC par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents,</li> <li>- et de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines et des méningiomes,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence estime qu'IASOTOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.2.</p>                                                                                                                      |
| ISP                                   | IASOTOC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Les données disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les différentes techniques diagnostiques entre-elles. La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine reste l'examen diagnostique de 1<sup>ère</sup> intention des TNE gastro-entéro-pancréatiques. La TEP à IASOTOC a une place dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ou bronchiques suspectées ou connues dans le cadre du bilan initial (bilan d'extension), du suivi d'une TNE, de la détermination pronostique d'une TNE métastatique.</p> <p>Pour l'évaluation pré-thérapeutique d'un méningiome, l'imagerie fonctionnelle avec la TEP à IASOTOC peut compléter l'IRM dans certaines situations limitées telles que, par exemple, un diagnostic sur imagerie incertain, en cas de formes invasives ou agressives (stade II ou III), dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique des lésions étendues ou multicentriques.</p> |
| Recommandations                       | La Commission relève qu'IASOTOC est un produit radiomarqué prêt à l'emploi, qui ne nécessite donc pas un radiomarquage extemporané au sein de la radiopharmacie du service de médecine nucléaire. Sa durée de conservation est de 4 heures à compter de l'heure de fin de synthèse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | Date initiale (procédure nationale) : 01/07/2016<br>ATU nominative                                                                                                                                                                  |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament réservé à l'usage hospitalier.<br>Médicament radiopharmaceutique <sup>1</sup> .                                                                                                                               |
| Classification ATC                                               | 2017<br>V Divers<br>V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique<br>V09I Détection de tumeur<br>V09IX Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur<br>V09IX09 Gallium ( <sup>68</sup> Ga) édotréotide |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'IASOTOC, solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. IASOTOC est un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique dont la substance active est un analogue de l'hormone peptidique, la somatostatine, marqué au gallium-68 : le <sup>68</sup>Ga-édotréotide destiné à l'imagerie moléculaire par tomographie par émission de positon.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

IASOTOC se fixe spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine.

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

La TEP après injection d'IASOTOC est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'expression des récepteurs de la somatostatine est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

- Détection d'une tumeur neuroendocrine primitive inconnue révélée par la présence démontrée d'une métastase d'une tumeur neuroendocrine ou par l'augmentation de la concentration sérique d'un marqueur spécifique,
- Caractérisation d'une masse bronchique comme tumeur neuroendocrine lorsque les autres modalités de diagnostic ne sont pas concluantes,
- Caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, y compris du thymus ou des bronches,
- Caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin moyen, lorsque la 6-fluoro-(18F)-L-dihydroxyphenylalanine n'est pas disponible ou lorsque la TEP à la 6-fluoro-(18F)-L-dihydroxyphenylalanine n'est pas concluante,

<sup>1</sup> 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 R1333-24 du Code de la Santé Publique.

- Complément de l'imagerie morphologique pour l'évaluation pré-thérapeutique d'un méningiome.

Les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs de la somatostatine ne sont pas visualisées par IASOTOC. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Chez l'adulte et le sujet âgé :

L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 100 à 200 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée, TEP ou TEP-TDM et le mode d'acquisition des images). Cette activité doit être administrée par injection intraveineuse directe.

Insuffisance rénale :

Une attention particulière à l'activité qui doit être administrée est nécessaire chez ces patients, car une augmentation de l'exposition aux radiations est possible.

Population pédiatrique :

Il existe peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité de ce produit chez le patient de moins de 18 ans.

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 recommandée chez l'adulte (pour le calcul) un facteur multiplicatif établi en fonction de la masse corporelle [...]. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

### 05.1 Tumeurs neuroendocrines<sup>2</sup>

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de naître en tout point de l'organisme. Les plus fréquentes sont celles de l'intestin grêle, de l'appendice, de l'estomac, du rectum, du pancréas, des bronches. Les autres localisations (côlon, peau, rein, larynx, œsophage, ovaire, vessie) sont moins fréquentes. La plupart des TNE sont bien différenciées ; les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentant moins de 20% des TNE digestives<sup>3</sup>. Les TNE gastro-entéro-pancréatiques constituent un groupe hétérogène de tumeurs, qui expriment, de façon variable, des récepteurs à la somatostatine. L'expression de ces récepteurs est plus particulièrement présente dans les TNE bien différenciées, bronchiques et gastro-entéro-pancréatiques, en provenance de l'intestin antérieur embryonnaire.

Les TNE sont rares et représentent environ 1% des cancers digestifs<sup>3</sup>. En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée dans un registre bourguignon à 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme. L'incidence des TNE digestives augmente. Le nombre de patients incident dépasse les 1 000 cas annuels en France. Du fait de leur survie longue, les TNE constituent, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, principalement au niveau

---

<sup>2</sup> Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, et al. «Tumeurs neuro-endocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 03-2016, [En ligne] <http://www.tnacd.org>.

<sup>3</sup> Walter, T., Scoazec, JY., Lepage C. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hépatogastro 2013; 20: 160-6.

hépatique. La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée se situe autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans, contre 4,5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées.

La détection et la délimitation exacte de la tumeur primitive et de ses lésions secondaires sont primordiales pour prendre les décisions thérapeutiques adaptées.

## 05.2 Méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs en général bénignes développées à partir des cellules méningothéliales de l'arachnoïde et représentent un quart des tumeurs intracrâniennes primitives.

Le grade histologique de l'OMS différencie les méningiomes de grade I bénins, les méningiomes de grade II atypiques avec un index prolifératif plus élevé, les plus susceptibles de récidiver, et les méningiomes anaplasiques de grade III. La présentation clinique dépend de la localisation du méningiome.

Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale la plus complète possible. Le risque de récurrence existe pour les méningiomes dont l'exérèse est incomplète ou dans des régions d'accès difficile pour lesquelles la base d'implantation n'a pas pu être coagulée de façon satisfaisante. Un traitement par radiothérapie conventionnelle externe est nécessaire pour les méningiomes de grade III. Dans les récurrences des méningiomes bénins, la radiothérapie fait également partie de l'arsenal thérapeutique<sup>4</sup>. En cas de récurrence du méningiome, les examens morphologiques ne permettent pas la distinction exacte entre le méningiome et les séquelles post thérapeutiques. L'expression des récepteurs de la somatostatine fait partie des caractéristiques des méningiomes. Le pronostic est globalement excellent pour les méningiomes de la convexité et plus réservé pour les méningiomes de la base du crâne dont la croissance en plaques avec la réaction osseuse de voisinage peut entraîner les symptômes liés à la compression des nerfs crâniens et des vaisseaux, même si le type histologique est bénin. En cas de forme agressive (grade III), le méningiome engage le pronostic vital.

La cible diagnostique de IASOTOC est l'expression pathologique des récepteurs de la somatostatine, comme la scintigraphie au pentétréotide d'indication limitée aux TNE gastro-entéro-pancréatiques. Il existe donc un besoin de disposer de nouveaux médicaments de diagnostic des tumeurs neuroendocrines et des méningiomes.

---

<sup>4</sup> Goldbrunner, R., G. Minniti, M. Preusser, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016; 17: e383-91.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                                                             | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indications <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Date de<br>l'avis | SMR       | ASMR<br>(Libellé)                                                                         | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Ligand des récepteurs à la somatostatine</b>                                                                                |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |           |                                                                                           |                               |
| OCTREOSCAN, poudre<br>et solution pour injection<br>( <sup>111</sup> In-pentétréotide)<br><i>Mallinckrodt Medical<br/>B.V.</i> | Non                            | Le pentétréotide <sup>111</sup> In se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine.<br>L'OCTREOSCAN est utile dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuro-endocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs ne sont pas visualisées.<br>Chez certains patients atteints de tumeurs G.E.P. ou de tumeurs carcinoïdes, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'OCTREOSCAN. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50% environ des patients atteints d'un insulinome.                                                                                                         | 04/10/1995        | -         | -                                                                                         | Oui                           |
| <b>Analogue de la DOPA</b>                                                                                                     |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |           |                                                                                           |                               |
| IASOdopa, solution à<br>diluer injectable<br>(6-fluoro-( <sup>18</sup> F)-L-DOPA)<br><i>Iason GmbH</i>                         | Non                            | IASOdopa est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).<br>Oncologie<br>La TEP avec IASOdopa, 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 :<br>Stadification<br>· Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif.<br>Détection des récidives ou de la maladie résiduelle<br>· Tumeurs cérébrales primitives.<br>· Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif.<br>· Autres tumeurs endocrines digestives quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative. | 09/05/2007        | Important | III dans la stratégie<br>diagnostique en<br>oncologie<br><br>V en neurologie <sup>6</sup> | Oui                           |

<sup>5</sup> Cf. RCP pour les indications complètes

<sup>6</sup> Pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens.

|                                                                                                           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |           |                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| DOPACIS, solution injectable (fluorodopa ( <sup>18</sup> F))<br><i>Cis Bio International</i>              | Non | Idem IASODOPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 16/10/2010               | Important | V dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA. | Oui |
| DOPAVIEW, solution injectable (fluorodopa ( <sup>18</sup> F))<br><i>Advanced Accelerator Applications</i> | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 06/04/2016               |           |                                                                                                                         | Oui |
| Fluodésoxyglucose                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |           |                                                                                                                         |     |
| FLUCIS (Fludésoxyglucose)<br><i>CIS Bio International</i>                                                 | Non | Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le fludésoxyglucose [ <sup>18</sup> F] est destiné à la tomographie par émission de positons. Le fludésoxyglucose [ <sup>18</sup> F] est indiqué en oncologie, parmi les examens d'imagerie, en permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. | 07/07/1999<br>26/11/2003 | Important | ASMR I                                                                                                                  | Oui |
| Fludésoxyglucose<br><i>IBA Pharma SA</i>                                                                  | Non | Idem FLUCIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 16/07/2003               | Important | ASMR V versus FLUCIS                                                                                                    | Oui |
| GLUCOTEP (Fludésoxyglucose)<br><i>Cyclopharma</i>                                                         | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 16/07/2003               | Important | ASMR V versus FLUCIS                                                                                                    | Oui |
| Fludésoxyglucose ( <sup>18</sup> F) (GLUCOTRACE)<br><i>Best Medical Belgium</i>                           | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -                        | -         | -                                                                                                                       | Oui |
| EFDEGE (Fludésoxyglucose)<br><i>Iason GmbH</i>                                                            | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -                        | -         | -                                                                                                                       | Oui |
| MetaTrace FDG (Fludésoxyglucose)<br><i>Petnet Solutions</i>                                               | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 06/04/2011               | Important | ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de 18F-fludésoxyglucose                                                | Oui |
| GLUSCAN (Fludésoxyglucose)<br><i>Advanced Accelerator Applications</i>                                    | Non |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 21/09/2005               | Important | En l'absence de données comparatives, GLUSCAN n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres fludésoxyglucoses.   | Oui |

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres modalités d'imagerie morphologiques peuvent être utilisées telles que l'échographie, la radiographie planaire, la tomodensitométrie ou l'IRM.

### ► Conclusion

**Dans le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Parmi ceux-ci, le pentétréotide (OCTREOSCAN) repose, comme IASOTOC, sur la détection de l'expression des récepteurs à la somatostatine dans une indication limitée aux TNE gastro-entéro-pancréatiques.**

**Dans le diagnostic des méningiomes, le comparateur cliniquement pertinent est l'IRM, examen de 1<sup>ère</sup> intention.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Sans objet : IASOTOC a une AMM uniquement en France.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

Sans objet.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a fourni des données de la littérature sur les performances diagnostiques du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide en retenant les études avec étalon de vérité, comparatives ou non :

- ✓ Dans les tumeurs neuro-endocrines :
  - 5 études comparatives versus pentétréotide (cf tableau 1),
  - 10 études comparatives versus imagerie morphologique dont une étude portant sur un petit effectif de 8 patients avec des TNE gastro-entéro-pancréatiques<sup>7</sup>. En raison du faible effectif, ses résultats ne sont pas présentés (cf tableau 2),
  - 5 études comparatives versus fludésoxyglucose (FDG) ou fluorodopa (cf tableau 3),
  - 2 études<sup>8,9</sup> non présentées en raison de leur méthodologie non comparative.

- ✓ Dans les méningiomes :

Une étude<sup>10</sup> rétrospective sur une période de 6 ans a comparé la précision diagnostique de l'IRM et du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide chez 134 patients avec méningiome avant la radiothérapie, tous les patients ayant été diagnostiqués selon les 2 modalités. L'utilisation du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide a permis de détecter 190 méningiomes, alors que l'IRM en avait détecté 171 (soit 90% des méningiomes détectés par <sup>68</sup>Ga-édotrétotide).

---

<sup>7</sup> Beiderwellen, K. J., T. D. Poeppel, V. Hartung-Knemeyer, et al. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. Invest Radiol 2013; 48: 273-9.

<sup>8</sup> Koukouraki, S., L. G. Strauss, V. Georgoulas, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006 ; 33: 460-6.

<sup>9</sup> Jindal, T., A. Kumar, B. Venkitaraman, et al. Role of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. Korean J Intern Med 2010; 25: 386-91.

<sup>10</sup> Afshar-Oromieh, A., F. L. Giesel, H. G. Linhart, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39: 1409-15.

Une étude<sup>11</sup> rétrospective sur 50 patients visant à comparer l'IRM, la tomодensitométrie et une TEP au <sup>68</sup>Ga-édotrétotide avant un traitement par radiothérapie, qui a mis en évidence des incohérences entre les techniques sur le diagnostic d'extension du méningiome.

Une étude<sup>12</sup> rétrospective dont les résultats ne sont pas présentés car portant sur un petit effectif de 26 patients.

---

<sup>11</sup> Graf, R., M. Plotkin, I. G. Steffen, et al. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography for imaging skull base meningiomas with intracranial extension treated with stereotactic radiotherapy--a case series. *Head Face Med* 2012; 8: 1.

<sup>12</sup> Gehler, B., F. Paulsen, M. O. Oksuz, et al. [<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol* 2009; 4: 56.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Tumeurs neuroendocrines

**Tableau 1 : Résultats des études comparatives des performances diagnostique de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide et du pentétrétotide (<sup>111</sup>In) avec étalon de vérité**

| Etude                                    | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                                                                  | <sup>68</sup> Ga-édotrétotide:<br>Technique d'imagerie | Comparateur                           | Comparateur:<br>Technique d'imagerie | Etalon de vérité               | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide                                                                                                                                                                                                                                                   | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du comparateur                        |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hofmann et al. 2001<sup>13</sup></b>  | N=8<br><br>TNE abdominale<br>n=6<br>TNE pulmonaire<br>n=2                                                 | TEP                                                    | <sup>111</sup> In-DOTATOC             | Scintigraphie planaire et/ou TEMP    | Imagerie morphologique         | Taux de détection des TNE au niveau du patient<br>40/40=100%<br>>30% de lésions additionnelles ont été détectées                                                                                                                                                                                                                   | Taux de détection des TNE au niveau du patient <sup>111</sup> In-DOTATOC<br>34/40=85% |
| <b>Kowalski et al. 2003<sup>14</sup></b> | N=4<br><br>TNE                                                                                            | TEP                                                    | <sup>111</sup> In-DOTATOC             | Scintigraphie planaire et/ou TEMP    | Histologie, biologie, imagerie | Pour 2 patients sur 4, précision plus grande du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide par rapport au <sup>111</sup> In-DOTATOC.                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
| <b>Buchmann et al. 2007<sup>15</sup></b> | N=27<br><br>TNE GEP<br>n=15<br>TNE d'origine inconnue<br>n=8<br>TNE pulmonaire<br>n=1<br>Autre TNE<br>n=3 | TEP                                                    | <sup>111</sup> In-DTPAOC (OCTREOSCAN) | TEMP                                 | Histologie, imagerie           | Concordance des résultats des deux méthodes<br>31 régions ont montré des résultats discordants. Pour 29/31 régions, <sup>68</sup> Ga-édotrétotide était positif et <sup>111</sup> In-DTPAOC négatif. Une vérification sur 18 régions a montré que les lésions ont été correctement classifiées avec <sup>68</sup> Ga-édotrétotide. |                                                                                       |

<sup>13</sup> Hofmann, M., H. Maecke, R. Borner, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand <sup>68</sup>Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1751-7.

<sup>14</sup> Kowalski, J., M. Henze, J. Schuhmacher, et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-D Phe(<sup>1</sup>)-Tyr(<sup>3</sup>)-Octreotide in comparison to [<sup>111</sup>In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol 2003; 5: 42-8.

<sup>15</sup> Buchmann, I., M. Henze, S. Engelbrecht, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1617-26.

| Etude                                   | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                                                                   | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique d'imagerie | Comparateur                                                                                                                                         | Comparateur:<br>Technique d'imagerie | Etalon de vérité                     | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide                                                                                                                                                                                                         | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du comparateur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gabriel et al. 2007<sup>16</sup></b> | N=84<br><br>TNE suspectée<br>n=13<br><br>Stadification initiale<br>n=36<br><br>Suivi thérapeutique<br>n=35 | PET                                                        | <sup>111</sup> In-DOTA-TOC (n=33)<br><br><sup>99</sup> mTc-HYNIC-TOC (n=33)<br><br><sup>111</sup> In-DOTA-TOC et <sup>99</sup> mTc-HYNIC-TOC (n=18) | TEMP, TDM                            | Histologie, imagerie, suivi clinique | Se et Sp de la détection des lésions de TNE<br>Au niveau du patient<br><br>TNE suspectée<br>Se 4/5=80%<br>Sp 8/9=89%<br><br>Stadification initiale<br>Se 32/33=97%<br>Sp ¾=75%<br><br>Suivi thérapeutique<br>Se 33/34=97%<br>Sp 1/1=100%<br><br>Au total<br>Se 69/71=97%<br>Sp 12/13=92% | Se et Sp de la détection des lésions de TNE<br>Au niveau du patient<br><br>TNE suspectée<br>TEMP Se 2/5=40%<br>TEMP Sp 8/9=89%<br>TDM Se 3/5=60%<br>TDM Sp 8/9=89%<br><br>Stadification initiale<br>TEMP Se 14/33=42%<br>TEMP Sp 3/22=14%<br>TDM Se 16/33=48%<br>TDM Sp 3/5=16%<br><br>Suivi thérapeutique<br>TEMP Se 21/34=62%<br>TEMP Sp 1/1=100%<br>TDM Se 22/32=69%<br>TDM Sp 1/3=33%<br><br>Au total<br>TEMP Se 37/71=52%<br>TEMP Sp 12/13=92%<br>TDM Se 41/67=61%<br>TDM Sp 12/17=71% |

<sup>16</sup> Gabriel, M., C. Decristoforo, D. Kendler, G. et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007; 48: 508-18.

| Etude                         | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée | <sup>68</sup> Ga-édotrétotide:<br>Technique d'imagerie | Comparateur                      | Comparateur:<br>Technique d'imagerie | Etalon de vérité                   | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide                                                                                                                     | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du comparateur                                                    |
|-------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lee et al. 2015 <sup>17</sup> | N=13<br>TNE                              | TEP/TDM                                                | <sup>111</sup> In-pentétrétotide | TEMP/TDM                             | Histologie (9/13), biologie (4/13) | Taux de détection au niveau des lésions de TNE<br>35 lésions détectées<br>Rapport tumeur/non-tumeur<br>99,9±84,3<br>P<0,001 (vs comparateur)<br>Corrélation avec le comparateur<br>r=0,692<br>p=0,01 | Taux de détection au niveau des lésions de TNE<br>19 lésions détectées<br>Rapport tumeur/non-tumeur<br>71,1±114,9 |

**Tableau 2 : Résultats des études comparatives des performances diagnostique de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide et de l'imagerie morphologique avec étalon de vérité**

| Etude                             | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée            | <sup>68</sup> Ga-édotrétotide:<br>Technique d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique d'imagerie | Etalon de vérité | Critère principal d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Critère principal d'évaluation/<br>Performance du comparateur |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Gabriel et al. 2009 <sup>18</sup> | N=46<br>TNE avancées avant radiothérapie vectorisée | TEP                                                    | TDM         | TDM                                  | Critères RECIST  | Résultats concordants du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide avec le comparateur pour 32 patients (70%). Pour 14 patients, les résultats étaient non concordants, avec une progression de la maladie pour 9 patients et une rémission pour 5 patients. <sup>68</sup> Ga-édotrétotide a détecté correctement les lésions de 10 patients (21,7%) dont 5 patients avec progression de la maladie. La tomodensitométrie a permis la détection correcte de lésion, que le <sup>68</sup> Ga-édotrétotide n'avait pas détectée, pour 4 patients. |                                                               |

<sup>17</sup> Lee, I., J. C. Paeng, S. J. Lee, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and (<sup>99m</sup>Tc)-Pentetate Tc SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. Nucl Med Mol Imaging 2015; 49: 284-90.

<sup>18</sup> Gabriel M., Oberauer A., Dobrozemsky G., et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. J Nucl Med 2009; 50: 1427-34.

| Etude                                                                            | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                                                                                      | <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité            | Critère principal<br>d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide                     | Critère principal<br>d'évaluation/ Performance<br>du comparateur                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Putzer et al.<br/>2009<sup>19</sup></b><br><br><b>Etude<br/>rétrospective</b> | N=51<br>TNE GEP avec<br>métastase osseuse,<br>n=35<br>TNE pulmonaire,<br>n=5<br>TNE d'origine<br>inconnue, n=10<br>Autre, n=1 | TEP                                                          | TDM         | TDM                                     | Imagerie,<br>suivi<br>clinique | Se et Sp de la détection<br>des lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>Se 37/38=92%<br>Sp 12/13=97% | Se et Sp de la détection des<br>lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>Se 22/38=58%<br>Sp 13/13=100% |

---

<sup>19</sup> Putzer, D., M. Gabriel, B. Henninger, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. J Nucl Med 2009, 50: 1214-21.

| Etude                                        | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                                                         | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité                                                                    | Critère principal<br>d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Critère principal<br>d'évaluation/ Performance<br>du comparateur                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Frilling et al.<br/>2010<sup>20</sup></b> | N=52<br><br>TNE GEP<br>n=49<br><br>TNE d'origine<br>inconnue<br>n=1<br><br>TNE pulmonaire<br>n=2 | TEP/TDM                                                       | TDM, IRM    | TDM, IRM                                | Impact<br>diagnosti-<br>que et/ou<br>impact sur<br>la prise en<br>charge du<br>patient | Taux de détection des<br>lésions de TNE au niveau<br>du patient<br>52/52=100%<br>Localisation de la tumeur<br>primitive en cas de TNE<br>d'origine inconnue<br>3/4=75%<br><sup>68</sup> Ga édotrétotide a<br>identifié des lésions<br>additionnelles chez<br>22/33=67% des patients<br>avec des métastases<br>hépatiques confirmées par<br>TDM et/ou IRM<br><sup>68</sup> Ga édotrétotide a<br>confirmé des lésions à<br>distance chez 7/15=47%<br>des patients prévus pour<br>la transplantation<br>hépatique<br>Impact diagnostique et/ou<br>impact sur la prise en<br>charge du patient:<br>31/52=59,6% | Taux de détection des lésions<br>de TNE au niveau du patient<br>52/52=100%<br><br>Localisation de la tumeur<br>primitive en cas de TNE<br>d'origine inconnue<br>0/4=0%<br><br>Impact diagnostique et/ou<br>impact sur la prise en charge<br>du patient:<br>0/52=0% |

<sup>20</sup> Frilling, A., G. C. Sotiropoulos, A. Radtke, et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. Ann Surg 2010; 252: 850-6.

| Etude                                       | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée   | <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur                                                      | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie                       | Etalon de<br>vérité                                                                      | Critère principal<br>d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide                                                                                                         | Critère principal<br>d'évaluation/ Performance<br>du comparateur                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Versari et al.<br/>2010<sup>21</sup></b> | N=19<br><br>13 TNE GEP<br><br>6 autres TNE | TEP/TDM                                                      | EUS, TDM<br>multi-barrette                                       | EUS 19/19,<br>TDM multi-<br>barrette 16/19                    | Histologie<br>(2 lésions)<br>Cytologie<br>(23 lésions)<br>Imagerie,<br>suivi<br>clinique | Se et Sp de la détection<br>des lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>Se 12/13=92%<br>Sp 5/6=83%<br><br>Au niveau de la lésion<br>Se 20/23=87%<br>(10/11=91% pour des<br>lésions <2cm) | Se et Sp de la détection des<br>lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>EUS Se 13/13=100%<br>EUS Sp 6/6=100%<br>TDM Se 10/11=91%<br>TDM Sp 5/5=100%<br><br>Au niveau de la lésion<br>EUS Se 22/23=96%<br>(10/11=91% pour des lésions<br><2cm)<br>TDM Se 13/18=72%<br>(5/10=50% pour des lésions<br><2cm) |
| <b>Kumar et al.<br/>2011<sup>22</sup></b>   | N=20<br><br>TNE pancréatiques              | TEP/TDM                                                      | TDM avec<br>injection du<br>produit de<br>contraste<br>FDG (n=8) | TDM avec<br>injection du<br>produit de<br>contraste<br>PET/CT | Histologie<br>imagerie,<br>suivi                                                         | Taux de détection de la<br>TNE primitive<br>20/20=100%                                                                                                                                         | Taux de détection de la TNE<br>primitive<br>CTDM 17/20=85%<br>FDG 2/8=25%                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>21</sup> Versari, A., L. Camellini, G. Carlinfante, A. et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. Clin Nucl Med 2010; 35: 321-8.

<sup>22</sup> Kumar, R., P. Sharma, P. Garg, et al. Role of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol 2011; 21: 2408-16.

| Etude                                                                              | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                                                                         | <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur                                         | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie             | Etalon de<br>vérité                | Critère principal<br>d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide                                                                                                                                                                  | Critère principal<br>d'évaluation/ Performance<br>du comparateur                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ruf et al.<br/>2011<sup>23</sup></b><br><br><b>Etude<br/>rétrospective</b>      | N=51 (510 lésions)<br><br>TNE GEP<br>n=33<br><br>TNE pulmonaires<br>n=4<br><br>TNE d'origine<br>inconnue<br>n=14 | TEP/TDM                                                      | TDM tri-<br>phasique                                | TDM tri-<br>phasique                                | Histologie,<br>imagerie,<br>suivi  | Se et Sp de la détection<br>des lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>Se 32/39=82%<br>Sp 8/12=67%<br>Au niveau de la lésion<br>Se 258/354=72,8%<br>Sp 152/156=97,4%                                                                             | Se et Sp de la détection des<br>lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient<br>Se 33/39=84,6%<br>Sp 6/12=50%<br>Au niveau de la lésion<br>Se 273/354=77,1%<br>Sp 133/156=85,3%                                                                          |
| <b>Froeling et<br/>al. 2012<sup>24</sup></b><br><br><b>Etude<br/>rétrospective</b> | N=28 examens<br>chez 21 patients<br><br>TNE (MEN1)<br>n=19<br><br>MEN 2a ou 2b<br>n=2                            | TEP/TDM                                                      | TDM avec<br>injection de<br>produit de<br>contraste | TDM avec<br>injection de<br>produit de<br>contraste | Histolo-gie,<br>imagerie,<br>suivi | Se et Sp de la détection<br>des lésions de TNE<br><br>Au niveau de la lésion (au<br>total)<br>Se =91,7%<br>Sp =93,5%<br>TEP/TDM sans produit de<br>contraste<br>Se =95,5%<br>Sp =90,5%<br>TEP/TDM avec produit de<br>contraste<br>Se =89,2%<br>Sp =100% | Se et Sp de la détection des<br>lésions de TNE<br><br>Au niveau de la lésion (au<br>total)<br>Se =43,3%<br>Sp =61,3%<br>TEP/TDM sans produit de<br>contraste<br>Se =21,7%<br>Sp =42,9%<br>TDM avec le produit de<br>contraste<br>Se =56,8%<br>Sp =100% |

<sup>23</sup> Ruf, J., J. Schiefer, C. Furthet al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. J Nucl Med 2011; 52: 697-704.

<sup>24</sup> Froeling, V., F. Elgeti, M. H. Maurer, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. Ann Nucl Med 2012; 26: 738-43.

| Etude                                                                        | Nombre de patients<br>Pathologie étudiée                            | <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur                                        | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie             | Etalon de<br>vérité               | Critère principal<br>d'évaluation /<br>Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotréotide                                                                 | Critère principal<br>d'évaluation/ Performance<br>du comparateur                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Schraml et al. 2013<sup>25</sup></b>                                      | N=51<br>TNE métastatique                                            | TEP/TDM                                                      | IRM<br>du corps<br>entier,<br>TDM<br>multiphasique | IRM<br>du corps<br>entier,<br>TDM<br>multiphasique  | Histologie,<br>imagerie,<br>suivi | Taux de détection des<br>lésions de TNE<br><br>Au niveau du patient (au<br>total)<br>51/51=100%<br>Au niveau de la lésion (au<br>total)<br>545/593=92% | Taux de détection des lésions<br>de TNE<br><br>Au niveau du patient (au<br>total)<br>51/51=100%<br>Au niveau de la lésion (au<br>total)<br>540/593=91% |
| <b>Prasad et al. 2016<sup>26</sup></b><br><br><b>Etude<br/>rétrospective</b> | N=13<br>hypoglycémie<br>pancréatogénique<br>suspectée ou<br>prouvée | TEP/TDM                                                      | TDM                                                | TDM avec<br>injection de<br>produit de<br>contraste | Histologie,<br>suivi<br>clinique  | Taux de détection d'une<br>anomalie pancréatique<br>focale<br>14/16 lésions = 87%<br>Valeur prédictive positive :<br>93,3%                             |                                                                                                                                                        |

<sup>25</sup> Schraml, C., N. F. Schwenzer, O. Sperling, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. Cancer Imaging 2013; 13: 63-72.

<sup>26</sup> Prasad, V., A. Sainz-Esteban, R. Arsenic, et al. Role of Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016.

**Tableau 3 : Résultats des études comparatives des performances diagnostique de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide et du FDG ou de la FDOPA avec étalon de vérité**

| Etude                                                                                    | Nombre des patients<br>Pathologie étudiée                                                                                                                                                   | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité                        | Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide                                                                                                                                                                                     | Performance du<br>comparateur                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Koukouraki et al.<br/>2006<sup>27</sup></b><br><br><b>Etude<br/>pharmacocinétique</b> | N=15 patients (63<br>lésions)<br>TNE GEP : n=6<br>TNE d'origine<br>inconnue : n=3<br>NEM1 : n=1<br>TNE thoracique : n=3<br>Paragangliome : n=1<br>Cancer médullaire de<br>la thyroïde : n=1 | TEP                                                           | FDG         | TEP                                     | Histologie,<br>imagerie,<br>suivi clinique | Taux de détection des<br>lésions des TNE<br>au niveau du patient<br>15/15=100%<br>Résultats discordants entre<br><sup>68</sup> Ga-édotrétotide et le<br>comparateur pour 6/15<br>patients<br><br>au niveau de la lésion<br>57/63=92% | Taux de détection<br>des lésions de<br>TNE<br><br><br><br>au niveau de la<br>lésion<br>43/63=68,2% |

<sup>27</sup> Koukouraki, S., Strauss L.G., Georgoulas V., et al. Comparison of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and [<sup>18</sup>F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 1115-22.

| Etude                           | Nombre des patients<br>Pathologie étudiée         | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité | Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Performance du<br>comparateur                                                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kumar et al. 2009 <sup>28</sup> | N=7<br><br>Caractérisation de<br>masse pulmonaire | TEP/TDM                                                       | FDG         | TEP/TDM                                 | Histologe           | <p>Fréquence des vrais et des faux résultats<br/>Résultat vrai positif<br/>3/3=100%<br/>des carcinoïdes pulmonaires (2 typiques, 1 atypique)<br/>La fixation a été plus intense qu'avec FDG</p> <p>Faux positif en cas du carcinome synovial</p> <p>Résultat négatif en cas de lésion inflammatoire, du carcinome mucoépidermoïde et de l'hamartome</p> | <p>Fréquence des vrais et des faux résultats</p> <p>Résultat positif dans tous les cas sauf hamartome</p> |

<sup>28</sup> Kumar, A., T. Jindal, R. Dutta, et al. Functional imaging in differentiating bronchial masses: an initial experience with a combination of (18)F-FDG PET-CT scan and (68)Ga DOTA-TOC PET-CT scan. Ann Nucl Med 2009; 23: 745-51.

| Etude                                                                | Nombre des patients<br>Pathologie étudiée | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité | Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide                                                                                                                                           | Performance du<br>comparateur                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jindal et al. 2011<sup>29</sup></b><br><b>Etude rétrospective</b> | N=20<br><br>TNE pulmonaire                | <br><br>TEP/TDM                                               | <br><br>FDG | <br><br>TEP/TDM                         | <br><br>Histologie  | Taux de détection des TNE<br>19/20=95%<br>Taux de détection de<br>carcinoïde pulmonaire<br>typique<br>13/13=100%<br>Taux de détection de<br>carcinoïde pulmonaire<br>atypique<br>6/7=85,7% | Taux de détection<br>des TNE<br><br>14/20=70%<br>Taux de détection<br>de carcinoïde<br>pulmonaire<br>typique<br>7/13=53,85%<br>Taux de détection<br>de carcinoïde<br>pulmonaire<br>atypique<br>7/7=100% |
| <b>Venkitaraman et al.<br/>2014<sup>30</sup></b>                     | N=34<br><br>TNE pulmonaire                | <br><br>TEP/TDM                                               | <br><br>FDG | <br><br>TEP/TDM                         | <br><br>Histologie  | Au niveau du patient (au<br>total)<br>Se 25/26=96%<br>Sp 6/6=100%<br>Carcinoïde typique<br>21/21=100%<br>Carcinoïde atypique<br>4/8=80%                                                    | Au niveau du<br>patient (au total)<br>Se 18/26=69%<br>Sp 1/9=11%<br>Carcinoïde typique<br>13/21=62%<br>Carcinoïde<br>atypique<br>5/5=100%                                                               |

<sup>29</sup> Jindal, T., A. Kumar, B. Venkitaraman, et al. Evaluation of the role of [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT and [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC-PET/CT in differentiating typical and atypical pulmonary carcinoids. Cancer Imaging 2011; 11: 70-5.

<sup>30</sup> Venkitaraman, B., S. Karunanithi, A. Kumar, et al. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41: 856-64.

| Etude                                  | Nombre des patients<br>Pathologie étudiée     | <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide:<br>Technique<br>d'imagerie | Comparateur | Comparateur:<br>Technique<br>d'imagerie | Etalon de<br>vérité         | Performance du <sup>68</sup> Ga-<br>édotrétotide                                                                         | Performance du<br>comparateur                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Putzer et al. 2010<sup>31</sup></b> | N=15 TNE<br>avant radiothérapie<br>vectorisée | TEP                                                           | FDOPA       | TDM (n=13)                              | Imagerie,<br>suivi clinique | Taux de détection des<br>lésions de TNE<br>Au niveau du patient<br>7/11=64%<br>Au niveau de la lésion : 208<br>détectées | Taux de détection<br>des lésions de<br>TNE<br>Au niveau du<br>patient<br>7/11=64%<br>Au niveau de la<br>lésion : 86<br>détectées avec<br>FDOPA et 124<br>avec TDM |

TNE: tumeur neuroendocrine, TEMP: tomographie par émission monophotonique, TEP: tomographie par émission de positons, TEP/TDM: tomographie par émission de positons couplée avec tomodensitométrie, TNE GEP: tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, Se: sensibilité, Sp: spécificité, TDM: tomodensitométrie, TEMP/TDM: tomographie par émission monophotonique couplée avec tomodensitométrie, EUS: écho endoscopie (endoscopic ultrasound), FDG: fludésoxyglucose (<sup>18</sup>F), FDOPA: 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dihydroxyphenylalanine (ou 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-DOPA). IRM : imagerie par résonance magnétique

---

<sup>31</sup> Putzer, D., M. Gabriel, D. Kendler, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide and <sup>18</sup>F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine 2010; 54: 68-75.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté pour le  $^{68}\text{Ga}$ -édotrétotide dans la littérature.

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

### 9.2.3 Données issues du RCP

« L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Comme la dose efficace est de 4,4 mSv chez l'homme et 5 mSv chez la femme en cas d'administration de 200 MBq, l'activité maximale de IASOTOC recommandée chez un patient de 70 kg, ces effets indésirables ne risquent de survenir qu'avec une très faible probabilité. »

### 9.2.4 Données issues d'autres sources

Dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique pour l'ATU nominative, 203 patients ont bénéficié de la TEP au DOTA-TOC 50 microgrammes marqué au gallium-68. Aucun événement indésirable grave ou non grave lié à l'administration du  $^{68}\text{Ga}$ -édotrétotide n'a été rapporté lors de cette utilisation.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Dans le cadre de l'ATU nominative, le  $^{68}\text{Ga}$ -édotrétotide a été utilisé dans les situations suivantes :  
En cas de tumeur neuroendocrine suspectée :

- Diagnostic et détection topographique d'une tumeur neuroendocrine fortement suspectée (aspect radiologique d'une lésion évocateur d'une lésion neuroendocrine et/ou biologie montrant de façon non ambiguë l'hyperproduction d'une hormone ou d'un marqueur correspondant à une pathologie neuroendocrine).

En cas de tumeur neuroendocrine connue :

- Bilan d'extension initial,
- Recherche de la localisation primitive, en cas de localisation secondaire de nature neuroendocrine,
- Bilan d'extension d'une récurrence connue,
- Recherche d'une récurrence occulte ou suspicion de récurrence diagnostiquée cliniquement ou sur un autre examen.

## 09.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni des études avec étalon de vérité, comparatives pour étayer les performances diagnostiques d'IASOTOC dans les tumeurs neuroendocrines. Ces études portaient sur la détection, la stadification ou le suivi thérapeutique de TNE gastro-entéro-pancréatique ou pulmonaire.

Les études comparatives versus pentétrétotide sont au nombre de 5 dont 4 ont porté sur de faibles effectifs (de 4 à 27 patients). Une étude a porté sur 84 patients dans le cadre d'une TNE suspectée (n=13), d'une stadification (n=36), ou d'un suivi thérapeutique (n=35). Sur les 84 patients, 33 ont reçu le pentétrétotide seul, 33 ont reçu  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-TOC et 18 ont reçu à la fois  $^{111}\text{In}$ -DOTA-TOC et  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-TOC. Les résultats en termes de spécificité et de sensibilité

semblent en faveur de IASOTOC avec, pour IASOTOC : Se 97%, Sp 92% et pour les comparateurs TEMP Se 52%, Sp 92%, TDM Se 61%, Sp 71%. Le comparateur qui n'était pas exclusivement du pentrétéotide et les effectifs réduits de chaque groupe limitent la portée des résultats observés.

Neuf études ont comparé IASOTOC à l'imagerie morphologique, dont 4 études rétrospectives. Une seule étude a comparé IASOTOC à la F-DOPA, mais sur un faible effectif de 15 patients avec TNE avant radiothérapie vectorisée.

Pour étayer les performances diagnostiques d'IASOTOC dans le méningiome, on dispose de 3 études toutes rétrospectives, ce qui constitue une limite méthodologique importante (sur un effectif de 26 à 134 patients). Une étude<sup>10</sup> rétrospective sur une période de 6 ans a comparé la précision diagnostique de l'IRM et du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide chez 134 patients avec méningiome avant la radiothérapie. L'utilisation du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide a permis de détecter 190 méningiomes, alors que l'IRM en avait détecté 171 (soit 90% des méningiomes détectés par <sup>68</sup>Ga-édotrétotide).

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance.

Au total, les études disponibles versus comparateur cliniquement pertinent, reposant sur de faibles effectifs ou rétrospectives, ne permettent pas de tirer de conclusion solide quand à un éventuel avantage diagnostique d'IASOTOC par rapport à ses comparateurs.

IASOTOC n'a pas d'impact direct sur la mortalité, la morbidité, le handicap, la qualité de vie. On ne dispose pas de résultat d'étude relatif à son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des TNE et des méningiomes.

IASOTOC est livré « prêt à l'emploi » mais la durée de conservation de 4 heures à partir de l'heure de fin de synthèse est un facteur limitant l'accès à ce diagnostic.

## 09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir.

# 010 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

---

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 010.1 Tumeurs neuroendocrines

Les données disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les différentes techniques diagnostiques entre-elles. La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine reste l'examen diagnostique de 1<sup>ère</sup> intention des TNE gastro-entéro-pancréatiques. La TEP à IASOTOC a une place dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ou bronchiques suspectées ou connues dans le cadre du bilan initial (bilan d'extension), du suivi d'une TNE, de la détermination pronostique d'une TNE métastatique.

## 010.2 Méningiomes

L'examen d'imagerie morphologique (IRM) reste l'examen de référence. L'imagerie fonctionnelle avec la TEP à IASOTOC peut compléter l'IRM dans certaines situations limitées telles que, par exemple, un diagnostic sur imagerie incertain, en cas de formes invasives ou agressives (stade II ou III), dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique des lésions étendues ou multicentriques.

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité des affections est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les pathologies recherchées par la TEP au gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) édotrétotide sont des pathologies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie.

► Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe d'autres examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► Parmi les examens diagnostiques disponibles, la TEP à IASOTOC a une place dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ou bronchiques suspectées ou connues sans possibilité de hiérarchiser les différents examens (cf. paragraphe 010.1). L'imagerie fonctionnelle avec la TEP à IASOTOC peut compléter l'IRM dans certaines situations de méningiomes (cf. paragraphe 010.2).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration solide d'un gain de performance diagnostique de la TEP à IASOTOC par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ou aux examens conventionnels d'imagerie, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle,
- de la transposabilité des données expérimentales en situation réelle liée à la disponibilité de la technique nécessaire au marquage par le gallium 68,
- de l'absence d'impact direct démontré de IASOTOC sur la mortalité, la morbidité, le handicap, la qualité de vie des patients atteints de tumeur neuroendocrine ou de méningiome,
- de l'absence de données identifiées sur l'impact éventuel d'IASOTOC sur l'organisation du système de soins,

IASOTOC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IASOTOC 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.**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des performances diagnostiques de la TEP avec IASOTOC,
- mais de l'absence de démonstration probante d'un éventuel avantage en termes de performance diagnostique d'IASOTOC par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents,
- et de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines et des méningiomes,

la commission de la Transparence estime qu'IASOTOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.2.

## 011.3 Population cible

L'incidence des tumeurs neuroendocrines est d'environ 5,25/100 000<sup>32</sup>, soit environ 3 500 nouveaux cas par an en France. Bien qu'ayant un taux d'incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur relative longue survie, et sont le 2<sup>ème</sup> cancer le plus prévalent après le cancer colorectal<sup>3</sup>. La prévalence est estimée à 35/100 000<sup>32</sup>, soit 23 310 patients. L'évolution des TNE est lente, aussi une réévaluation de l'extension de la maladie par l'imagerie fonctionnelle de l'expression des récepteurs de la somatostatine est indiquée tous les 2-3 ans pour chaque patient. Cela correspondrait à un nombre théorique d'examens d'environ 7 770 – 11 655 par an (en moyenne 9 713).

Selon avis d'expert, la population cible serait d'environ 5 000 examens par an, une fois les centres experts équipés.

L'utilisation dans le diagnostic des méningiomes (80 cas pour 100 000 habitants) est très limitée.

### Estimation

La population cible devrait être comprise entre 5 000 et 9 700 examens par an, une fois les centres experts équipés.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

La Commission relève qu'IASOTOC est un produit radiomarqué prêt à l'emploi, qui ne nécessite donc pas un radiomarquage extemporané au sein de la radiopharmacie du service de médecine nucléaire. Sa durée de conservation est de 4 heures à compter de l'heure de fin de synthèse.

---

<sup>32</sup> Öberg K1, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7.