

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****SIR-SPHERES**, microsphères d'Yttrium-90**Avis favorable dans le traitement des métastases hépatiques non résécables
du cancer colorectal en échappement thérapeutique,
pour la prise en charge temporaire dans le cadre d'une étude****L'essentiel**

- ▶ SIR-SPHERES se compose de microsphères en résine, de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'Yttrium-90. Son utilisation est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou curiethérapie, qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur.
- ▶ SIR-SPHERES concerne les patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal, en échappement thérapeutique.
- ▶ Les données cliniques sont en faveur du traitement par SIR-SPHERES. Néanmoins, la méthodologie des études limite leur interprétation.
- ▶ L'intérêt potentiel de SIR-SPHERES justifierait une prise en charge dérogatoire pour permettre le recueil de données cliniques complémentaires, par la mise en place d'un essai contrôlé randomisé bien mené.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de référence des métastases hépatiques d'un cancer colorectal est la résection chirurgicale. Elle est indiquée seulement si une exérèse complète est possible (en 1 ou 2 temps).
- Lorsque la résection n'est pas possible, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative constitue la stratégie de référence.
 - Cette chimiothérapie est recommandée dans les conditions suivantes :
 - sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
 - à des doses adaptées à la tolérance ;
 - avec une preuve anatomopathologique formelle de cancer, au moins sur la tumeur primitive ;
 - sur des métastases non résécables ;
 - chez un patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2),
 - n'ayant pas de défaillance viscérale grave
 - et informé des bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels du traitement.
 - L'utilisation simultanée ou alternée de toutes les spécialités pharmaceutiques efficaces de chimiothérapie et de biothérapie doit être envisagée.
 - L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement. En cas de réponse, la résection doit être rediscutée. Si les métastases restent non résécables, la poursuite de la chimiothérapie ou une pause thérapeutique doit être discutée avec le patient. Enfin, en cas de progression de la maladie, l'arrêt ou le changement du protocole de chimiothérapie sont les deux seules options.

Données cliniques

- Quatre études relatives au dispositif SIR-SPHERES sont disponibles.
 - Une étude randomisée ouverte, multicentrique, chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases non résecables limitées au foie, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotécan, oxaliplatine). L'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression de la métastase hépatique avec un traitement par SIR-SPHERES associé à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracile (5-FU), par rapport à la même chimiothérapie seule. Les résultats ont montré un délai de progression médian dans le foie de 5,5 mois chez les patients traités par SIR-SPHERES associé à une chimiothérapie systémique *versus* 2,1 mois par rapport à la même chimiothérapie seule (risque relatif = 0,38 ; IC 95 % : [0,20-0,72] ; p = 0,003). Le suivi moyen était de 24,8 mois. Les limites de cette étude sont les suivantes : l'effectif de patients est faible et les patients inclus n'avaient pas bénéficié des traitements de chimiothérapie de référence (notamment par bevacizumab). De plus, le protocole autorisait la possibilité de *cross-over* entre les bras de traitement, source de biais potentiels.
 - Une étude comparative non randomisée de deux cohortes appariées chez 58 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes (≥ 20 %) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, irinotécan, oxaliplatine) et agents biologiques. L'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression des patients recevant un traitement par SIR-SPHERES comparés à un groupe contrôle recevant un traitement symptomatique adapté. La durée de suivie n'était pas précisée.
 - Une étude non comparative prospective, multicentrique, chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résecables d'un cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotécan, oxaliplatine). L'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-SPHERES. La durée médiane de suivi était de 11 mois.
 - Une étude ouverte de phase 1 chez 25 patients atteints de métastases hépatiques d'un cancer colorectal et réfractaires au traitement de chimiothérapie par 5-FU. L'objectif était d'évaluer la dose maximale d'irinotécan administrée en complément de SIR-SPHERES.
- Une revue Cochrane a également été analysée. Elle évalue l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seule ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les auteurs soulignent :
 - d'une part, le manque de preuves concernant cette technique chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en termes d'amélioration de la survie et de la qualité de vie ;
 - d'autre part, la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de cette technique.

Intérêt du dispositif

- Le service attendu (SA)* de SIR-SPHERES est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits remboursés par l'Assurance maladie.
- Néanmoins, l'intérêt potentiel de SIR-SPHERES justifierait une prise en charge dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données cliniques suffisantes (article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale).
- A l'issue de la prise en charge exceptionnelle, l'intérêt de SIR-SPHERES sera réévalué au vu des nouvelles données cliniques. Cette réévaluation conduira ou non au remboursement selon les modalités habituelles.

* Le service attendu d'un dispositif médical (SA) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de sa place dans la stratégie. La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé de la HAS évalue le SA, qui peut être suffisant ou insuffisant pour que le dispositif médical soit pris en charge par l'Assurance maladie.

