



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

07 juillet 2009

| CONCLUSIONS             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom :                   | <b>SIR-Spheres, Microsphères d'Yttrium-90</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Modèles et références : | Celui proposé par le demandeur (cf page 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fabricant :             | <b>SIRTEX Medical Products Pty Ltd (AUSTRALIE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Demandeur :             | <b>SIRTEX Medical Europe GmbH (ALLEMAGNE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indications :           | <p>Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <u>Tumeurs primitives du foie non résécables</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>1- <b>Carcinome hépatocellulaire (CHC)</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>- Après échec ou en cas de contre-indication à la chimioembolisation</li></ul></li><li>➤ <u>Tumeurs secondaires du foie non résécables</u> :<ul style="list-style-type: none"><li>2- <b>Métastases hépatiques du cancer colorectal</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>- Chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps, mais qui sont définitivement non résécables ;</li><li>- Chez des patients hyper-résistants</li></ul></li><li>3- <b>Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>- Chez des patients avec une extension hépatique très importante, un mauvais état général et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 (patients non répondeurs à la chimioembolisation).</li></ul></li></ul></li></ul></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Données disponibles :   | <p>Onze études qui évaluent spécifiquement l'efficacité et la sécurité de SIR-Spheres dans l'ensemble des indications revendiquées sont fournies par le demandeur :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>3 essais cliniques menés sur le carcinome hépatocellulaire non résécables</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>1 étude prospective unicentrique non comparative chez 18 patients suivis à 27.4 mois évaluant la réponse tumorale en fonction de la dose de radioactivité délivrée ;</li><li>1 étude prospective unicentrique non comparative chez 71 patients suivis à 46.4 mois évaluant la réponse au traitement et 1 étude prospective unicentrique non comparative chez 24 patients cirrhotiques évaluant la réponse au traitement.</li></ul></li><li>- <b>5 essais cliniques menés sur les métastases hépatiques du cancer colorectal non résécables</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>2 études randomisées multicentriques respectivement chez 74 et 21 patients suivis à 3.5 ans et 36 mois, comparant l'association de SIR-Spheres à un protocole de chimiothérapie versus la chimiothérapie seule en termes de réponse au traitement.</li><li>3 études non comparatives dont deux prospectives et 1 rétrospective réalisées chez 30, 52 et 208 patients suivis à 18.3 mois, 11 mois et jusqu'au décès respectivement, évaluant la réponse au traitement par SIR-Spheres soit après échec d'une chimiothérapie par 5-FU soit dans le cas de patients réfractaires à l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan respectivement.</li></ul></li><li>- <b>3 essais cliniques menés sur les métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines non résécables</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>3 études non comparatives dont deux rétrospectives et une prospective réalisées chez 8, 148 et 34 patients suivis à 9.5, 42 et 33.2 mois, évaluant la réponse au traitement par SIR-Spheres.</li></ul></li></ul> |

Service Attendu  
(SA) :

***Insuffisant, compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de SIR-Spheres dans la stratégie thérapeutique. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour assurer la démonstration de l'efficacité de ce nouveau dispositif médical.***

## ARGUMENTAIRE

### Nature de la demande

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale : demande d'inscription sous nom de marque.

#### ■ Modèles et références

1 seul modèle concerné. Pas encore commercialisé en France.

#### ■ Conditionnement

SIR-Spheres est délivré dans un emballage de Type A selon la réglementation internationale des transports de matières radioactives. SIR-Spheres est fourni dans un flacon contenant de l'eau pour injection. Chaque flacon contient 3 GBq d'yttrium-90 (au temps de calibration) dans 5 ml d'eau pour injection. Le flacon, fermé par une bague de sertissage, est expédié dans un pot en plomb de 6,4 mm d'épaisseur. Le pot de plomb est logé dans un conteneur en plastique fermé. Le flacon et son contenu doivent être stockés dans leur conteneur de transport à température ambiante (15-25°C).

#### ■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

##### ➤ Tumeurs primitives du foie non résécables :

##### 1- **Carcinome hépatocellulaire (CHC) :**

- Après échec ou en cas de contre-indication à la chimioembolisation

##### ➤ Tumeurs secondaires du foie non résécables :

##### 2- **Métastases hépatiques du cancer colorectal :**

- Chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps, mais qui sont définitivement non résécables ;  
- Chez des patients hyper-résistants

##### 3- **Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines :**

- Chez des patients avec une extension hépatique très importante, un mauvais état général et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 (patients non répondeurs à la chimioembolisation).

### Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription.

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

#### ■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif.

Notification par le BSI (0086), Royaume uni, le 16 octobre 2002.

#### ■ Description

SIR-Spheres se compose de microsphères en résine, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'yttrium-90. L'yttrium est un isotope à forte énergie émettant des bêta purs, sans aucune émission gamma primaire. Le parcours maximal du rayonnement de la particule est de 11 mm dans les tissus avec un parcours moyen de 2,5 mm et une demi-vie de 64h.

## ■ Fonctions assurées

SIR-Spheres est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT), aussi appelée "curiathérapie" qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur.

Les microsphères scellées, chargées à l'Yttrium-90, vont irradier les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines du foie. Une fois implantées, ces microsphères vont se loger de manière préférentielle dans les artérioles des nodules cancéreux et délivrer un rayonnement local de l'ordre de quelques millimètres afin de détruire ces derniers. Le niveau de radiation diminue rapidement avec la distance : les bêta-radiations de l'Yttrium-90 ont un parcours moyen de 2,5 mm dans les tissus voisins limitant ainsi l'activité à proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain.

La région tumorale reçoit un plus grand nombre de SIR-Spheres par unité de volume que le foie normal. Une fois que les microsphères de SIR-Spheres sont implantées, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent à leur point d'implantation de façon permanente.

## ■ Acte ou prestation associée

L'acte correspondant à l'implantation de SIR-Spheres est décrit à la version 15 (21 décembre 2008) de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Il est présenté dans le tableau ci-dessous.

| Code    | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EDLL002 | <b>Injection intra-artérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée</b><br>Indication : carcinome hépatocellulaire<br>Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale<br>Environnement : spécifique<br>Activité 1 : cathétérisme de l'artère hépatique par voie artérielle transcutanée<br>Activité 2 : préparation et administration du radio-isotope<br>(YYYY170, YYYY300, ZZLP030) |

## Service Attendu

### 1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Onze études qui évaluent spécifiquement l'efficacité et la sécurité de SIR-Spheres dans l'ensemble des indications revendiquées sont fournies par le demandeur.

Les critères de jugement analysés dans ces études sont :

- **La rémission** du patient basée sur l'évolution des marqueurs tumoraux (taux d'AFP ou de ferritine) : plusieurs niveaux de réponse ont été distingués :
  - Rémission complète : retour à la valeur normale des marqueurs tumoraux.
  - Rémission partielle : diminution d'au moins 50% du taux d'AFP chez des patients présentant au départ un niveau supérieur à 100 ng/mL.
- **Le taux de réponse tumorale** : évaluation à partir des recommandations de l'EORTC (European Organisation For Research and Treatment of Cancer), par la mesure de l'évolution de l'aire et du volume total de la tumeur et du marqueur tumoral ACE (Antigène carcino-embryonnaire) uniquement chez les patients qui avaient un niveau d'ACE élevé à

l'inclusion et à partir des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Les différents niveaux de réponse étaient définis de la manière suivante :

- Réponse complète (RC)
    - Disparition totale des tumeurs, constatée sur deux scanners successifs à moins de 3 mois d'intervalle,
    - Diminution du taux sérique d'ACE à des niveaux « normaux ».
  - Réponse partielle (RP)
    - Diminution de la taille (aire et volume) des tumeurs  $\geq 50\%$  sur deux scanners successifs à moins de 3 mois d'intervalle,
    - Diminution du taux sérique d'ACE  $\geq 50\%$ .
  - Progression de la maladie (PM)
    - Augmentation de la taille des tumeurs  $\geq 25\%$ ,
    - Apparition de nouvelles lésions hépatiques,
    - Augmentation des taux sériques d'ACE  $\geq 25\%$ .
  - Stabilité de la maladie (SM)
    - Diminution de la taille tumorale ou des taux sériques d'ACE  $<$  aux critères RP,
    - Augmentation de la taille tumorale ou des taux sériques d'ACE  $<$  aux critères PM.
  - Non interprétable (NI) : Réponse impossible à évaluer.
- **Le délai jusqu'à progression de la maladie** : délai écoulé entre la randomisation et le moment où la progression de la maladie est détectée (par la mesure de l'aire ou du volume tumoral), ou le décès du patient, ou le dernier suivi pour les patients toujours en vie et n'ayant pas eu de progression de leur maladie.
  - **La survie des patients.**
  - **La qualité de vie** : questionnaire d'auto-évaluation.

#### 1.1.1 Carcinome Hépatocellulaire

- **Etude de Lau (1994)** <sup>1</sup>, prospective, unicentrique, non comparative, dont l'objectif était la recherche de dose optimale de radiation pouvant être administrée chez 18 patients atteints de carcinome hépato-cellulaire non opérable. Les critères de jugement étaient le taux de réponse (évolution des marqueurs tumoraux et du volume tumoral) et le taux de complication après implantation des microsphères.

8 patients ont reçu une dose de radiation inférieure à 120 Gy sur au moins un nodule tumoral et 8 patients ont reçu une dose de radiation supérieure à 120 Gy sur toutes les tumeurs. 2 patients ont été exclus pour extension extra-hépatique. Le suivi moyen était de 27.4 mois.

Chez les 10 patients dont le niveau initial d'AFP était supérieur à 300ng/mL, 8 ont eu une diminution du marqueur tumoral supérieure à 80 %. Les deux autres patients ont eu une diminution supérieure à 50%.

|                         | Dose de radiation $< 120$ Gy (n=8) | Dose de radiation $> 120$ Gy (n=8) | p     |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Réponse complète        | 0                                  | 0                                  | -     |
| Réponse Partielle       | 1                                  | 7                                  | 0,005 |
| Durée médiane de survie | 26,2 semaines                      | 55,9 semaines                      | 0,005 |

Aucun décès opératoire et aucune complication liée à l'implantation des microsphères n'ont été enregistrés au cours de l'étude.

<sup>1</sup> Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. Br J Cancer. 1994 Nov;70(5):994-9.

- **Etude de Lau (1998)** <sup>2</sup>, prospective, unicentrique non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des microsphères radioactives chargées à l'Yttrium-90 chez 71 patients atteints de carcinomes hépatocellulaires non résécables sans pathologie extrahépatique. Les critères de jugement étaient le taux de réponse (évolution des marqueurs tumoraux et du volume tumoral), la survie des patients et le nombre de résections chirurgicales après implantation des microsphères. L'estimation des mesures radioactives au niveau de la tumeur et de la région péri-tumorale était de 225 et 52 Gy respectivement.

- Chez les 46 patients avec un taux d'AFP supérieur à 100ng/mL, 22% (10 patients) ont obtenu une rémission complète de leur maladie et 67% (31 patients) ont obtenu une rémission partielle.

- Pour les 25 patients dont le taux de ferritine a été analysé, la valeur médiane de la diminution de ce marqueur était de 62% (34% - 99%). Le taux de réponse partielle a concerné 19 patients (26.9%) 4 à 10 mois après la première implantation de SIR-Spheres.

Aucune réponse complète n'a été enregistrée au cours de cette étude. Six patients ont connu une progression de leur maladie en raison de l'apparition de nouvelles lésions intra-hépatiques (3 patients) et de métastases extra-hépatiques (3 patients). La survie médiane des patients, à partir de la date du diagnostic, était de 9.4 mois (1.8 – 46.4 mois). Après injection des SIR-Spheres, quatre patients ont pu bénéficier d'une résection chirurgicale. 50 décès et 12 effets secondaires ont été rapportés.

- **Etude de Sangro (2006)** <sup>3</sup>, prospective, unicentrique non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des SIR-Spheres chez 24 patients atteints de carcinomes hépato-cellulaires non résécables sur foie cirrhotique. Les critères de jugement étaient le taux de réponse (volume tumoral, stabilité et progression de la maladie) et le taux de survie. Le suivi médian était de 12.5 mois. L'estimation des mesures radioactives au niveau de la tumeur et de la région péri-tumorale était de 106.3 et 36.9 Gy respectivement

Sur les 21 patients analysés :

- Une réduction de la taille des lésions cibles a été observée chez 19 patients. Cette réduction était, dans la majorité des cas, inférieure à 30%. En considérant les lésions cibles, le taux de contrôle de la maladie et le taux de réponse étaient respectivement de 100% et 23,8%. La réduction du volume tumoral a été progressive. Aucune progression des lésions cibles n'a été observée à 12,5 mois de suivi (médiane).

- Une progression de la maladie (apparition de nouvelles lésions tumorales) a été enregistrée chez 9 patients 1 à 7 mois après traitement (délai médian : 3 mois).

Au global, 88% des patients ont eu une réponse partielle ou une stabilité de leur maladie. La médiane de survie était de 7 mois (IC à 95% : 2-12 mois). Le taux de survie actuarielle à 1 an était de 30%.

### 1.1.2 Métastases hépatiques du cancer colorectal

- **Etude de Gray (2001)** <sup>4</sup>, randomisée (enveloppe scellée), multicentrique en aveugle, dont l'objectif était de comparer la survie globale et la qualité de vie de 74 patients atteints de métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal et traités par SIR-Spheres en association à une chimiothérapie à la fluoxuridine (n=36) par rapport à une chimiothérapie seule (n=34). 4 exclusions pour extension extra-hépatique. Les objectifs secondaires étaient de comparer la toxicité des deux traitements et le taux de réponse tumoral objectif.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de patients à l'inclusion. Les patients ont été suivis jusqu'au décès ou à l'arrêt du traitement ; le suivi moyen était de 3.5 ans.

La réponse au traitement est présentée dans les tableaux suivants :

<sup>2</sup> Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Feb 1;40(3):583-92.

<sup>3</sup> Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):792-800

<sup>4</sup> Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol. 2001 Dec;12(12):1711-20.

|                            | RC | RP | SM | PM | NI |
|----------------------------|----|----|----|----|----|
| <b>Aire de la tumeur</b>   |    |    |    |    |    |
| <b>CIAH</b>                | 0  | 6  | 7  | 8  | 13 |
| <b>SIR-Spheres + CIAH</b>  | 2  | 14 | 13 | 3  | 4  |
| <b>Volume de la tumeur</b> |    |    |    |    |    |
| <b>CIAH</b>                | 1  | 7  | 12 | 9  | 5  |
| <b>SIR-Spheres + CIAH</b>  | 2  | 16 | 10 | 5  | 3  |
| <b>Taux sériques d'ACE</b> |    |    |    |    |    |
| <b>CIAH</b>                | 9  | 7  | 10 | 6  | 2  |
| <b>SIR-Spheres + CIAH</b>  | 15 | 11 | 2  | 1  | 7  |

CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique

|                       | <b>Addition des réponses complètes et partielles</b> |                           |          |
|-----------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|----------|
|                       | <b>CIAH</b>                                          | <b>SIR-Spheres + CIAH</b> | <b>p</b> |
| - Aire de la tumeur   | 6                                                    | 16                        | 0.01     |
| - Volume de la tumeur | 8                                                    | 18                        | 0.03     |
| - Taux sérique d'ACE  | 16                                                   | 26                        | 0.004    |

Enfin, les patients du groupe CIAH ont été plus nombreux à développer une progression de la maladie que les patients du groupe SIR-Spheres + CIAH, tous critères confondus.

Le délai médian de progression de la maladie chez les patients CIAH vs SIR-Spheres + CIAH était variable selon les critères de jugement :

|                                         | CIAH | SIR-Spheres + CIAH | p     |
|-----------------------------------------|------|--------------------|-------|
| Mesure à partir de l'aire tumorale      | 9.7  | 15.9               | 0.001 |
| Mesure à partir du volume tumoral       | 7.6  | 12                 | 0.04  |
| Mesure à partir des taux sériques d'ACE | 5.7  | 6.7                | 0.06  |

Aucune différence significative entre les groupes en termes de taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans, du calcul de la moyenne et de la médiane n'a été montrée.

Pas de différence significative entre les groupes en termes de taux de décès (RR=1.41 ; IC 95% = 0.86-2.34 ; p=0.18) et de qualité de vie et de fréquence d'évènements indésirables de grades 3 et 4 (23 dans chaque groupe).

- **Etude de Van Hazel (2004)** <sup>5</sup>, contrôlée randomisée (par ordinateur), multicentrique en aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la toxicité d'un traitement par SIR-Spheres (n=11) en association à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) par rapport à la même chimiothérapie seule (n=10) chez 21 patients atteints d'un cancer colorectal avancé. L'évaluation était faite en termes de taux de réponse, délai jusqu'à la progression, qualité de la vie et survie des patients.

Les patients avaient tous des métastases hépatiques bi-lobaires. 2 patients du groupe contrôle n'ont pas reçu le traitement à cause d'une détérioration rapide de leur état et sont décédés à 30 et 45 jours après inclusion dans l'étude. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de patients à l'inclusion. Les protocoles de traitement n'étaient pas équivalents en termes de nombre de cycles de chimiothérapie (38 vs 89 cycles). Le suivi moyen était de 36 mois.

<sup>5</sup> Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol. 2004 Nov 1;88(2):78-85.

Aucune réponse complète n'a été relevée dans aucun des groupes. Les seules différences statistiques significatives entre les deux groupes ( $p < 0.001$ ) sont observées en terme de réponse partielle, stabilité de la maladie, progression de la maladie. Le délai jusqu'à progression de la maladie était significativement plus long chez les patients du groupe SIR-Spheres (18.6 mois vs 3.6 mois ;  $p = 0,0005$ ). Les patients traités par SIR-Spheres + 5-FU/LV avaient une médiane de survie de 29,4 mois et ceux traités par 5-FU/LV seul de 12,8 mois ( $IC=0,12-0,91$  ;  $p=0,025$ ). L'évolution de la qualité de vie à trois mois était similaire dans les deux groupes, qu'elle soit évaluée par le patient lui-même ou par le clinicien. 13 (SIR-Spheres + 5-FU/LV) vs 5 (5-FU/LV) événements indésirables ont été rapportés.

- **Etude de Lim (2005)** <sup>6</sup>, prospective, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SIR-Spheres chez 30 patients atteints de métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal après échec d'une chimiothérapie par 5-FU. L'évaluation était faite en termes de taux de réponse, statut de performance et analyse de la survie. Les patients ont été suivis tous les mois. La durée médiane de suivi a été de 18.3 mois. Les taux de réponse à 2 mois aux SIR-Spheres selon traitements antérieurs sont présentés ci dessous :

|                                        | RP       | SM      | PM       |
|----------------------------------------|----------|---------|----------|
| Nombre total de patients               | 10 (33%) | 8 (27%) | 12 (40%) |
| Echec du 5-FU seul                     | 6        | 1       | 1*       |
| Echec du 5-FU + CPT-11 + Oxaliplatine  | 3        | 2       | 8        |
| Echec du 5-FU + CPT-11 ou Oxaliplatine | 2        | 2       | 4        |

Le délai médian jusqu'à progression de la maladie pour la totalité des patients était de 5,3 mois. Les patients ayant eu une réponse partielle avaient un délai médian jusqu'à progression de la maladie de 9,2 mois.

Les patients préalablement traités par 5-FU seul avant l'administration de SIR-Spheres avaient un meilleur profil de survie sans progression ou de survie globale que ceux ayant eu plusieurs lignes de traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents entre 2 et 8 semaines étaient la fatigue, l'anorexie, les nausées et les douleurs abdominales. Dans la majorité des cas, leur intensité était moyenne et ils ont pu être soulagés par la prise d'antiémétiques et d'antalgiques.

**Etude de Kennedy (2006)** <sup>7</sup>, rétrospective multicentrique non comparative n'a pas été retenue en raison d'une trop faible qualité méthodologique.

**Etude de Mancini (2006)** <sup>8</sup>, prospective, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SIR-Spheres chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal et réfractaires à 2 lignes de traitements (irinotécan et/ou oxaliplatine). L'évaluation était faite en terme de réponse clinique hépatique, délai jusqu'à progression de la pathologie hépatique et qualité de vie. La durée médiane de suivi a été de 11 mois. 2 patients ont été exclus pour non respect des critères d'inclusion.

|                 | RC | RP | SM | PM |
|-----------------|----|----|----|----|
| Taux de réponse | 1  | 11 | 12 | 22 |

4 patients n'avaient pas pu être analysés. Parmi les répondants, la diminution maximum du diamètre tumoral a été de 35 mm, la médiane de survie globale était de 13 mois (7-18 mois) et le

<sup>6</sup> Lim L, Gibbs P, Yip D, Shapiro JD et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. BMC Cancer. 2005 Oct 15;5:132

<sup>7</sup> Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jun 1;65(2):412-25.

<sup>8</sup> Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G et al. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. [In Vivo](#). 2006 Nov-Dec;20(6A):711-4

délai médian de progression de la maladie (le plus fréquemment extra-hépatique) était de 4 mois (3 – 5).

Les résultats de qualité de vie sont issus de l'analyse intermédiaire sur 35 patients. Le traitement par SIR-Spheres avait une influence non significative sur la qualité de vie globale. Les patients n'ont pas reporté de niveaux de douleur élevés.

### 1.1.3 Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

**Etude de Murthy et al publiée en 2008<sup>9</sup>**, rétrospective, unicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des SIR-Spheres dans le traitement des métastases hépatiques non résécables de tumeurs neuroendocrines, chez 8 patients réfractaires ou intolérants à une embolisation non radioactive. Les critères de jugement étaient la réponse au traitement et la survie des patients. La durée médiane de suivi a été de 9.5 mois.

Au total, 18 embolisations préalables avaient été effectuées : 11 embolisations artérielles et 7 chimioembolisations. Le délai médian entre le diagnostic des métastases hépatiques et le premier traitement par microsphères était de 26,5 mois (moyenne : 32,8 mois ; 11 à 89). Le délai médian entre la première embolisation artérielle hépatique ou chimioembolisation et l'implantation des SIR-Spheres était de 7,5 mois (moyenne : 7,5 mois ; 2 à 14).

|                 | RC | RP | SM | PM |
|-----------------|----|----|----|----|
| Taux de réponse | 0  | 1  | 4  | 3  |

La durée médiane de survie était de 14 mois (moyenne = 11,25 ; 3-15 mois) à partir du traitement par les SIR-Spheres et de 36,5 mois (moyenne = 43,88 ; 16-105 mois) à partir du diagnostic des métastases hépatiques. Les événements indésirables les plus fréquents après le premier traitement (8 patients), le deuxième traitement (3 patients) ou le troisième traitement (1 patients) étaient la fatigue, la fièvre, les nausées et les douleurs abdominales. Dans la majorité des cas, leur intensité était moyenne (grade 2).

**Etude de Kennedy et al publiée en 2008<sup>10</sup>**, rétrospective, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des SIR-Spheres dans le traitement des métastases hépatiques non résécables de tumeurs neuroendocrines chez 148 patients. Les critères de jugement étaient la réponse au traitement et la survie des patients. La durée médiane de suivi a été de 42 mois. Au total le nombre de radioembolisations était de 185. La dose moyenne de SIR-Spheres administrée était de  $1,31 \pm 0,53$  (1,23 – 1,38) GBq.

|                                          | RC     | RP        | SM       | PM     |
|------------------------------------------|--------|-----------|----------|--------|
| Taux de réponse à 3 mois (168/185 ; 87%) | 5 (3%) | 112 (60%) | 42 (23%) | 9 (5%) |

La survie médiane était de 70 mois. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la fatigue (n=12), les nausées (n=6) et les douleurs abdominales (n=5). Dans 67% des cas il n'y a pas eu d'événements indésirables (n=124).

**Etude de King et al publiée en 2008<sup>11</sup>**, prospective, unicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des SIR-Spheres dans le traitement des métastases hépatiques non résécables de tumeurs neuroendocrines chez 34 patients. Les critères de jugement étaient la réponse au traitement et la survie des patients. La durée moyenne de suivi a été de 35.2 +/- 3.2 mois. Le délai moyen entre le diagnostic des tumeurs primaires et l'implantation des SIR-Spheres était de 55,9 mois (1-306). Le délai moyen entre le diagnostic des métastases hépatiques et la radioembolisation était de 36,61 mois (2-184). 20 patients (59%) avaient des atteintes extrahépatiques.

<sup>9</sup> Murthy R, Kamat P, Nunez R, Madoff DC et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. J Vasc Interv Radiol. 2008 Jan;19(1):145-51.

<sup>10</sup> Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. Am J Clin Oncol. 2008 Jun;31(3):271-9.

<sup>11</sup> King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer. 2008 Sep 1;113(5):921-9.

|                 | RC | RP | SM | PM |
|-----------------|----|----|----|----|
| Taux de réponse | 6  | 11 | 5  | 11 |

1 patient, décédé un mois après le traitement n'a pu être soumis à des examens radiologiques.

La réponse basée sur l'évolution des marqueurs tumoraux est présentée ci-dessous :

|                                           | Patients sans atteinte extrahépatique (n=15) | Patients avec atteintes extrahépatiques (n=18) |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Diminution du taux de CgA de moins de 25% | 4 (27%)                                      | 4 (22%)                                        |
| Diminution du taux de CgA de moins de 50% | 9 (60%)                                      | 6 (50%)                                        |
| Augmentation du taux de CgA               | 2 (13%)                                      | 5 (28%)                                        |
| Aucune évolution des marqueurs tumoraux   | 0                                            | 3 (17%)                                        |
| Nadir moyen de CgA                        | 146.2+/-50.2 U/L                             | 328.4+/-109.7 U/L                              |
| Délai moyen pour atteindre cette valeur   | 8.6+/-2.4 mois                               | 5.1+/-1.5 mois                                 |

CgA : Chromogranine A

La survie moyenne était de 27.6 +/- 2.3 mois. 14 patients (41%) sont décédés d'une progression métastatique de la pathologie au cours des 28 premiers mois suivant l'opération. La survie moyenne pour ce groupe de patients était de 14,6 ± 2,2 mois. Chez les 20 patients restants (58%), une survie moyenne de 36.5 ± 1.8 mois a été observée. Parmi ces sujets, 12 n'ont pas connu de rechute de leur maladie hépatique. Leur survie moyenne était de 33.3 ± 2.3 mois. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, les nausées, la fièvre, l'anorexie, et les douleurs abdominales, nécessitant la prise d'analgésiques non opioïdes.

**Les études proposées par le demandeur dans les 3 indications revendiquées sont de faible niveau de preuve, avec :**

- 2 études randomisées de faible effectif (74 et 21 patients) comportant de nombreux biais méthodologiques de niveaux 3 et 4.
- 6 études prospectives non comparatives de faible effectif (de 18 à 71 patients) de faible niveau méthodologique (de niveau 4 à 5).
- 3 études rétrospectives non comparatives de faible effectif (de 8 à 208 patients) de très faible niveau méthodologique (niveau 5).

**Au total, l'analyse des études fournies dans le dossier ne permet pas à la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations d'évaluer le rapport effet thérapeutique/effets indésirables ainsi que les risques liés à l'utilisation des SIR-Spheres dans les 3 indications revendiquées.**

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

### 1.2.1 Carcinome Hépatocellulaire

En fonction du type de CHC et de la sévérité de la cirrhose (mesurée selon le score de Child-Pugh), le traitement est défini selon l'algorithme suivant <sup>12</sup>:

<sup>12</sup> Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thesaurus de cancérologie digestive. 2007.

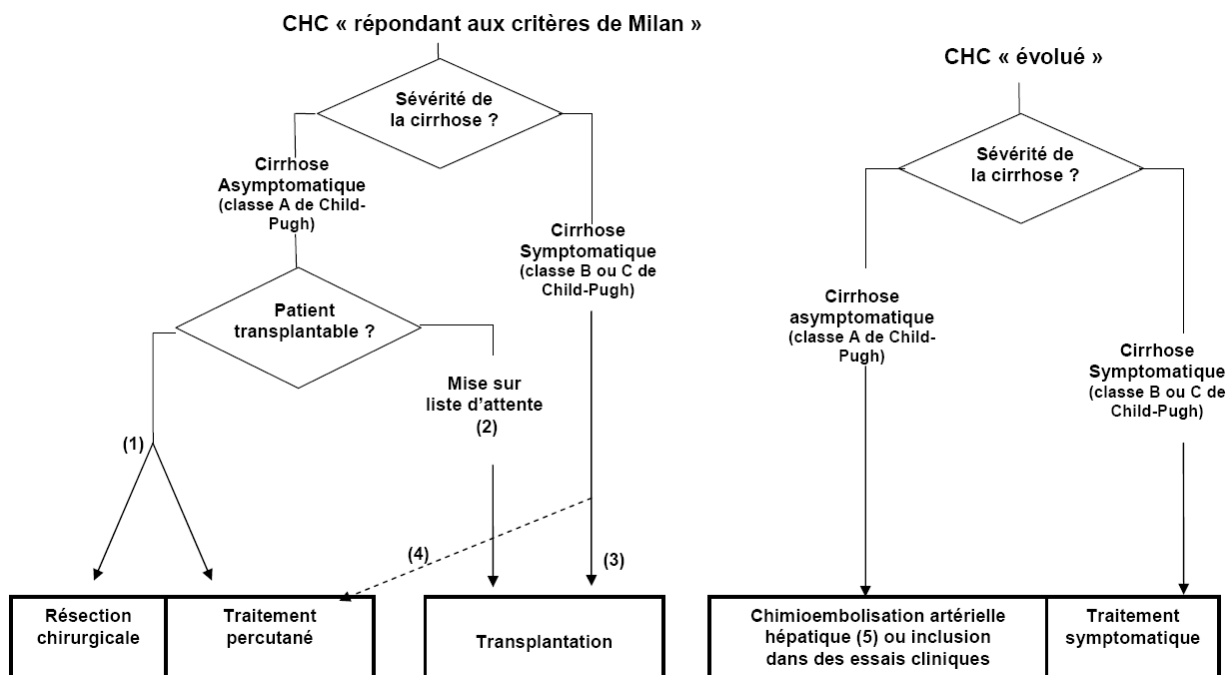


Schéma 1. Arbre décisionnel concernant le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un patient cirrhotique, adapté d'après les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2007 <sup>12</sup>

**CHC « répondant aux critères de Milan »** : 1 nodule de diamètre inférieur à 5 cm ou 2 à 3 nodules de diamètre inférieur à 3 cm ;

**CHC « évolué »** : 1 nodule de diamètre supérieur à 5 cm ou plus de 3 nodules ;

(1) à discuter au cas par cas en fonction du nombre de nodules et de leur localisation, de l'existence de signes d'hypertension portale ;

(2) éventuellement précédée d'un traitement local (traitement percutané, chimioembolisation, résection) ;

(3) indication à discuter avec un centre de transplantation ;

(4) éventuellement pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite ;

(5) à discuter au cas par cas dans le strict respect des contre-indications

**Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) et CHC « petit »** : Si la cirrhose est considérée comme grave, la transplantation hépatique constitue le traitement de référence. En cas de contre-indication à la transplantation, une destruction percutanée par radiofréquence peut être envisagée pour les patients de classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite.

**Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) et CHC évolué** : Le traitement symptomatique constitue la référence. Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée.

**Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) et CHC « petit »** : l'indication d'une transplantation doit être discutée. En cas de contre-indication ou d'avis négatif d'un centre de référence, les alternatives parmi les traitements curatifs sont, par ordre de préférence, la résection et la destruction percutanée par radiofréquence. Pour les patients non opérables et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané, l'alternative thérapeutique est une chimioembolisation lipiodolée, surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée.

**Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) et CHC évolué** : En l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatique, une résection et/ou une chimioembolisation peuvent être envisagées. Dans le cas contraire, aucun traitement à visée anti-tumorale ne peut être proposé.

**CHC sur foie non cirrhotique** : La résection chirurgicale donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal. Si cette stratégie est contre-indiquée, la discussion des autres méthodes thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose.

En cas de tumeurs non résécables et de contre-indication ou d'échec à la radiofréquence, le patient doit suivre une thérapie palliative. Le traitement de référence, est la chimioembolisation. En cas d'échec ou de contre-indication à la chimioembolisation, il n'existe, aucune alternative thérapeutique.

#### 1.2.2 Métastases hépatiques du cancer colorectal

- La greffe hépatique ne pouvant être envisagée, le traitement de référence est la résection chirurgicale. Elle est indiquée seulement si une exérèse complète est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre de métastases n'est pas un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Des traitements complémentaires à la résection peuvent être envisagés afin d'optimiser les chances de guérison : chimiothérapie systémique pré/post opératoire, destruction par radiofréquence, chimiothérapie intra artérielle hépatique post-opératoire.

- Lorsque la résection n'est pas possible, le second traitement curatif pouvant être envisagé est la radiofréquence percutanée. En cas d'échec ou d'impossibilité de la radiofréquence, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative constitue la stratégie de référence. Elle est recommandée dans les conditions suivantes :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
- à des doses adaptées à la tolérance ;
- preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive ;
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ;
- métastases non résécables ;
- pas de défaillance viscérale grave ;
- avec utilisation simultanée ou alternée de toutes les molécules de chimiothérapie efficaces et des biothérapies.

L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement. En cas de réponse, la chirurgie 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 restantes.

#### 1.2.3 Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

On distingue d'une part les tumeurs primaires/secondaires peu différenciées et d'autre part les tumeurs bien différenciées.

► Dans le cas de tumeurs non différenciées avec présence de métastases hépatiques progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique supérieur à 50%, une chimiothérapie peut-être envisagée.

► Dans le cas des tumeurs bien différenciées, les traitements locaux sont à privilégier. Ils sont par ordre de préférence :

- La résection chirurgicale : c'est la stratégie de référence, en s'aidant éventuellement d'un traitement par radiofréquence.
- La radiofréquence percutanée.
- La chimioembolisation.

**Au total, les données fournies dans le dossier ne permettent pas d'établir la place de SIR-Spheres dans la stratégie thérapeutique pour l'ensemble des indications revendiquées.**

## 2. Intérêt de santé publique attendu

### 2.1 Gravité de la pathologie

#### 2.1.1 Carcinomes hépatocellulaires

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la principale tumeur primitive du foie. Il désigne une prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire. Il se développe à partir d'un foyer initial localisé, envahit les vaisseaux portes et métastase dans le foie lui-même par l'intermédiaire des branches portales. Il survient essentiellement sur cirrhose et tous les types de cirrhose peuvent se compliquer d'un cancer primitif du foie. Cette cirrhose peut être secondaire à l'évolution d'une maladie alcoolique ou secondaire à l'évolution d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Ce carcinome engage le pronostic vital. La survie à 5 ans en cas de carcinome sur cirrhose est inférieure à 5%. Elle est de 20 à 50% à 2 ans. En cas de carcinome hépatocellulaire sur foie sain (non cirrhotique), cette survie à deux ans est de 30 à 40%<sup>13</sup>.

#### 2.1.2 Métastases hépatiques du cancer colorectal

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer du sein<sup>14</sup>. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon<sup>15</sup>. Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome<sup>16</sup>. Les métastases concernent une majorité de patients. Elles sont observées dans 40 à 60% des cas<sup>12</sup>. Elles sont le plus souvent hépatiques (50% des cas de cancer colorectal). Le pronostic du patient dépend du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. La survie relative des malades atteints de cancer colique, tous stades confondus, est de 80% à un an et de 57% à 5 ans. En cas de métastases, ce taux est d'environ 30% à 5 ans. Ce pronostic se détériore dans le cas de métastases hépatiques non résécables avec un taux de survie de 0% à 5 ans<sup>16</sup>.

#### 2.1.3 Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont définies par un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs généraux (neurone spécifique éolase, chromogranine, synaptophysine) et de produits de sécrétions hormonales. Ces tumeurs peuvent se situer dans tout le tube digestif, de l'œsophage au rectum. Les sièges les plus fréquents sont l'iléon, l'appendice, le rectum et la région duodéno-pancréatique. On distingue les tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptômes liés à une production de peptides ou d'amines). Les tumeurs fonctionnelles nécessitent un traitement symptomatique spécifique. Au moment du diagnostic 40 à 70% des patients ont des métastases avec une survie à 5 ans inférieure à 20%<sup>17</sup>.

### 2.2 Epidémiologie de la pathologie

#### 2.2.1 Carcinomes hépatocellulaires

Avec 7289 nouveaux cas en 2007<sup>13</sup>, le cancer du foie se situe au treizième rang en terme de fréquence et représente 2,1% des cancers incidents et 5,2% des décès par cancer en France. C'est un cancer à prédominance masculine (dans plus de 80% des cas) avec une incidence annuelle de 17,6/100 000 chez l'homme et de 3,2/100 000 chez la femme. Dans le monde, 560 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, et ce cancer y représente la troisième cause de mortalité chez l'homme. Il est rare avant 50 ans (5% des cas) puis son incidence augmente avec l'âge jusqu'à 70 ans chez l'homme, pour diminuer ensuite régulièrement. L'incidence augmente jusqu'à 75 ans chez la femme et se stabilise ensuite<sup>18</sup>. On estime que 80%

<sup>13</sup> Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 5 mars 2008 : NEXAVAR 200mg, comprimé pelliculé. Saint-Denis (France) : Mars 2008.

<sup>14</sup> Institut National du Cancer. Colorectal (Cancer) [monograph on the Internet]. Boulogne Billancourt (France) ; Avril 2008

<sup>15</sup> Institut de Veille Sanitaire. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint Maurice (France) : octobre 2003. Pages 53-59

<sup>16</sup> Institut National du Cancer. Colorectal (Cancer) [monograph on the Internet]. Boulogne Billancourt (France) ; Avril 2008

<sup>17</sup> Ramage JK, Davies JH, Ardill J et al., UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut. 2005;54:iv1-iv16.

<sup>18</sup> Institut National du Cancer. Foie (Cancer). Boulogne Billancourt (France) ; Avril 2008

des patients souffrant d'un carcinome hépatocellulaire ne sont pas candidats à la résection chirurgicale.

#### 2.2.2 Métastases hépatiques du cancer colorectal

Le développement d'un cancer colorectal est fortement lié à l'âge. Il ne touche les personnes avant l'âge de 50 ans que dans moins de 6% des cas<sup>16</sup>. En 2000, l'âge moyen du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 75 chez la femme. Le cancer colorectal apparaît plus souvent chez l'homme (39,1/100 000) que chez la femme (24,6/100 000) avec un sex-ratio de 1,6. Le taux de mortalité atteint son maximum pour les sujets âgés de 85 ans et plus. Chez les patients souffrant de métastases hépatiques, seulement 20% sont éligibles à une résection chirurgicale.

#### 2.2.3 Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines concernent autant les hommes que les femmes avec un sex-ratio égal à 1<sup>19</sup>. Au moment du diagnostic, on estime que 40 à 70% des patients présentent des métastases dont une grande majorité sont des métastases hépatiques non résécables (90%)<sup>15</sup>.

### 2.3 Impact

***Le cancer, dont 320 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année est une des premières causes de mortalité en France. C'est une priorité de santé publique. Le développement de nouveaux produits à visée thérapeutique répond à cet intérêt. Cependant, les données cliniques disponibles concernant SIR-Spheres ne permettent pas de déterminer son intérêt de santé publique. Cette nouvelle modalité de traitement doit faire l'objet d'évaluations complémentaires.***

***En conclusion, compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de SIR-Spheres dans la stratégie thérapeutique, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de SIR-Spheres est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour assurer la démonstration de l'efficacité de ce nouveau dispositif médical.***

---

<sup>19</sup> Baudin E. Les tumeurs neuro-endocrines. Orphanet ; Janvier 2000

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Référence</b>                       | Gray B, Van Hazel G, Hope M et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy versus chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2001; 12:1711-20.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Type de l'étude</b>                 | Etude comparative randomisée multicentrique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Date et durée de l'étude</b>        | Patients inclus entre mai 1991 et mai 1997, et suivis pendant 3,5 ans en moyenne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Objectifs de l'étude</b>            | <b>Objectif principal</b><br>- Comparer la survie globale et la qualité de vie des patients atteints de métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal et traités par SIR-Spheres en association avec une chimiothérapie par rapport à ceux traités par chimiothérapie seule<br><b>Objectifs secondaires</b><br>- Comparer la toxicité des deux types de traitement.<br>- Comparer le taux de réponse objective tumorale des deux types de réponse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>METHODE</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Critères d'inclusion</b>            | <b>Critères d'inclusion</b><br>- Métastases hépatiques du cancer colorectal confirmées.<br>- Adénocarcinome primaire du gros intestin réséqué ou résécable.<br>- Confirmation histologique de la tumeur primitive avant inclusion ou juste après si le patient n'avait pas encore eu la résection de la tumeur primaire.<br>- Diagnostic de métastases hépatiques réalisé avant résection de la tumeur primaire.<br>- Absence de métastases résécables dans le foie ou les ganglions lymphatiques hilaires<br>- Globules blancs > $4 \times 10^4 / \text{mm}^3$<br>- Plaquettes > $1,5 \times 10^5 / \text{mm}^3$<br>- Statut de performance OMS < 3<br>- Absence d'extensions extra-hépatiques<br><b>Critères d'exclusion</b><br>- Présence d'ascite<br>- Bilirubine sérique supérieure aux taux normaux<br>- Présence de cirrhose<br>- Traitement antérieur par radiothérapie<br>- Métastases résécables<br>- Maladies tumorales concurrentes autres que les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires ou les cancers du col de l'utérus |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>        | 2 centres en Australie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Produits étudiés</b>                | - SIR-Spheres + chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) à floxuridine (FUDR).<br>- CIAH à la FUDR seule.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Critères de jugement</b>            | <b>Survie des patients</b><br>Délai de la randomisation au décès<br><b>Qualité de vie</b><br>Questionnaire d'auto-évaluation (Priestman et Baum)<br><b>Taux de réponse tumorale</b><br>Evaluation à partir des recommandations de l'EORTC (European Organisation For Research and Treatment of Cancer), par la mesure de l'évolution de l'aire et du volume total de la tumeur et du marqueur tumoral ACE (Antigène carcino-embryonnaire) uniquement chez les patients qui avait un niveau ACE élevé à l'inclusion.<br>RC = réponse complète<br>RP = réponse partielle<br>SM = stabilité de la maladie<br>PM = progression de la maladie<br><b>Tolérance</b><br>Evaluation basée sur les critères standards définis par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer).                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Taille de l'échantillon</b>         | 74 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Méthode de randomisation</b>        | ▪ <b>Randomisation</b> : enveloppe scellée.<br>▪ <b>Insu</b> : évaluateurs en aveugle, indépendants de l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b> | Analyse en ITT.<br>De nombreuses méthodes d'analyses statistiques ont été utilisées selon les critères de jugement : test binomial de Rice, test de Wilcoxon, test de Shapiro-Wilk, test du log-Rank, modèle de Cox, méthode de Kaplan Meier, test de Kruskal Wallis, test-t indépendant pour la qualité de vie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>RESULTATS</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nombre de sujets analysés</b>       | 4 patients avec diffusion extra-hépatique de leur cancer (pelvis, poumons) n'ont finalement pas été inclus dans l'étude.<br>70 patients ont été analysés :<br>- 36 patients dans le groupe SIR-Spheres + CIAH ; 1 patient est décédé rapidement après l'inclusion et n'a pas terminé l'étude<br>- 34 patients dans le groupe CIAH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Durée du suivi</b>                  | Durée moyenne de suivi : 3,5 ans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

| Caractéristiques                                                | CIAH      | SIR-Spheres + CIAH |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| Nombre de patients                                              | 34        | 36                 |
| Moyenne d'âge (ans)                                             | 62        | 59                 |
| Hommes / Femmes                                                 | 26 / 8    | 28 / 8             |
| Tumeur primitive                                                |           |                    |
| Colon                                                           | 31        | 29                 |
| Rectum                                                          | 3         | 7                  |
| Infiltration des ganglions lymphatiques                         | 24        | 24                 |
| Délai depuis le diagnostic des métastases hépatiques (jours)    |           |                    |
| Moyenne ± ET                                                    | 135 ± 244 | 137 ± 263          |
| Médiane                                                         | 51        | 56                 |
| Chimiothérapie préalable pour métastases hépatiques             | 5         | 5                  |
| Taille de la tumeur (stratification des patients à l'inclusion) |           |                    |
| < 25 %                                                          | 24        | 24                 |
| 25 %-50 %                                                       | 8         | 9                  |
| > 50 %                                                          | 2         | 3                  |

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de patients à l'inclusion.

Les caractéristiques des traitements reçus par les patients dans le cadre de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

| Caractéristiques                        | CIAH          | SIR-Spheres + CIAH |
|-----------------------------------------|---------------|--------------------|
| Dose de CIAH par patient (mg)           |               |                    |
| Moyenne ± ET                            | 1 822 ± 1 323 | 1 863 ± 1 735      |
| Médiane                                 | 1 349         | 1 445              |
| Nombre moyen de cycle de chimiothérapie | 8,0 ± 5       | 8,7 ± 5,6          |
| Dose d'activité radioactive (GBq)       |               |                    |
| Moyenne                                 | -             | 2,156 ± 0,324      |

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de patients.

Résultats

Survie des patients

La survie des patients est définie comme étant la période entre la randomisation et le décès ou le dernier suivi pour les patients toujours en vie.

3

Les taux de survie sont présentés dans le tableau suivant :

|                | CIAH | SIR-Spheres + CIAH |
|----------------|------|--------------------|
| 1 an           | 68%  | 72%                |
| 2 ans          | 29%  | 39%                |
| 3 ans          | 6%   | 17%                |
| 5 ans          | 0%   | 3,5%               |
| Moyenne (mois) | 18,4 | 23,5               |
| Médiane (mois) | 15,9 | 17                 |

Aucune différence significative entre les groupes en terme de taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans, du calcul de la moyenne et de la médiane n'a été montrée. L'analyse de la survie selon le modèle de Cox a montrée que l'avantage de survie des patients du groupe SIR-Spheres + CIAH par rapport à ceux du groupe CIAH pouvait être mis en évidence après 15 mois de survie.

Qualité de vie

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes : une amélioration générale a été observée (sauf sur le critère lié à la sexualité des patients).

Taux de réponse tumorale

En tenant compte du critère « aire de la tumeur », la proportion de patients présentant une RC ou RP était plus du double dans le groupe SIR-Spheres + CIAH par rapport au groupe CIAH : respectivement 44% vs. 18%, différence statistiquement significative (p=0,01). On retrouve cette différence avec le critère « volume de la tumeur », puisque l'on compte respectivement 50 et 24% de taux de RC ou RP (p=0,03). Le taux de RC ou RP évalué à partir des taux sériques d'ACE confirme cette tendance : respectivement, 72 vs. 47% (p=0,004). Enfin, les patients du groupe CIAH ont été plus nombreux à développer une progression de la maladie que les patients du groupe SIR-Spheres + CIAH, tous critères confondus.

|                           | <p>Le taux de réponse au traitement est présenté selon les 3 modes de mesure.</p> <table><tr><td></td><td>RC</td><td>RP</td><td>SM</td><td>PM</td><td>NI</td></tr><tr><td colspan="6">Aire de la tumeur</td></tr><tr><td>CIAH</td><td>0</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>13</td></tr><tr><td>SIR-Spheres + CIAH</td><td>2</td><td>14</td><td>13</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td colspan="6">Volume de la tumeur</td></tr><tr><td>CIAH</td><td>1</td><td>7</td><td>12</td><td>9</td><td>5</td></tr><tr><td>SIR-Spheres + CIAH</td><td>2</td><td>16</td><td>10</td><td>5</td><td>3</td></tr><tr><td colspan="6">Taux sériques d'ACE</td></tr><tr><td>CIAH</td><td>9</td><td>7</td><td>10</td><td>6</td><td>2</td></tr><tr><td>SIR-Spheres + CIAH</td><td>15</td><td>11</td><td>2</td><td>1</td><td>7</td></tr></table> <p>Un patient dans chaque groupe a montré une réduction de sa tumeur lui permettant d'avoir une résection chirurgicale.</p> <p><b>Délai jusqu'à progression de la maladie</b><br/>Le délai médian de progression de la maladie était significativement plus long chez les patients du groupe SIR-Spheres + CIAH que chez ceux du groupe CIAH :<br/>- Mesure à partir de l'aire tumorale : 15,9 mois versus 9,7 (p=0,001),<br/>- Mesure à partir du volume tumoral : 12 mois versus 7,6 mois (p=0,04),<br/>- Mesure à partir des taux sériques d'ACE : 6,7 mois versus 5,7 mois (p= 0,06).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            | RC                 | RP   | SM                 | PM          | NI      | Aire de la tumeur |  |            |         |  |   | CIAH | 0       | 6  | 7 | 8       | 13 | SIR-Spheres + CIAH | 2                    | 14      | 13 | 3  | 4                   | Volume de la tumeur |   |   |           |         |   | CIAH | 1                         | 7 | 12        | 9         | 5 | SIR-Spheres + CIAH | 2 | 16 | 10 | 5 | 3 | Taux sériques d'ACE |  |  |  |  |  | CIAH | 9 | 7 | 10 | 6 | 2 | SIR-Spheres + CIAH | 15 | 11 | 2 | 1 | 7 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|------|--------------------|-------------|---------|-------------------|--|------------|---------|--|---|------|---------|----|---|---------|----|--------------------|----------------------|---------|----|----|---------------------|---------------------|---|---|-----------|---------|---|------|---------------------------|---|-----------|-----------|---|--------------------|---|----|----|---|---|---------------------|--|--|--|--|--|------|---|---|----|---|---|--------------------|----|----|---|---|---|
|                           | RC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RP         | SM                 | PM   | NI                 |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Aire de la tumeur         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                    |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| CIAH                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6          | 7                  | 8    | 13                 |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| SIR-Spheres + CIAH        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 14         | 13                 | 3    | 4                  |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Volume de la tumeur       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                    |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| CIAH                      | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7          | 12                 | 9    | 5                  |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| SIR-Spheres + CIAH        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 16         | 10                 | 5    | 3                  |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Taux sériques d'ACE       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                    |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| CIAH                      | 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7          | 10                 | 6    | 2                  |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| SIR-Spheres + CIAH        | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 11         | 2                  | 1    | 7                  |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Effets secondaires        | <p><b>Cause des décès</b><br/>Sur les 70 patients suivis, 65 sont décédés.<br/>4 patients, dont 3 du groupe SIR-Spheres + CIAH et 1 du groupe CIAH, étaient toujours en vie à la fin du suivi ; 1 de ces 4 patients (groupe SIR-Spheres + CIAH) était en période de rémission depuis 8 ans, tandis que les autres étaient stabilisés.<br/>53% des patients CIAH et 27% des patients SIR-Spheres + CIAH sont décédés d'une progression des métastases hépatiques.</p> <p>.</p> <p><b>Tolérance</b><br/>Les évènements indésirables les plus fréquents ont été les modifications de la fonction hépatique. Quelques patients ont souffert d'un inconfort abdominal transitoire. 1 patient a eu une pancréatite bénigne durant 3 jours.<br/>Les évènements de grades 1 et 2, légèrement plus fréquents dans le groupe SIR-Spheres + CIAH, étaient cependant attendus, car liés à la tumeur elle-même. Les évènements indésirables de grades 3 et 4 sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p> <table><tr><th>Paramètres</th><th></th><th>CIAH</th><th>SIR-Spheres + CIAH</th></tr><tr><td>Hémoglobine</td><td>Grade 3</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Bilirubine</td><td>Grade 3</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td rowspan="2">ASAT</td><td>Grade 3</td><td>12</td><td>5</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Phosphatase alcaline</td><td>Grade 3</td><td>5</td><td>14</td></tr><tr><td>Nausée/vomissements</td><td>Grade 3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Diarrhées</td><td>Grade 3</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td colspan="2"><b>Total Grade 3 et 4</b></td><td><b>23</b></td><td><b>23</b></td></tr></table> <p>Il n'y a pas eu de différence de fréquence d'évènements indésirables de grades 3 et 4 entre les deux groupes (23 dans chaque groupe).</p> | Paramètres |                    | CIAH | SIR-Spheres + CIAH | Hémoglobine | Grade 3 | 1                 |  | Bilirubine | Grade 3 |  | 1 | ASAT | Grade 3 | 12 | 5 | Grade 4 | 2  | 2                  | Phosphatase alcaline | Grade 3 | 5  | 14 | Nausée/vomissements | Grade 3             | 2 | 1 | Diarrhées | Grade 3 | 1 |      | <b>Total Grade 3 et 4</b> |   | <b>23</b> | <b>23</b> |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Paramètres                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CIAH       | SIR-Spheres + CIAH |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Hémoglobine               | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1          |                    |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Bilirubine                | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            | 1                  |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| ASAT                      | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12         | 5                  |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
|                           | Grade 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2          | 2                  |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Phosphatase alcaline      | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5          | 14                 |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Nausée/vomissements       | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2          | 1                  |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| Diarrhées                 | Grade 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1          |                    |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |
| <b>Total Grade 3 et 4</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>23</b>  | <b>23</b>          |      |                    |             |         |                   |  |            |         |  |   |      |         |    |   |         |    |                    |                      |         |    |    |                     |                     |   |   |           |         |   |      |                           |   |           |           |   |                    |   |    |    |   |   |                     |  |  |  |  |  |      |   |   |    |   |   |                    |    |    |   |   |   |

| Référence                                                     | Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol. 2004 Nov 1;88(2):78-85.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|--------------------|----|----|---------------------|----|----|-----------------|-------|--------|-----------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------|-----------|------------|----------------------------------|--|--|--------|---|---|--------|---|---|--------------------------------------|---|---|
| Type de l'étude                                               | Etude comparative randomisée, contrôlée, multicentrique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Date et durée de l'étude                                      | Non décrit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Objectifs de l'étude                                          | Comparer l'efficacité et la toxicité d'un traitement par SIR-Spheres en association à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) par rapport à la même chimiothérapie (5-FU/LV) seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| METHODE                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Critères d'inclusion                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients de plus de 18 ans</li><li>- Cancer colorectal (CRC) avancé prouvé par histologie</li><li>- Présence de métastases hépatiques, non résécables, prouvée au scanner</li><li>- Présence ou non de métastases extra-hépatiques</li><li>- Pas de traitement antérieur des métastases hépatiques, ni par chimiothérapie ni par radiothérapie</li><li>- Fonctions hématologique, hépatique et rénale normale/s</li><li>- Pas de métastases au niveau du SNC (Système nerveux central)</li><li>- Pas de cirrhose</li><li>- Pas d'ascite/s</li><li>- Pas d'hypertension portale</li><li>- Statut de performance (OMS) &lt; 3</li></ul>                                                                                                                                                                             |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Cadre et lieu de l'étude                                      | 3 centres en Australie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Produits étudiés                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>- SIR-Spheres + 5-FU/LV</li><li>- 5-FU/LV</li></ul> Au cours des cycles de chimiothérapie, les patients recevaient du 5-FU à 425 mg/m²/jour et de la LV à 20 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs, répétés toutes les 4 semaines. Les cycles ont été administrés jusqu'à preuve d'une toxicité inacceptable, ou demande du patient, ou progression de la maladie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Critères de jugement                                          | <p><b>Le taux de réponse</b> était évalué à partir des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), définis comme suit :</p> <p>RC = réponse complète<br/>RP = réponse partielle<br/>SM = stabilité de la maladie<br/>PM = progression de la maladie</p> <p><b>La toxicité</b> était évaluée selon les critères standards de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer)</p> <p><b>Le délai jusqu'à progression de la maladie</b></p> <p><b>La qualité de vie</b> était évaluée à partir du questionnaire FLIC (Functional living index cancer). En plus de ce questionnaire rempli par les patients, les cliniciens évaluaient la qualité de vie des patients à partir de l'index de Spitzer.</p>                                                                                                                                  |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Taille de l'échantillon                                       | <p>21 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 10 patients dans le groupe contrôle (5-FU/LV)</li><li>- 11 patients SIR-Spheres + 5-FU/LV</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Méthode de randomisation                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Randomisation</b> : par ordinateur.</li><li>▪ <b>Insu</b> : évaluateurs en aveugle, indépendants de l'étude.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Méthode d'analyse des résultats                               | Analyse en intention de traiter.<br>Les tests statistiques suivants ont été utilisés en fonction de chaque critère <ul style="list-style-type: none"><li>- Réponse tumorale : test de Kruskal-Wallis</li><li>- Délai jusqu'à progression de la maladie : méthode de Kaplan-Meier et test du log-rank</li><li>- Qualité de vie : test-t de Student</li><li>- Survie : méthode de Kaplan-Meier et test du log-rank</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| RESULTATS                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Nombre de sujets analysés                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>- 10 patients dans le groupe contrôle, dont 2 n'ont pas reçu le traitement à cause d'une détérioration rapide de leur état ; décédés, à 30 et 45 jours après l'entrée dans l'étude.</li><li>- 11 patients dans le groupe SIR-Sphere</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Durée du suivi                                                | 36 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Caractéristiques des patients                                 | <p>Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques des patients à l'inclusion.</p> <table><tr><th>Caractéristiques</th><th>5-FU/LV</th><th>SIR-Spheres + 5-FU/LV</th></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>10</td><td>11</td></tr><tr><td>Moyenne d'âge (ans)</td><td>65</td><td>64</td></tr><tr><td>Hommes / Femmes</td><td>8 / 2</td><td>10 / 1</td></tr><tr><td>Métastases extra-hépatiques</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td colspan="3">Différenciation histologique du cancer primitif de l'intestin</td></tr><tr><td>Pauvre / Modéré / Nette</td><td>2 / 6 / 2</td><td>1 / 10 / 0</td></tr><tr><td colspan="3">Taille des métastases hépatiques</td></tr><tr><td>&lt; 25 %</td><td>7</td><td>8</td></tr><tr><td>&gt; 25 %</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Taux élevé d'ACE avant le traitement</td><td>7</td><td>8</td></tr></table> | Caractéristiques      | 5-FU/LV | SIR-Spheres + 5-FU/LV | Nombre de patients | 10 | 11 | Moyenne d'âge (ans) | 65 | 64 | Hommes / Femmes | 8 / 2 | 10 / 1 | Métastases extra-hépatiques | 3 | 2 | Différenciation histologique du cancer primitif de l'intestin |  |  | Pauvre / Modéré / Nette | 2 / 6 / 2 | 1 / 10 / 0 | Taille des métastases hépatiques |  |  | < 25 % | 7 | 8 | > 25 % | 3 | 3 | Taux élevé d'ACE avant le traitement | 7 | 8 |
| Caractéristiques                                              | 5-FU/LV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SIR-Spheres + 5-FU/LV |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Nombre de patients                                            | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11                    |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Moyenne d'âge (ans)                                           | 65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 64                    |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Hommes / Femmes                                               | 8 / 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 / 1                |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Métastases extra-hépatiques                                   | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                     |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Différenciation histologique du cancer primitif de l'intestin |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Pauvre / Modéré / Nette                                       | 2 / 6 / 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 / 10 / 0            |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Taille des métastases hépatiques                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| < 25 %                                                        | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8                     |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| > 25 %                                                        | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3                     |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |
| Taux élevé d'ACE avant le traitement                          | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8                     |         |                       |                    |    |    |                     |    |    |                 |       |        |                             |   |   |                                                               |  |  |                         |           |            |                                  |  |  |        |   |   |        |   |   |                                      |   |   |

|                                          | <p>Les patients présentaient tous des métastases hépatiques bi-lobaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les protocoles de traitement par groupe.</p> <table><tr><th></th><th>5-FU/LV</th><th>SIR-Spheres + 5-FU/LV</th></tr><tr><td>Nombre total de cycles de chimiothérapie</td><td>38</td><td>89</td></tr><tr><td>Intensité de la dose Fluorouracil (%)</td><td>92</td><td>85,4</td></tr><tr><td>Moyenne de la dose SIR-Spheres</td><td>NA</td><td>2,25GBq</td></tr></table> <p>Les protocoles de traitement ne sont pas équivalent en terme de nombre de cycles de chimiothérapie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            | 5-FU/LV | SIR-Spheres + 5-FU/LV | Nombre total de cycles de chimiothérapie | 38 | 89                      | Intensité de la dose Fluorouracil (%) | 92 | 85,4 | Moyenne de la dose SIR-Spheres | NA      | 2,25GBq |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|-----------------------|------------------------------------------|----|-------------------------|---------------------------------------|----|------|--------------------------------|---------|---------|----------|---|---|-----------------------|---|----|----------|---|-----------------------------------|----------|---|---|-----------------|---------|---|---------------------------|---|----|-----------------------|---|---|---|---|
|                                          | 5-FU/LV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SIR-Spheres + 5-FU/LV      |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Nombre total de cycles de chimiothérapie | 38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 89                         |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Intensité de la dose Fluorouracil (%)    | 92                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 85,4                       |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Moyenne de la dose SIR-Spheres           | NA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2,25GBq                    |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Résultats                                | <p><b>Taux de réponse</b></p> <p>Les taux de réponse basés sur les critères RECIST sont présentés dans le tableau suivant.</p> <table><tr><th></th><th>RC</th><th>RP</th><th>SM</th><th>PM</th></tr><tr><td colspan="5"><b>Première réponse</b></td></tr><tr><td>5-FU/LV</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>SIR-Spheres + 5-FU/LV</td><td>0</td><td>10</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="5"><b>Confirmation de la réponse</b></td></tr><tr><td>5-FU/LV</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>SIR-Spheres + 5-FU/LV</td><td>0</td><td>8</td><td>3</td><td>0</td></tr></table> <p>10 patients sur 11 du groupe SIR-Spheres ont eu une réponse partielle et 8 de ces patients ont confirmé cette réponse avec un deuxième scanner.</p> <p><b>Délai jusqu'à progression de la maladie</b></p> <p>Le délai jusqu'à progression de la maladie était significativement plus long chez les patients du groupe SIR-Spheres (18.6 mois vs 3.6 mois ; p = 0,0005).</p> <p><b>Survie</b></p> <p>A la fin de l'étude, seul 1 patient traité par SIR-Spheres + 5-FU/LV était en vie, tous les autres patients étaient décédés. Les patients traités par SIR-Spheres + 5-FU/LV avaient une médiane de survie de 29,4 mois et ceux traités par 5-FU/LV seul de 12,8 mois (IC=0,12-0,91 ; p=0,025).</p> <p><b>Qualité de vie</b></p> <p>L'évolution de la qualité de vie à trois mois était similaire dans les deux groupes, qu'elle soit évaluée par le patient lui-même ou par le clinicien.</p> |                            | RC      | RP                    | SM                                       | PM | <b>Première réponse</b> |                                       |    |      |                                | 5-FU/LV | 0       | 0        | 6 | 4 | SIR-Spheres + 5-FU/LV | 0 | 10 | 1        | 0 | <b>Confirmation de la réponse</b> |          |   |   |                 | 5-FU/LV | 0 | 0                         | 6 | 4  | SIR-Spheres + 5-FU/LV | 0 | 8 | 3 | 0 |
|                                          | RC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RP                         | SM      | PM                    |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| <b>Première réponse</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| 5-FU/LV                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                          | 6       | 4                     |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| SIR-Spheres + 5-FU/LV                    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10                         | 1       | 0                     |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| <b>Confirmation de la réponse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| 5-FU/LV                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                          | 6       | 4                     |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| SIR-Spheres + 5-FU/LV                    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8                          | 3       | 0                     |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Effets secondaires                       | <p>Le tableau ci-dessous présente les évènements indésirables de grades 3 et 4.</p> <table><tr><th>Evènements de grade 3 et 4</th><th>5-FU/LV</th><th>SIR-Spheres + 5-FU/LV</th></tr><tr><td>Granulocytopénie</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Nausées/ vomissements</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Mucosite</td><td>1</td><td>4</td></tr><tr><td>Gastrite</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Diarrhées</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Anorexie</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Cirrhose</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Abcès hépatique</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Nombre total d'évènements</td><td>5</td><td>13</td></tr></table> <p>Un patient du groupe SIR-Spheres + 5-FU/LV est décédé des suites d'un sepsis, lié au traitement. Ce patient avait reçu 4 cycles de 5-FU/LV, entraînant une neutropénie progressive en dépit de doses de plus en plus faibles de 5-FU/LV. Dans le même groupe, 1 patient a développé un abcès hépatique.</p> <p>Le cas de cirrhose du groupe SIR-Spheres + 5-FU/LV, survenu au bout d'un an, était radio-induite. Ce patient a eu une survie de 29 mois. En raison de sa corpulence, la dose de SIR-Spheres qui lui a été administrée a été considérée comme excessive. Les patients suivants ont reçu des doses de SIR-Spheres proportionnelles à leur corpulence.</p>                                                                                                                                                                                   | Evènements de grade 3 et 4 | 5-FU/LV | SIR-Spheres + 5-FU/LV | Granulocytopénie                         | 0  | 3                       | Nausées/ vomissements                 | 1  | 1    | Mucosite                       | 1       | 4       | Gastrite | 1 | 1 | Diarrhées             | 1 | 2  | Anorexie | 1 | 0                                 | Cirrhose | 0 | 1 | Abcès hépatique | 0       | 1 | Nombre total d'évènements | 5 | 13 |                       |   |   |   |   |
| Evènements de grade 3 et 4               | 5-FU/LV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SIR-Spheres + 5-FU/LV      |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Granulocytopénie                         | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Nausées/ vomissements                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Mucosite                                 | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Gastrite                                 | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Diarrhées                                | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Anorexie                                 | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Cirrhose                                 | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Abcès hépatique                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                          |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |
| Nombre total d'évènements                | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13                         |         |                       |                                          |    |                         |                                       |    |      |                                |         |         |          |   |   |                       |   |    |          |   |                                   |          |   |   |                 |         |   |                           |   |    |                       |   |   |   |   |