

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90
(Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International)

I. Caractéristiques principales

Description : THERASPHERE se compose de microsphères en verre, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 30 microns et contenant de l'yttrium-90. L'yttrium-90 est un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire. La durée de vie moyenne de l'yttrium-90 est de 3,85 jours. Le parcours moyen dans les tissus est de 2,5 mm et la demi-vie de 64,1 h.

Fonction : THERASPHERE est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée "curiethérapie" qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

Les microsphères scellées, chargées à l'Yttrium-90, sont implantées dans les tumeurs hépatiques via l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères sont distribuées de façon hétérogène dans le foie en raison de la physiologie du flux artériel hépatique, du rapport tumeur/foie normal, de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur. Une fois implantées, ces microsphères vont se loger de manière préférentielle dans les artéioles des nodules cancéreux et délivrer un rayonnement local de l'ordre de quelques millimètres afin de détruire ces derniers. A usage thérapeutique, 94% des bêta radiations de l'Yttrium-90 sont délivrées en 11 jours. Le niveau de radiation diminue rapidement avec la distance limitant ainsi l'activité à proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain.

La région tumorale reçoit un plus grand nombre de THERASPHERE par unité de volume que le foie normal, en raison du flux artériel préférentiel (le rapport du flux sanguin tumeur / foie normal est estimée entre 3 et 7), à la différence du parenchyme hépatique sain vascularisé préférentiellement par la veine porte. Une fois que les microsphères de THERASPHERE sont implantées, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent à leur point d'implantation de façon permanente.

Indications prises en charge^{1, 2} :

- **Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires**, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG O-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.
- **Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique**. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :
 - Etat général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2];
 - Absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;
 - Absence de localisation extra-hépatique ;
 - Réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues.La progression sous chimiothérapie doit être documentée.
- **Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs**, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :
 - Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul;
 - Une absence de diffusion extra-hépatique;
 - Une charge tumorale <50% et un score Child-Pugh A-B.

Dans ces 3 indications, THERASPHERE a un **Service Attendu suffisant**.

¹ Avis de la CNEDiMTS du 20 février 2018

² Avis de la CNEDiMTS du 28 janvier 2020

Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

En termes d'amélioration du Service attendu³, dans les indications retenues, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) s'est prononcée :

- dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, pour une **amélioration mineure du Service Attendu (ASA IV)** par rapport au traitement symptomatique adapté (« best supportive care »);
- Dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique : **absence d'amélioration du service attendu (ASA V)** par rapport au traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
- Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs : **amélioration mineure du service attendu (ASA IV)** par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

Conditions de remboursement :

- La planification du traitement par THERASPHERE doit être réservée aux équipes multidisciplinaires comprenant : un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radiophysicien et un radiopharmacien. Cette activité doit être réalisée dans des centres disposant de l'infrastructure suffisante pour être autorisés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne.
- La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et si possible, un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

II. Place dans la stratégie thérapeutique

▪ Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Le choix des traitements dépend du statut du carcinome hépatocellulaire :

- Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation, la résection et la destruction percutanée.
- Les traitements palliatifs (la chimioembolisation artérielle et les traitements médicamenteux) sont utilisés chez les patients non opérables et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané.

L'indication consensuelle pour la chimioembolisation artérielle (TACE) est «traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (en pratique, surtout multinodulaire), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A, (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou B7, asymptomatiques et en bon état général (stade OMS 0)».

En cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par NEXAVAR (sorafenib) est préconisé. L'extension d'indication de STIVARGA (regorafenib), reconnue par la Commission de la Transparence en 2017, permet de proposer cette alternative aux patients en progression pendant ou après un traitement systématique par sorafenib et l'ayant bien toléré. La mise en œuvre d'un traitement de 2^{ème} ligne par regorafenib implique une décision lors d'une RCP spécialisée et une surveillance étroite en raison du profil de tolérance de cette spécialité.

Aucun traitement n'est disponible chez les patients non éligibles au sorafenib (stade BCLC B notamment) ou n'ayant pas toléré ce traitement. Pour ces patients, ainsi que pour ceux dont la maladie est à un stade très avancé (BCLC D), dont l'état général est détérioré ou une fonction hépatique très altérée, les soins palliatifs doivent être envisagés.

Apport du produit

Les données cliniques disponibles apportent des résultats en faveur de THERASPHERE en termes d'effet potentiel sur la survie avec une tolérance acceptable. Les alternatives thérapeutiques disponibles sont limitées dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A

³ L'ASA est cotée de I, amélioration majeure, à V, absence d'amélioration.

Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib. Dans ces situations et compte tenu des données disponibles, la CNEDiMTS a trouvé un intérêt thérapeutique de THERASPHERE.

▪ **Métastases hépatiques du cancer colorectal**

En cas de métastases hépatiques résécables, 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 : chimiothérapie systémique pré/post opératoire, destruction par radiofréquence, chimiothérapie intra artérielle hépatique post-opératoire.

Lorsque la résection n'est pas possible, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative constitue la stratégie de référence.

L'utilisation simultanée ou alternée de toutes les molécules de chimiothérapie efficaces et des biothérapies doit être envisagée. Chez les patients avec métastases multiples « jamais » résécables, et notamment si l'état général est bon, le choix entre les différents schémas de chimiothérapie par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan ou oxaliplatine plus ou moins bévacicumab, cétuximab ou panitumumab, est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie et de la stratégie retenue. Si une biothérapie est utilisée avec une monothérapie, il s'agira de préférence du bévacicumab, qui est la seule thérapie ciblée évaluée en association au LV5FU2 ou à la capécitabine.

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.

La mise à jour du Thésaurus National de cancérologie digestive de 2019 introduit les techniques de traitement locorégional telles que la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, la chimioembolisation et la radioembolisation, dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.

La radioembolisation est préconisée en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante, résistante à la chimiothérapie systémique.

Apport du produit :

Pour les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal non résécables en échappement thérapeutique, les données disponibles en termes de survie et le profil de tolérance acceptable sont en faveur de l'utilisation de THERASPHERE. THERASPHERE a une place en dernière ligne de traitement dans les situations de métastases strictement intrahépatiques et d'envahissement limité (situations de la majorité des patients impliqués dans les études spécifiques).

▪ **Cholangiocarcinome intrahépatique**

Le traitement de référence en cas de tumeur résécable est la résection chirurgicale à visée curative. Le risque de récurrence après exérèse est important et il n'existe actuellement pas de traitement adjuvant recommandé.

Le drainage biliaire constitue la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables.

En cas de tumeur non résécable, la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent également être utilisées à visée palliative. Des chimiothérapies palliatives systémiques ont été étudiées en première ou deuxième ligne. Les fluoropyrimidines, la gemcitabine et les platines sont les molécules utilisées dans ces études.

Plus rarement, on peut avoir recours à des traitements à l'intérieur des voies biliaires par voie endoscopique (photothérapie). Dans certains cas très sélectionnés, une transplantation hépatique peut être envisagée.

Apport du produit :

Dans le cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, les données cliniques relatives à THERASPHERE sont limitées et d'interprétation délicate compte tenu de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients et des traitements préalables. Toutefois, en première ligne de traitement, les données disponibles sont favorables en termes de survie avec, dans ces situations également, une tolérance acceptable. Elles mettent par ailleurs en évidence la faisabilité dans certains cas d'une résection secondaire après traitement par THERASPHERE associé à une chimiothérapie (downstaging). Ainsi, THERASPHERE peut avoir une place en première ligne de traitement palliatif de cholangiocarcinomes intrahépatiques non résécables en l'absence de diffusion extrahépatique et lorsque la charge tumorale est

Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

limitée (situations de la majorité des patients impliqués dans les études spécifiques), lorsque l'état général du patient et sa fonction hépatique permettent d'envisager un tel traitement, en association ou non avec une chimiothérapie.

En 2ème ligne de traitement palliatif du cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de THERASPHERE.

III. Utilisation pratique

L'utilisation de THERASPHERE doit être réalisée en conformité avec le décret n°2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer⁴.

IV. Spécifications économiques et médico-sociales

THERASPHERE (Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International) est inscrit sous nom de marque sur la LPPR.

Coût du traitement : XX Euros.

Tarif de remboursement : XX Euros.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de produit de santé d'exception. Elle doit être conforme à l'indication mentionnée dans la présente fiche.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :
*Haute Autorité de santé – DEMESP – Service de l'Évaluation des Dispositifs
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex*

⁴ Décret n°2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. JO du 22 mars 2007.