

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
24 mars 2015

CONCLUSIONS

SIR-SPHERES, microsphères d’Yttrium-90

Demandeur : SIRTEX Medical Europe GmbH (Allemagne)

Fabricant : SIRTEX Medical Products Pty Ltd (Australie)

Référence SIR-Y001

Indications retenues :	Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l’ensemble des critères suivants : - état 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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l’intérêt thérapeutique de SIR-SPHERES dans les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique ; - l’intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

**Données
analysées :**

Quatre études prises en compte dans l'avis de la Commission du 21 décembre 2010 :

- Une étude randomisée ouverte, multicentrique chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases non résécables limitées au foie, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotecan, oxaliplatine) avec un suivi moyen de 24,8 mois. L'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression de la métastase hépatique d'un traitement par SIR-SPHERES en association à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil (5-FU) par rapport à la même chimiothérapie seule.
- Une étude comparative non randomisée de deux cohortes appariées chez 58 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes ($\geq 20\%$) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, irinotecan, oxaliplatine) et agents biologiques. L'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression d'un traitement par SIR-SPHERES comparé à un groupe contrôle recevant un traitement symptomatique adapté. La durée de suivi n'était pas précisée.
- Une étude non comparative prospective, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-SPHERES chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotecan, oxaliplatine). La durée médiane de suivi était de 11 mois.
- Une revue Cochrane, évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique.

Nouvelles données spécifiques :

- Une étude comparative rétrospective de cohortes non appariées. L'objectif était de comparer la survie globale d'un groupe traité par SIR-SPHERES (n=339) par rapport à celle des patients issus de la même cohorte (n=51) ne répondant pas aux critères d'inclusion du traitement par SIR-SPHERES et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care »). Les patients concernés étaient atteints de métastases hépatiques prédominantes non résécables, quelle que soit l'origine du cancer, et étaient réfractaires aux traitements de chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés). Le suivi moyen n'était pas précisé. Une analyse en sous-groupes non prévue au protocole a été réalisée chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal.
- Une étude rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 80 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (irinotecan, oxaliplatine) et thérapies ciblées (le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrées n'est pas précisé). Le suivi moyen n'était pas précisé.
- Une étude rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 51 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes après échec de 2 lignes de traitement de chimiothérapie (notamment bevacizumab, cetuximab, capecitabine). Le suivi moyen n'était pas précisé.
- Une étude rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 41 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes après échec de 3 lignes de traitement de chimiothérapie (dont FOLFOX et FOLFIRI). Le suivi moyen n'était pas précisé.
- Une étude rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 41 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal réfractaire aux

	traitements systémiques disponibles (oxaliplatine, irinotecan, capecitabine, cetuximab, bevacizumab). Le nombre moyen de lignes de chimiothérapie était de 2,8. Le suivi moyen n'était pas précisé. - Une étude, prospective monocentrique non comparative, réalisée chez 49 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal réfractaire aux traitements systémiques (oxaliplatine, irinotecan). Le nombre moyen de lignes de chimiothérapie et le suivi moyen n'étaient pas précisés. <u>Nouvelles données non spécifiques :</u> - Deux revues systématiques de la littérature, évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. - Quatre rapports d'évaluation technologique évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables.
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation de SIR-SPHERES 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 cancer. Cette implantation doit être réservée aux équipes multidisciplinaires (médecine nucléaire, oncologie, chirurgie digestive, hépato-gastro-entérologie, radiologie interventionnelle ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, radiothérapie) 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 thérapeutique et du suivi post-thérapeutique devra être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue et un médecin de soins palliatifs), en accord avec le patient, ayant pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs. Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre du registre qui sera mis en place.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.
Population cible :	Estimée au maximum à 300 patients par an (avis d'experts).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Un modèle concerné (référence SIR-Y001).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

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 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).

Le conditionnement comprend également une seringue de 5mL avec une aiguille de 20-22 G et de 70 mm de long, ainsi qu'un protège seringue (accessoire de radioprotection).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique selon les standards en vigueur :

- chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie systémique dans un premier temps mais dont les métastases sont définitivement non résécables et devenues résistantes ;
- chez des patients résistants d'emblée à la chimiothérapie.

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Les patients doivent avoir un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2] et une absence d'altération importante de la fonction hépatique.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la troisième demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Après avis de la CNEDiMTS, SIR-SPHERES avait été désigné en 2010 éligible à une prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (forfait innovation) pour permettre la production de données cliniques complémentaires. Pour ce dispositif, la mise en œuvre de ce forfait n'a pas abouti¹ à la demande de l'industriel.

¹<http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-derogatoire-de-l-innovation-au-titre-de-l-article-l165-1-1-du-code-de-la-securite-sociale-le-forfait-innovation.html>

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif.
Notification par le BSI (0086), Royaume-Uni.

03.2. 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-90 est un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans 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 64,1 h.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

SIR-SPHERES est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT), aussi appelée "curiethérapie" 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, 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 SIR-SPHERES 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 SIR-SPHERES sont implantées, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent à leur point d'implantation de façon permanente.

03.4. ACTES ASSOCIES

L'acte correspondant à l'implantation de SIR-SPHERES est décrit dans la version 37 du 5 septembre 2014 de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Il est précisé dans le tableau ci-dessous.

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

- **Avis de la Commission du 7 juillet 2009**

La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées. Ces indications étaient les suivantes :

- Carcinome hépatocellulaire, après échec ou en cas de contre-indication à la chimioembolisation.
- 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.
- 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).

Cinq essais cliniques menés sur les métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal étaient fournis :

- 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 terme de réponse au traitement.
- 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. L'étude rétrospective n'avait pas été retenue en raison d'une trop faible qualité méthodologique.

Les études étaient de faible niveau de preuve : faible effectif de patients inclus et nombreux biais méthodologiques. D'autre part, la majorité des patients inclus n'étaient pas en échappement thérapeutique et les protocoles de chimiothérapie ne correspondaient pas aux standards actuels.

- **Avis de la Commission du 21 décembre 2010**

La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées, à savoir les métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Néanmoins l'intérêt potentiel de SIR-SPHERES justifiait une prise en charge dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données cliniques suffisantes (article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale).

Quatre nouvelles études relatives au dispositif SIR-SPHERES avaient été retenues.

L'étude de Hendlisz et al.², ouverte, multicentrique, comparative randomisée dont l'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression dans le foie d'un traitement par SIR-SPHERES (n=21) en association à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil (5-FU) (bras B) par rapport à la même chimiothérapie seule (n=23) (bras A) chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases limitées au foie et non résécables, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotecan, oxaliplatine). Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai jusqu'à progression tumorale globale (site hépatique et extra-hépatique), la survie globale, le taux de réponse tumorale et la toxicité entre les deux groupes. Un cross-over du bras A vers le bras B était autorisé pour des raisons d'éthiques, pour les patients ayant une progression de leur maladie.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de patients à l'inclusion. Le suivi moyen était de 24,8 mois. Le délai de progression médian dans le foie a été documenté chez 41 patients. Il était de 2,1 mois dans le bras A et de 5,5 mois dans le bras B (risque relatif = 0,38 ; IC à 95% : [0,20-0,72] ; p = 0,003). Les résultats issus des critères de jugements secondaires montraient l'absence de différence statistiquement significative en terme de survie globale. Le délai de progression tumorale globale était de 2,1 mois dans le bras A versus 4,5 mois dans le bras B (risque relatif = 0,51 ; IC à 95% : [0,28-0,94] ; p = 0,03). Les résultats en terme de taux de réponse partielle n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes. Des événements indésirables de grades 3 et 4 ont été enregistrés chez 6 patients du bras A et chez 1 patient du bras B (p=NS). Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été reporté. Cette étude est détaillée en annexe.

Dans cette étude, l'effectif est faible (44 patients) et aucun patient n'avait bénéficié préalablement d'un traitement par bevacizumab. De plus, le protocole ayant autorisé la possibilité de cross over entre les bras de traitement est source de biais potentiels.

L'étude de Rühl et al.³, comparative non randomisée de deux cohortes appariées (« matched-pair analysis ») dont l'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression d'un traitement par SIR-Sphères (n=29) comparé à un groupe contrôle (n=29) recevant un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »). Les patients analysés étaient atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes (≥ 20%) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, irinotecan, oxaliplatine) et agents biologiques. Le suivi moyen n'était pas précisé. Les patients du groupe contrôle étaient appariés aux patients du groupe SIR-SPHERES selon au moins deux des critères suivants :

- L'envahissement tumoral du foie (±20% de différence absolue),
- Les métastases synchrones vs métachrones,
- L'augmentation du taux de phosphatases alcalines vs l'absence d'augmentation,
- Les antigènes carcino-embryonnaires (CEA > 200 ng/mL vs <200 ng/mL).

Les résultats en terme de médiane de survie globale étaient significativement supérieurs (p<0,001) chez les patients traités par SIR-SPHERES par rapport au groupe contrôle (8,3 mois versus 3,5 mois respectivement ; risque relatif : 0,26 ; IC 95% : 0,15-0,48). La survie médiane sans progression était significativement supérieure (p<0,001) chez les patients traités par SIR-SPHERES par rapport au groupe contrôle (5,5 mois versus 2,1 mois ; risque relatif : 0,38 ; IC 95% : 0,22-0,65). Les événements indésirables au traitement par SIR-SPHERES étaient l'asthénie (grade 1-2) chez 20 patients (69%), les douleurs abdominales et nausées (grade 1) chez 14 patients (48,3%), l'ulcère gastro-intestinal (grade 2) chez 3 patients (10,3%) ainsi que trois cas de pathologie hépatique radio-induite (grade 3). Cette étude est détaillée en annexe.

Néanmoins, l'effectif est faible (58 patients), l'étude n'est pas randomisée, l'analyse est rétrospective et les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie ultérieure après l'administration de SIR-Sphères (30% des patients dans le groupe SIR-Sphères versus aucun dans le groupe placebo).

² Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28(23):3687-94.

³ Rühl R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres as a salvage treatment for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases: a matched-pair analysis. Rapport d'étude.

L'étude de Cosimelli et al.⁴, prospective, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-SPHERES selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)⁵ chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotécan, oxaliplatine). La durée médiane de suivi était de 11 mois [2-29]. 2 patients ont été exclus pour atteintes extra-hépatiques excessives. Parmi les 50 patients analysés, 38 ont reçu au moins 4 lignes de chimiothérapie et 11 patients ont reçu un traitement par bevacizumab.

Les taux de réponse documentés chez 46 patients indiquaient 1 réponse complète, 11 réponses partielles, 12 maladies stables, 22 progressions de la maladie. Deux patients ont eu une diminution suffisante du volume des métastases pour permettre une résection ≥ 3 segments. Le délai médian de progression de la maladie était de 3,7 mois (IC à 95% : [2,6-4,9]) et la médiane de survie globale était de 12,6 mois (IC à 95% : [7,0-18,3]). Les taux de survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 50,4% et 19,6%. Deux décès ont été rapportés : l'un suite à une insuffisance rénale aigue 40 jours après le traitement et l'autre suite à une insuffisance hépatique 60 jours après le traitement.

Les évènements indésirables étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). Ils étaient observés chez 21 patients et étaient du type fièvre (n=7), douleur (n=8), leucocytose (n=1), ictère (n=1), nausée (n=1), ulcère gastro-intestinal (n=2) et asthénie (n=1).

L'effectif de cette étude est faible (52 patients), l'étude est non comparative et les résultats sont exploratoires.

Une revue Cochrane⁶ a évalué l'intérêt de la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les critères d'évaluation retenus étaient la survie sans progression (critère principal), la survie globale, le taux de réponse, la qualité de vie, la toxicité et le taux de résection hépatique (critères secondaires). Le type d'étude retenu était l'essai contrôlé randomisé. Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. Parmi les 39 études identifiées, 2 études ont été retenues (l'étude de Gray (2001)⁷ et l'étude de Van Hazel (2004)⁸).

Les auteurs soulignent le manque de preuves concernant cette technique, en terme d'amélioration de la survie et de la qualité de vie, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Il est souligné la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne en association avec les traitements actuels de chimiothérapie, en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique, avec une stratification des patients atteints de maladie extra-hépatique. Un essai soutenu par l'industrie est en cours (SIRFLOX). Il est également précisé qu'un autre essai en cours (FOXFIRE), conduit par le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni, non financé par l'industrie, a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la SIRT dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en première ligne. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la SIRT chez les patients réfractaires aux traitements actuels avec en particulier une évaluation de l'impact du traitement sur la qualité de vie.

Bien que certaines études étaient en faveur du traitement par SIR-SPHERES, la Commission a estimé que son intérêt thérapeutique devait être confirmé par des essais contrôlés randomisés bien menés chez les patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

⁴ Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multicenter phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer. 2010 ; 103(3):324-31.

⁵ Critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) : correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

⁶ Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. The Cochrane library. 2009.

⁷ 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;12(12):1711-20.

⁸ 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 ;88(2):78-85.

La Commission avait défini les conditions de prescription et d'utilisation et indiqué les caractéristiques de l'étude à mettre en œuvre.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Six nouvelles études cliniques spécifiques ont été analysées.

L'étude de **Bester et al.**⁹ est une étude comparative rétrospective de cohortes non appariées. L'objectif était de comparer la survie globale d'un groupe traité par SIR-SPHERES (n=339) par rapport à celle des patients issus de la même cohorte (n=51) ne répondant pas aux critères d'inclusion du traitement par SIR-SPHERES et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care »). Les patients concernés étaient atteints de métastases hépatiques prédominantes non résécables, quelle que soit l'origine du cancer, et étaient réfractaires aux traitements de chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés). Le suivi moyen n'était pas précisé. Une analyse en sous-groupe non prévue au protocole a été réalisée chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal.

Les résultats en terme de médiane de survie globale étaient de 12 mois chez les patients traités par SIR-SPHERES (n=339) et de 6,3 mois dans le groupe contrôle (n=51). Les résultats issus de l'analyse en sous-groupe non prévue au protocole indiquaient une survie médiane de 11,9 mois chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal traités par SIR-SPHERES (n=224) et de 6,3 mois dans le groupe contrôle (n=29).

Les événements indésirables à 3 mois de traitement par SIR-SPHERES étaient les suivants : douleurs abdominales (grade 1) chez 42 patients, cholecystites (grade 2) chez 6 patients, ulcère gastro-intestinal (grade 2-3) chez 11 patients, léthargie (grade 1) chez 38 patients et pathologie hépatique radio-induite (grade 2-3) chez 10 patients. Cette étude est détaillée en annexe.

Néanmoins, l'étude n'est pas randomisée, la cohorte est hétérogène sans appariement des patients, l'analyse est rétrospective avec des données manquantes (historique des traitements des patients, constitution du groupe contrôle, suivi moyen, etc.).

L'étude de **Fendler et al.**¹⁰ rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 80 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (irinotécan, oxaliplatine) et thérapies ciblées (le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrées n'est pas précisé). Le suivi moyen n'était pas précisé. Les résultats sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 – Résultats sur l'efficacité

	n (%)	Délai médian (sem.)	IC 95%
Survie globale		60 (13,8 mois)	45-75
taux de réponse tumorale selon les critères RECIST¹¹	80 (100)		
Progression de la maladie	40 (50)	47 (10,8 mois)	35-59
Réponse (partielle ou maladie stable)	40 (50)	76 (17,5 mois)	50-102

Un décès, observé dans les 12 semaines suivant le traitement, n'a pas été considéré comme étant lié au traitement.

⁹ Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012;23:96-105.

¹⁰ Fendler WP, Tiega DBP, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. Validation of Several SUV-Based Parameters Derived from ¹⁸F-FDG PET for Prediction of Survival After SIRT of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. J Nucl Med. 2013;54(8):1202-8.

¹¹ Critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) : correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

L'effectif de cette étude est faible (80 patients), l'étude est non comparative rétrospective monocentrique. Les résultats sont exploratoires.

L'étude de **Nace et al.**¹² rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 51 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes après échec de 2 lignes de traitement de chimiothérapie (notamment bevacizumab, cetuximab, capecitabine). Le suivi moyen n'était pas précisé. Parmi les 51 patients, 17 ont reçu également un traitement par floxuridine (FUDR). Les données étaient disponibles pour 31 patients. Les résultats sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Résultats sur l'efficacité

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		10,2	7,5-13
taux de réponse tumorale selon les critères RECIST¹⁴	31 (100)		
Progression de la maladie	7 (22,6)	13,6	7,4-19,8
Maladie stable	20 (64,5)	9,3	6,9-11,8
Réponse partielle	4 (12,9)	21,5	13,7-29,1

38 décès pendant l'étude.

Les événements indésirables liés au traitement par SIR-SPHERES, exprimés en pourcentage uniquement, étaient les suivants : asthénie (22%), douleurs abdominales (16%), nausées (12%). Trois patients ont été réhospitalisés dans les 30 jours suivant l'administration (1 pour saignement gastro-intestinal après rupture de varices œsophagiennes, 1 pour douleurs abdominales nécessitant la prise d'opioïdes forts par voie intraveineuse, 1 lié à l'apparition de métastases cérébrales). Un patient a développé une tachycardie ventriculaire lors de l'administration du traitement. Deux événements grade 3 ou 4 ont été reportés (obstruction biliaire). L'effectif de cette étude est faible (51 patients), l'étude est non comparative rétrospective monocentrique. Les résultats sont exploratoires.

L'étude de **Cianni et al.**¹³ rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 41 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes après échec de 3 lignes de traitement de chimiothérapie (dont FOLFOX et FOLFIRI). Le suivi moyen n'était pas précisé. Les résultats sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats sur l'efficacité

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		11,6 (354 jours)	np
survie sans progression		9,2 (279 jours)	np
taux de réponse tumorale selon les critères RECIST¹⁴	41 (100)		
Progression de la maladie	8 (19,5%)	np	np
Maladie stable	14 (34,1%)	np	np
Réponse partielle	17 (41,5%)	np	np
Réponse complète	2 (4,8%)	np	np

10 patients étaient encore en vie à la fin de l'étude.

Les événements indésirables au traitement par SIR-SPHERES étaient les suivants : douleurs abdominales ou nausées (5 patients), cholécystite de grade 2 (1 patient), gastrite de grade 2 (2 patients), défaillance hépatique de grade 4 probablement liée à une hépatopathie radio-induite (1 patient).

¹² Nace GW, Steel JL, Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Single Institution Experience. Int J Surg Oncol. 2011:e571261.

¹³ Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, et al. Selective Internal Radiation Therapy with SIR-Spheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2009;32(6):1179-86.

L'effectif de cette étude est faible (41 patients), l'étude est non comparative rétrospective monocentrique. Les résultats sont exploratoires.

L'étude de **Jakobs et al.**¹⁴ rétrospective monocentrique non comparative, réalisée chez 41 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal réfractaire aux traitements systémiques disponibles (oxaliplatine, irinotecan, capecitabine, cetuximab, bevacizumab). Le nombre moyen de lignes de chimiothérapie était de 2,8. Le suivi moyen n'était pas précisé. Les données étaient disponibles pour 36 patients. Les résultats sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 – Résultats sur l'efficacité

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		10,5	np
taux de réponse tumorale selon les critères RECIST¹⁴	36 (100)		
Progression de la maladie	4 (9,8)	4,3	np
Maladie stable	25 (61)	10,9	np
Réponse partielle	7 (17)	29,3	np

Les évènements indésirables liés au traitement par SIR-SPHERES étaient les suivants : syndrome post-embolisation (douleur dans le quadrant supérieur droit) léger à modéré (29 patients ; 71%), nausée de grade 1-2 (16 patients ; 39%), nausée de grade 3 (1 patient ; 2,4%), vomissement de grade 2 (5 patients ; 12%), ulcère gastrique de grade 2 (2 patients ; 5%), cholécystite de grade 4 (1 patient ; 2,4%), ascite (1 patient ; 2,4%), ASAT/ALAT > 5N de grade 1-2 (33 patients ; 88%).

L'effectif de cette étude est faible (41 patients), l'étude est non comparative rétrospective monocentrique et les résultats sont exploratoires.

L'étude de **Fahmueller et al.**¹⁵, non fournie dans le dossier, prospective monocentrique non comparative, réalisée chez 49 patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal réfractaire aux traitements systémiques (oxaliplatine, irinotecan). Le nombre moyen de lignes de chimiothérapie et le suivi moyen n'étaient pas précisés. Les résultats sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Résultats sur l'efficacité

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		8,8	5,1-18,1
taux de réponse tumorale selon les critères RECIST¹⁴	49 (100)		
Progression de la maladie	35 dont 10 décès (71,4)	94 jours (3 mois)	[71-125]
Maladie stable	5 (10,2)	94 jours (3 mois)	[71-125]
Réponse partielle	9 (18,4)	94 jours (3 mois)	[71-125]

Les évènements indésirables n'ont pas été documentés.

L'effectif de cette étude est faible (49 patients), l'étude est non comparative monocentrique et les résultats sont exploratoires.

¹⁴ Jakobs TF, Hoffmann R-T, Dehm K, Trumm C, Stemmler H-J, Tatsch K, et al. Hepatic Yttrium-90 Radioembolization of Chemotherapy-refractory Colorectal Cancer Liver Metastases. J Vasc Interv Radiol. 2008;19(8):1187-95.

¹⁵ Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized colorectal cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy. BMC Cancer 2012; 12:5.

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/5>

L'étude de **Seidensticker et al.**¹⁶ est la publication de l'étude de **Rühl et al.**³ préalablement analysées par la Commission dans son avis du 21 décembre 2010.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

- Revues systématiques de la littérature

La revue systématique de la littérature **Rosenbaum et al.**¹⁷ a évalué l'intérêt de la radioembolisation avec des microsphères chargées à l'Yttrium-90 dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les critères d'évaluation retenus étaient la survie globale et le taux de réponse. Il n'y avait pas de sélection sur le type d'étude (les essais < 10 patients et les abstracts n'étaient pas retenus). Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. La période de recherche variait entre décembre 2001 et septembre 2012. Parmi les 246 études identifiées, 26 ont été incluses dans l'analyse dont 13 concernaient un traitement en monothérapie. Les microsphères utilisées étaient en résine (7 études), en verre (5 études) et non renseignées (1 étude). La population de patients inclus était hétérogène (notamment en termes de proportion de localisation extra-hépatique (entre 10% et 78%), de traitements préalables et nombre de lignes de chimiothérapies (non systématiquement renseignés), état général et fonction hépatique) avec des données manquantes.

En monothérapie, la survie globale, identifiée dans 12 études (831 patients), a varié selon les études entre 8,3 et 15,2 mois avec un taux de survie à 1 an de 37% à 59%. La réponse tumorale (réponse complète et partielle), reportée dans 10 études (545 patients) a varié de 18 à 46%. Le taux de contrôle de la maladie (partielle, complète et maladie stable) a varié de 29 à 90%. Compte tenu de l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des patients ainsi que des méthodes d'évaluation des taux de réponse, les données n'ont pas été poolées dans une méta-analyse.

Les auteurs soulignent que les trois essais contrôlés randomisés en cours, deux en première ligne de chimiothérapie (SIRFLOX [FOLFOX + SIR-SPHERES versus FOLFOX seul] et FOXFIRE [FOLFOX 6 mois + SIR-SPHERES versus FOLFOX 6 mois seul]) et un en deuxième ligne de chimiothérapie (EPOCH, Efficacy Evaluation of Therasphere Following Failed First Line Chemotherapy in metastatic colorectal cancer) permettront de déterminer la place de la radioembolisation avec des microsphères chargées à l'Yttrium-90 dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.

Une autre revue systématique de la littérature **Saxena et al.**¹⁸ a également évalué l'intérêt de la radioembolisation avec des microsphères chargées à l'Yttrium-90 dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal. Les critères d'évaluation retenus étaient notamment la survie globale, le taux de réponse et la toxicité. Il n'y avait pas de sélection sur le type d'étude (les essais < 10 patients et les abstracts n'étaient pas retenus). Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. La période de recherche variait entre 2000 et novembre 2012. Parmi les 379 études identifiées, 20 ont été incluses dans l'analyse (979 patients). Le type de microsphère n'était pas renseigné.

Par rapport à la revue systématique de Rosenbaum et al., 17 études étaient communes, dont 8 en monothérapie (5 concernaient des microsphères en résine).

La survie globale, identifiée dans 11 études, a varié de 8,3 à 36 mois (survie médiane de 12 mois). La réponse tumorale moyenne, identifiée dans 16 études, était de 0% (0-6) pour la réponse complète, de 31% (0-73) pour la réponse partielle et de 40,5% (17-79%) pour maladie stable. La plupart des événements indésirables associés au traitement étaient de grade I ou II et ont varié de 11 à 100% (médiane de 40,5%). Les principaux étaient la fatigue (médiane de 38,5% [0-100]), les

¹⁶ Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):1066-73.

¹⁷ Rosenbaum CENM, Verkooijen HM, Lam MGEH, Smits MLJ, Koopman M, van Seeters T, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med*. 2013;54(11):1-6.

¹⁸ Saxena A, Bester L, Shan L, Perera M, Gibbs P, Meteling B, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(4):537-47.

douleurs abdominales (médiane de 16% [0-48]), les nausées/vomissements (médiane de 19% [5-56]).

Les critères d'inclusion et les patients, ainsi que les méthodes d'évaluation étaient hétérogènes. Les auteurs ont identifié les facteurs pronostic suivants associés à une moindre survie globale : nombre de lignes de chimiothérapie préalables ≥ 3 , pathologie extra-hépatique, envahissement hépatique $\geq 25\%$.

- Rapports d'évaluation technologiques

- National Institute for health and Clinical Excellence (NICE, Royaume-Uni) 2013¹⁹

Dans l'actualisation de ses recommandations relatives à la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables et sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, le NICE rapporte les éléments suivants :

- les données en termes de tolérance sont acceptables ;
- les données cliniques sont insuffisantes en première ligne de chimiothérapie (essai FOXFIRE au Royaume-Uni en cours).
- Pour les patients précédemment traités par chimiothérapie, les données cliniques disponibles montrent que la SIRT peut prolonger la survie sans progression des métastases hépatiques, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour documenter la survie et la qualité de vie.
- Un registre doit être mis en place pour l'ensemble des patients traités.
- La SIRT doit être utilisée sous des conditions particulières : les patients doivent être sélectionnés par une équipe multidisciplinaire comprenant un radiologue interventionnel, en liaison avec une équipe multidisciplinaire spécialisée dans le cancer colorectal ; la SIRT ne peut être pratiquée que par des praticiens ayant bénéficié d'une formation technique spécifique afin de minimiser les risques de cette intervention.

En conclusion, le NICE considère que la SIRT a un bénéfice potentiel dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables, mais des données complémentaires sont nécessaires pour démontrer son efficacité.

- Ludwig Boltzmann Institut (LBI, Autriche) 2011²⁰

Les conclusions du rapport d'évaluation technologique, fondées sur une revue systématique de la littérature, indiquent que les données cliniques disponibles sont hétérogènes et ne permettent pas d'estimer avec précision l'effet du traitement par SIR-SPHERES dans les métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables. Aucune donnée sur la qualité de vie des patients n'est disponible. Le LBI recommande le remboursement de SIR-SPHERES dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables, sous conditions (patients sélectionnés, équipe multidisciplinaire, sélection des centres). Une réévaluation est recommandée en 2015, dans l'attente des résultats des études SIRFLOX et FOXFIRE.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada) 2011²¹

Les conclusions du rapport fondées sur une recherche limitée de la littérature indiquent que la radiothérapie sélective interne (SIRT) par microsphères d'Yttrium-90 est une alternative sûre et efficace dans le traitement des métastases hépatiques.

¹⁹ National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Selective internal radiation therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver. 2011 actualisé en mai 2013. Report No.: IPG401. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg401>

²⁰ Nachtnebel A, Sotti G, Vitale A, Perrini MR. Selective Internal Radiotherapy using yttrium-90 microspheres for primary and secondary liver malignancies. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2011. Report No.: 47. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/922/>

²¹ CADTH. Yttrium-90 Microspheres for Cancer Patients with Primary or Secondary Liver Tumors: Clinical and Cost-Effectiveness. 2011. Report No.: 369. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RB0369_Yttrium-90_Microspheres_Final.pdf

- Alberta Health Technologies Decision Process (AHTDP, Canada) 2010²²

Sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, le AHTDP ne recommande pas la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résecables, en association avec les traitements de chimiothérapie en vigueur. Ce traitement est néanmoins efficace et sûr chez les patients réfractaires à tous les traitements par chimiothérapie, mais il n'est pas cout-efficace par rapport aux traitements palliatifs.

Les conclusions de l'évaluation technologique réalisée par l'agence australienne²³ (MSAC, 2005) ne sont pas rapportées compte-tenu de l'existence d'évaluations technologiques plus récentes. Les conclusions de l'évaluation technologique du College Voor Zorgverzekeringen²⁴, Pays Bas (CVZ, 2011) ne sont pas rapportés, en l'absence de traduction en langue anglaise de ce rapport.

Les deux études non spécifiques de SIR-SPHERES, **Lewandowski et al.**²⁵ et **Benson et al.**²⁶ réalisées avec le dispositif THERASPHERE, n'ont pas été retenues.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent les incidents et événements indésirables en France, Europe et dans le reste du monde recensés entre décembre 2013 et décembre 2014.

Ces données sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Incidence et événements indésirables (Déc. 2013-Déc. 2014)

Contexte	Doses délivrées (n)	Incidents n (%)	Types d'incidents	Evénements indésirables n (%)	Type d'événements indésirables
France	22	2 (9,1%)	Calibration*, Autre**	0 (0%)	N/A
Europe (hors France)	2 317	9 (0,39%)	Demande d'information, Défaut de fabrication, Commentaire, Fuite lors de la délivrance du produit, Désintégration lente, Calibration*	2 (0,08%)	Gastrite Progression de la maladie
Monde (hors Europe et France)	10 252	81 (0,79%)	Calibration*, Commentaire, Autre**, Eléments endommagés, Problème logistique, livraison, Obstruction set délivrance, Documentation, Demande d'informations, Fuite lors de la délivrance du produit, Défaut de fabrication, Désintégration lente	0 (0%)	N/A
Global	12 591	92 (0,73%)		2 (0,02%)	

* Dose active différente de celle attendue

** Incident mineur n'ayant pas d'impact sur le dispositif ou son utilisation

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données d'efficacité notamment en termes de survie globale et de qualité de vie en vie réelle restent manquantes.

²² Higgins L, Fyie K. Transarterial Radioembolization the Treatment of Hepatic Neoplasia. Alberta Health and Wellness; 2010. <http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-TARE-UofC-STE.pdf>

²³ Medical Services Advisory Committee (MSAC). SIR-Spheres for the treatment of non-resectable liver tumours. 2005. Report No.: 1082. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/app1082-1>.

²⁴ Dragt NM, Gaasbeek Janzen HM, Grahmann C, Dupree R. Innovatieve DBC beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. 2011. Report No.: 2011045414. <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2011/1109-innovatieve-dbc-beoordeling-van-radioembolisatie-bij-levermaligniteiten/1109-innovatieve-dbc-beoordeling-van-radioembolisatie>

²⁵ Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(10):1861-9.

²⁶ Benson AB, Geschwind J-F, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, et al. Radioembolisation for liver metastases: Results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer. 2013;49(15):3122-30.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 6 nouvelles études cliniques spécifiques, 2 revues systématiques de la littérature et 4 rapports d'évaluation technologique ont été analysés. Les études disponibles sont en faveur du traitement par SIR-SPHERES malgré leurs limites méthodologiques (hétérogénéité en termes de critères d'inclusion, de méthode d'évaluation et de traitements antérieurs, faibles effectifs, résultats exploratoires).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 : 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. 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) ;
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels ;
- métastases non résécables ;
- pas de défaillance viscérale grave.

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 capécitabine²⁷.

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 Commission estime qu'en l'absence de toute alternative thérapeutique, SIR-SPHERES a un intérêt dans la prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal chez les patients ayant un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2], l'absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%), l'absence de localisation extra-hépatique et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues. Un encadrement spécifique est recommandé (notamment une discussion pluridisciplinaire dans des centres autorisés par l'autorité de sûreté nucléaire) ainsi que la mise en place d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

²⁷ Société Nationale Française de Gastroentérologie. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, et al. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014 [<http://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>].

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le SIR-SPHERES a un intérêt dans les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état 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.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer du sein²⁸. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon. Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas²⁷. Elles sont le plus souvent hépatiques. Le pronostic du patient dépend du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. Ce cancer se situe au deuxième rang des décès par cancer, et représente 11,6% de l'ensemble des décès par cancer²⁹.

Le cancer colorectal métastatique est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En 2012, 42 152 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués en France. L'âge moyen du diagnostic était de 70 ans chez l'homme et de 73 chez la femme. Le taux d'incidence (standardisée monde) en 2012 était de 38,4 pour 100 000 hommes et 23,7 pour 100 000 femmes. La prévalence partielle à 5 ans c'est à dire le nombre de personnes ayant eu le diagnostic du cancer au cours des 5 années précédentes et toujours en vie est de 120 864.

Le nombre de décès par cancer colorectal estimés en 2012 est de 17 722. Le taux de mortalité (standardisé monde) en 2012 est de 13,3 pour 100 000 hommes et 7,9 pour 100 000 femmes. L'âge moyen au décès en 2012 est de 75 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme. La survie nette des patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 est de 79 % à 1 an, 56 % à 5 ans et 50 % à 10 ans²⁹.

04.2.3. IMPACT

Le cancer colorectal métastatique est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible lorsque les patients sont en échappement thérapeutique et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que SIR-SPHERES a un intérêt en santé publique.

²⁸ Institut de Veille Sanitaire. Épidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. BEH thématique 2-3 du 13 janvier 2009. http://www.invs.sante.fr/beh/2009/02_03 [08 janvier 2015]

²⁹ Institut National du Cancer. Institut National du Cancer. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles/41-epidemiologie-cancer-colorectal-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de SIR-SPHERES sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique

Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation de SIR-SPHERES 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 cancer³⁰.

Cette implantation doit être réservée aux équipes multidisciplinaires (médecine nucléaire, oncologie, chirurgie digestive, hépato-gastro-entérologie, radiologie interventionnelle ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, radiothérapie) 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 thérapeutique et du suivi post-thérapeutique devra être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue et un médecin de soins palliatifs), en accord avec le patient, ayant pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre du registre qui sera mis en place.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »).

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Le cancer colorectal métastatique est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Le besoin n'est pas couvert, il s'agit d'un traitement de dernière intention. Les études disponibles, malgré leurs limites d'interprétation, sont en faveur du traitement par SIR-SPHERES.

³⁰ 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.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au traitement symptomatique adapté.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population de patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal est estimée à environ 4 000 nouveaux cas par an³¹.

Il n'est pas possible de définir précisément la taille de la population cible dans laquelle SIR-SPHERES est indiqué, ce traitement intervenant chez les patients répondant à l'ensemble des critères suivants :

- état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) $\leq$ 2];
- absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;
- absence de localisation extra-hépatique ;
- réfractaires à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues.

La population cible est estimée au maximum à 300 patients par an (avis d'experts).

³¹ HAS. Avis de la CNEDIMTS sur SIR-SPHERES. 21 décembre 2010. <http://www.has-sante.fr>

ANNEXE

Référence	Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28(23):3687-94. Epub 2010 Jun 21.
Type de l'étude	Ouverte, comparative, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Les patients ont été randomisés entre décembre 2004 et novembre 2007
Objectif de l'étude	Objectif principal Evaluer l'impact de SIR-Sphères combiné à du 5-FU versus du 5-FU seul sur le délai jusqu'à progression dans le foie, chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases limitées au foie et non résécables, réfractaires aux traitements de chimiothérapie. Objectifs secondaires Evaluer le délai de progression de la maladie, la survie globale, le taux de réponse tumorale et la tolérance.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Métastases limitées au foie et non résécables du cancer colorectal, prouvées histologiquement - Résistance ou intolérance aux traitements standards de chimiothérapie (5-FU, irinotecan, oxaliplatine) - Statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 - Age ≥ 18 ans - Moelle osseuse fonctionnelle (ANC : Absolut neutrophil count) ≥ 1000/μL ; plaquettes ≥ 100 000 /μL) - Fonctions hépatique et rénale normales Critères de non inclusion : - Maladie hépatique préexistante (cirrhose, abcès, tuberculose, angiocholite sclérosante) - Maladie extra-hépatique - Ascite - Anatomie de l'artère hépatique ne permettant pas l'administration de Sir-sphères - Thrombose totale ou partielle de l'artère hépatique - Toutes les techniques d'embolisation artérielle préalables - Traitement antérieur par radiothérapie - Femmes enceintes ou allaitantes
Cadre et lieu de l'étude	Trois centres en Belgique
Produits étudiés	Bras A : 5-FU (300 mg/m²) J1-J14 répétés toutes les 3 semaines Bras B : SIR-Sphères + 5-FU (225 mg/m²) J1-J14 pour le premier cycle puis 5-FU (300 mg/m²) pendant 14 jours toutes les 3 semaines Le traitement par chimiothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité ou demande du patient. A l'origine, l'étude devait être réalisée en bras parallèles. Pour des raisons éthiques, le comité a décidé de la possibilité d'un cross-over des patients du bras A vers le bras B, lorsqu'ils présentaient une progression de leur maladie.
Critère de jugement principal	Le délai de progression dans le foie : période entre la randomisation et la progression dans le foie (preuve documentée, méthode d'évaluation de la progression non précisée).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Le délai de progression de la maladie (DPM) : période entre la randomisation et la preuve documentée de progression de la maladie (quel que soit le site de progression) La survie globale (SG) : période entre la randomisation et le décès du patient Le taux de réponse tumorale : évalué selon les critères RECIST¹¹ La tolérance
Taille de l'échantillon	46 patients inclus
Méthode de randomisation	Randomisation dynamique (technique de minimisation)
Méthode d'analyse des résultats	Estimation des délais de progression et de la survie globale : méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Comparaison entre les groupes en termes de délai de progression et de survie : log-rank test (IC à 95%) régression de Cox. Comparaison entre les taux de réponse : test de Fisher (p<0,05)

RESULTATS

Nombre de sujets analysés 2 patients non éligibles du fait de la présence de métastases osseuses chez l'un et de l'impossibilité technique d'administrer le SIR-Sphères chez l'autre
44 patients analysés (23 dans le groupe A et 21 dans le groupe B)

Durée du suivi La durée médiane de suivi était de 24,8 mois (2-41 mois)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Paramètres	A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-SPHERES+ 5-FU (n = 21)
Sexe masculin	18 (78%)	10 (48%)
Age médian (ans)	62 (45-80)	62 (46-91)
Statuts ECOG		
0	17 (74%)	15 (71%)
1	5 (22%)	5 (24%)
2	1 (4%)	1 (5%)
Diagnostic		
Adénocarcinome	22 (96%)	21 (100%)
Adénocarcinome mucineux	1 (4%)	0 (0%)
Délai médian depuis le diagnostic (mois)	22 (12-44)	22 (7-52)
Délai médian depuis la dernière cure de Chimiothérapie (semaines)	14 (2-60)	8 (2-57)
Nombres de lésions dans le foie		
1 lésion	1 (4%)	2 (10%)
2 – 4 lésions	10 (44%)	10 (48%)
≥ 5 lésions	10 (44%)	8 (38%)
Non mesurable	2 (9%)	1 (5%)
Somme des diamètres des lésions (mm)	216 (51-416)	176,5 (31-324)

Les caractéristiques des patients entre les deux groupes de traitements étaient comparables

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Délai médian de progression dans le foie

A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-Sphères + 5-FU (n = 21)	Hasard Ratio	95% CI	p
2,1 mois	5,5 mois	0,38	0,20 – 0,72	0,003

Documenté chez 41 patients. Chez les 3 patients non documentés, les données étaient censurées à la date de la dernière visite de suivi.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Délai médian de progression de la maladie (DPM) et survie globale médiane (SG)

	A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-Sphères + 5-FU (n = 21)	Hasard Ratio	95% CI	p
DPM	2,1 mois	4,5 mois	0,51	0,28 – 0,94	0,003
SG	7,3 mois (2 patients en vie)	10 mois (5 patients en vie)	0,92	0,47 – 1,78	NS

Traitements supplémentaires

Bras A :

- 10 patients bénéficient de SIR-Sphères (cross over)
- 6 patients reçoivent soit cetuximab + chimiothérapie (5 patients) soit chimiothérapie seule (1 patient)

Bras B :

- 7 patients reçoivent soit cetuximab + chimiothérapie (3 patients) soit chimiothérapie seule (4 patients)
- 1 radiothérapie palliative du cerveau
- 1 traitement non spécifique

Evaluation du taux de réponse

	5FU seul (n = 23)	SIR-SPHERES+ 5FU (n = 21)	p
Réponse partielle (RP)	0 (0%)	2 (10%)	p=NS
Maladie stable (MS)	8 (35%)	16 (76%)	RP + MS p=0,001
Progression de la maladie	14 (61%)	2 (10%)	NC*
Non évalué	1 (4%)	1 (5%)	NC*

*Non calculé

L'analyse a porté sur 22 patients du bras A et 21 patients du bras B (1 patient exclus pour inéligibilité (bras B) et 1 décès (bras A)). Les événements grades 3 et 4 ont été enregistrés chez 6 patients du bras A et chez 1 patient du bras B (p=0,10). Ce dernier était un syndrome pied-main provoqué par la chimiothérapie. Aucun effet indésirable grade 4.

Effets indésirables

	Bras A (5-FU seul) (n = 22)		Bras B (SIR-SPHERES+ 5-FU) (n = 21)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Effets indésirables gastrointestinaux				
Stomatites	1	1	2	0
Diarrhée	1	0	0	0
Nausée	0	0	5	0
Vomissement	2	0	2	0
Constipation	3	0	0	0
Anorexie	6	1	5	0
Troubles Gastro-intestinaux	0	0	1	0
Douleur				
Douleurs abdominales	3	0	4	0
Myalgie	1	0	2	0
Autres douleurs	1	0	0	0
Etat général				
Asthénie	6	5	8	0
Fièvre	3	0	3	0
Effets indésirables dermatologiques				
Troubles cutanés	2	0	0	0
Syndrome pied main	2	0	0	1
Effets indésirables pulmonaires				
Dyspnée	1	1	0	0
Troubles pulmonaires	0	1	0	0
Effets indésirables neurologiques				
Troubles neurosensoriels	0	0	2	0
Troubles cognitifs	1	0	1	0
Arythmie cardiaque				
Arythmie	1	0	0	0
Effets indésirables allergiques/immunologiques				
Allergie	0	1	0	0
Autres	1*	0	2 [†]	0

*Ascites, [†]Thrombocytopénie (grade 1), ulcère à l'estomac et ascite (grade 3)

Référence	Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(5):1066-73.
	Rühl R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres as a salvage treatment for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases: a matched-pair analysis. Rapport d'étude.
Type de l'étude	Etude comparative de deux cohortes appariées (« matched-pair analysis »)
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre juin 2005 et mars 2008
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de SIR-Sphères chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques dominantes ayant préalablement reçu plusieurs lignes de traitements de chimiothérapie/agents biologiques comparé à une cohorte de patients recevant un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Métastases hépatiques prédominantes ($\geq 20\%$) du cancer colorectal, prouvées histologiquement par imagerie et marqueurs tumoraux - Echec ou intolérance aux traitements standards de chimiothérapie (5FU, irinotecan, oxaliplatine) et agents biologiques - Statut de performance > 60 (Karnofsky) - Moelle osseuse fonctionnelle (leucocyte $\geq 1500/\text{mm}^3$; plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$) - Fonction rénale normale (créatinine $< 1,5\text{N}$ ou $\text{ClCr} > 50\text{ mL/min}$) - Fonction hépatique suffisante (absence d'ascite et/ou d'insuffisance hépatique associées à une bilirubine totale $< 1,75\text{mg/dL}$ et ASAT, ALAT et PAL chacune $< 4\text{N}$) Critères de non inclusion : - Ascite, dysfonction hépatique - Anatomie de l'artère hépatique ne permettant pas l'administration de SIR-Sphères
Cadre et lieu de l'étude	3 centres en Allemagne (Universitätsklinikum Magdeburg, Klinikum Magdeburg, Universitätsmedizin Berlin - Charité Campus Virchow)
Produits étudiés	SIR-Sphères vs traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
Critères de jugement principal	Survie globale : période entre la dernière progression sous chimiothérapie (avant l'administration des SIR-Sphères ou soin de support) et le décès du patient Survie sans progression (SSP) : période entre la dernière progression sous chimiothérapie et la progression tumorale après traitement par SIR-Sphères ou traitement symptomatique adapté Tolérance
Taille de l'échantillon	Non précisé
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	La survie globale et la survie sans progression ont été évaluées via une analyse de Kaplan- Meier. Comparaison entre les groupes par le log-rank test. L'effet des facteurs pronostics sur la survie globale a été évalué via le modèle de régression de Cox.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	-Groupe SIR-Sphères : cohorte prospective de 29 patients consécutifs traités par SIR-Sphères, -Groupe contrôle : cohorte rétrospective de 29 patients consécutifs recevant un traitement symptomatique adapté ; ils étaient appariés aux patients du groupe SIR-Sphères selon au moins deux des critères suivants : • L'envahissement tumoral du foie ($\pm 20\%$ de différence absolue), • Les métastases synchrones vs métachrones, • L'augmentation du taux de phosphatases alcalines vs l'absence d'augmentation, Les antigènes carcino-embryonnaires (CEA $> 200\text{ ng/mL}$ vs $< 200\text{ ng/mL}$)
Durée du suivi	Durée médiane de suivi non précisée
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans le groupe SIR-Sphères et dans le groupe contrôle sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Paramètres	Contrôle (n = 29)	SIR-SPHERES (n = 29)	p
	Sexe masculin	23 (79,3%)	22 (75,9%)	NS
	Age moyen, années	61,3 ± 8,71	61,9 ± 7,37	NS
	Délai médian depuis le diagnostic du cancer, mois	31,9 (8,4–81)	33,0 (9,0–86)	NS
	Délai median depuis le diagnostic des métastases, mois	23,5 (6,5–81)	28,0 (7,0–57)	NS
	Index de Karnofsky médian, %	80,0 (60–100)	80,0 (60–100)	NS
	Pathologie extra-hépatique concomitante n, %	14 (48,3%)	14 (48,3%)	NS
	Traitements préalables des métastases hépatiques			
	Résection	10 (34,5%)	7 (24,1%)	NS
	Radiofréquence	2 (6,9%)	1 (3,4%)	NS
	Curiothérapie	1 (3,4%)	4 (13,8%)	NS
	Chimio-embolisation transartérielle	0 (0%)	1 (3,4%)	NS
	Lignes de chimiothérapie préalables, n%			
	Adjuvant (pour tumeur primaire)	5 (17,2%)	3 (10,3%)	NS
	Une ligne	0 (0%)	0 (0%)	
	Deux lignes	7 (24,1%)	8 (27,6%)	
	Trois lignes	11 (37,9%)	9 (31,0%)	
	Quatre lignes	7 (24,1%)	10 (34,5%)	NS
	Cinq lignes	3 (10,3%)	1 (3,4%)	
	Six lignes	1 (3,4%)	1 (3,4%)	
	Médiane	3 (2–6)	3 (2–6)	
	Agents chimiothérapeutiques préalables, n%			
	Oxaliplatine	26 (89,7%)	26 (89,7%)	NS
	Irinotecan	29 (100%)	26 (89,7%)	NS
	5FU/FA	29 (100%)	29 (100%)	NS
	Capécitabine	15 (51,7%)	8 (27,6%)	NS
	UFT/FA	0 (0%)	1 (3,4%)	NS
	Bevacizumab	14 (48,3%)	15 (51,7%)	NS
	Cetuximab	19 (65,5%)	15 (51,7%)	NS
	Mitomycine C	8 (27,6%)	5 (17,2%)	NS
	Pemetrexed	1 (3,4%)	0 (0%)	NS
	Chimiothérapie hépatique artérielle	2 (6,9%)	1 (3,4%)	NS
	Critères d'appariement			
	Envahissement médian du foie, médiane %	25% (10–75)	30% (20–50)	NS
	Métastases synchrones, n%	17 (58,6%)	18 (62,1%)	NS
	Augmentation du taux de phosphatase alcaline	18 (85,7%)	27 (93,1%)	NS
	CEA > 200 ng/mL, n%	17 (58,6%)	17 (58,6%)	NS

	Contrôle (n = 29)	SIR-SPHERES (n = 29)	Hasard Ratio	95% CI	p
Survie médiane	3,5 mois [1,9-5,7]	8,3 mois [6,6-10,2]	0,26	0,15-0,48	<0,001
SSP	2,1 mois [1,5-3,6]	5,5 mois [4,4-6,2]	0,38	0,22-0,65	<0,001

31% des patients traités par SIR-SPHERES ont reçu ultérieurement une chimiothérapie systémique comprenant 5FU/FA (9 patients), Cetuximab (5 patients), Irinotecan (4 patients), Oxaliplatine (1 patient), et/ou mitomycine C (1 patient). Aucun patient du groupe contrôle n'a reçu de chimiothérapie ultérieure. Après la radioembolisation : réponse partielle chez 12 patients (41,4%), stabilisation chez 5 patients (17,2%).

Evènements indésirables (grade)	n (%)
Asthénie (1-2)	20 (69%)
Douleurs abdominales modérées et nausées (1)	14 (48,5%)
Ulcère gastro-intestinal (2-3)	3 (10,3%)
Pathologie hépatique radio-induite (3)	3

Imputabilité au traitement par SIR-SPHERES: asthénie et évènements gastro-intestinaux

Evènements indésirables (grade)	n (%)
Asthénie (1-2)	20 (69%)
Douleurs abdominales modérées et nausées (1)	14 (48,5%)
Ulcère gastro-intestinal (2-3)	3 (10,3%)
Pathologie hépatique radio-induite (3)	3

Imputabilité au traitement par SIR-SPHERES: asthénie et évènements gastro-intestinaux

Référence	Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012;23 :96-105.
Type de l'étude	comparative rétrospective non appariée
Date et durée de l'étude	De février 2006 à février 2011
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de SIR-SPHERESchez des patients atteints de métastases hépatiques réfractaires aux traitements de chimiothérapie. La survie des patients traités par SIR-SPHERESa été comparée à celle des patients de la cohorte ne répondant pas aux critères d'inclusion et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care »).
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Métastases hépatiques prédominantes non résécable, quel que soit l'origine de la tumeur - Résistance, intolérance ou inéligibilité aux traitements standards de chimiothérapie - Espérance de vie > 3 mois - Maladie à dominance hépatique - Charge tumorale hépatique < 75% - Score ECOG ≤ 2 - Classification de Child-Pugh, stade A ou B - Fonction rénale suffisante (créatinine ≤ 2,0 mg/dL) - Fonction hépatique suffisante (bilirubine ≤ 2,0mg/dL , ASAT et ALAT < 5N, albumine > 3,5mg/dL) - Moelle osseuse fonctionnelle (gralunocytes ≥ 1500/μL ; plaquettes ≥ 75 000/μL) Critères de non inclusion : - Shunt hépato-pulmonaire susceptible d'entraîner une exposition pulmonaire ≥30Gy - Thrombose trop importante de la veine porte - Obstruction biliaire - Ascite - Insuffisance hépatique - Antécédents de résection hépatique importante
Cadre et lieu de l'étude	1 centre, Australie : St Vincent's Hospital, Sydney
Produits étudiés	- SIR-SPHERES - Traitement symptomatique adapté (« standard care »)
Critère de jugement principal	Survie globale Groupe SIR-SPHERES: période entre le traitement et le décès du patient. Groupe contrôle : période entre l'éligibilité au traitement par SIR-SPHERESet le décès du patient.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Tolérance, à 1 et 3 mois.
Taille de l'échantillon	Non précisé
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	La survie globale a été évaluée suivant la méthode de Kaplan- Meier. La comparaison des courbes de survie entre groupes de traitement et de contrôle a été effectuée par un test du log rank. Les variables prédictives de la survie ont été identifiées par une régression multiple.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	417 patients avec métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie. 339 patients éligibles répondant aux critères d'inclusion et 78 patients non éligibles. Le groupe contrôle était constitué de 51 patients inéligibles au traitement par SIR-SPHERESen raisons de contre-indications, notamment anatomiques, par choix d'un autre traitement (bevacizumab) ou refusant le traitement par SIR-Spheres. Les patients ont été inclus consécutivement. Une analyse en sous-groupe, non prévue au protocole, a été réalisée sur les patients avec métastases hépatiques du cancer colorectal (224 patients dans le groupe SIR-SPHERESet 29 patients dans le groupe contrôle).
Durée du suivi	Non précisée.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th rowspan="2">Paramètres</th><th colspan="2">Patients n (%)</th><th rowspan="2">p-value</th></tr><tr><th>SIR-SPHERES</th><th>Contrôle</th></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>339 (100%)</td><td>51 (100%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Métastases de cancer colorectal</td><td>224 (66%)</td><td>29 (57%)</td><td>np</td></tr><tr><td>Age moyen (ans)</td><td>66</td><td>66</td><td></td></tr><tr><td>Sexe</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>masculin</td><td>206 (61%)</td><td>35 (69%)</td><td></td></tr><tr><td>féminin</td><td>133 (39%)</td><td>16 (31%)</td><td></td></tr><tr><td>Maladie extra-hépatique</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>Présente</td><td>124 (37%)</td><td>17 (33%)</td><td></td></tr><tr><td>Absente</td><td>215 (63%)</td><td>34 (67%)</td><td></td></tr><tr><td>Antécédents de chimiothérapie systémique</td><td>290 (86%)</td><td>47 (92%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Antécédents de traitement local hépatique</td><td>87 (26%)</td><td>9 (18%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Charge tumorale hépatique</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>≤25%</td><td>172 (51%)</td><td>22 (43%)</td><td></td></tr><tr><td>26-50%</td><td>134 (39%)</td><td>17 (33%)</td><td></td></tr><tr><td>>50%</td><td>33 (10%)</td><td>12 (24%)</td><td></td></tr></table>	Paramètres	Patients n (%)		p-value	SIR-SPHERES	Contrôle	Nombre de patients	339 (100%)	51 (100%)	NS	Métastases de cancer colorectal	224 (66%)	29 (57%)	np	Age moyen (ans)	66	66		Sexe			NS	masculin	206 (61%)	35 (69%)		féminin	133 (39%)	16 (31%)		Maladie extra-hépatique			NS	Présente	124 (37%)	17 (33%)		Absente	215 (63%)	34 (67%)		Antécédents de chimiothérapie systémique	290 (86%)	47 (92%)	NS	Antécédents de traitement local hépatique	87 (26%)	9 (18%)	NS	Charge tumorale hépatique			NS	≤25%	172 (51%)	22 (43%)		26-50%	134 (39%)	17 (33%)		>50%	33 (10%)	12 (24%)	
	Paramètres		Patients n (%)			p-value																																																													
		SIR-SPHERES	Contrôle																																																																
	Nombre de patients	339 (100%)	51 (100%)	NS																																																															
	Métastases de cancer colorectal	224 (66%)	29 (57%)	np																																																															
	Age moyen (ans)	66	66																																																																
	Sexe			NS																																																															
	masculin	206 (61%)	35 (69%)																																																																
	féminin	133 (39%)	16 (31%)																																																																
	Maladie extra-hépatique			NS																																																															
	Présente	124 (37%)	17 (33%)																																																																
	Absente	215 (63%)	34 (67%)																																																																
	Antécédents de chimiothérapie systémique	290 (86%)	47 (92%)	NS																																																															
	Antécédents de traitement local hépatique	87 (26%)	9 (18%)	NS																																																															
	Charge tumorale hépatique			NS																																																															
	≤25%	172 (51%)	22 (43%)																																																																
26-50%	134 (39%)	17 (33%)																																																																	
>50%	33 (10%)	12 (24%)																																																																	
Chez les 339 patients traités par SIR-Sphères, les origines des cancers étaient les suivants : colorectal (224 patients), pancréatique (8 patients), neuroendocrine (40 patients), gastrique (8 patients), sein (16 patients), autre (33 patients) et inconnu (10 patients).																																																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th>Médiane de survie globale (mois [IC 95%])</th><th>SIR-SPHERES</th><th>Contrôle</th><th>P</th></tr><tr><td>Tous les patients</td><td>12,0 [10,7-14,5]</td><td>6,3 [2,6-8,9]</td><td>< 0,001</td></tr><tr><td>Patients avec métastases de cancer colorectal</td><td>11,9 [10,1-14,9]</td><td>6,6 [np]</td><td>0,001</td></tr></table>	Médiane de survie globale (mois [IC 95%])	SIR-SPHERES	Contrôle	P	Tous les patients	12,0 [10,7-14,5]	6,3 [2,6-8,9]	< 0,001	Patients avec métastases de cancer colorectal	11,9 [10,1-14,9]	6,6 [np]	0,001																																																						
	Médiane de survie globale (mois [IC 95%])	SIR-SPHERES	Contrôle	P																																																															
	Tous les patients	12,0 [10,7-14,5]	6,3 [2,6-8,9]	< 0,001																																																															
Patients avec métastases de cancer colorectal	11,9 [10,1-14,9]	6,6 [np]	0,001																																																																
A la fin de l'étude (23/02/11), le nombre de décès était le suivant : - Groupe SIR-SPHERES: 201 patients (59%), dont 134 avec métastases du cancer colorectal ; - Groupe contrôle : 39 patients (76%).																																																																			
Evénements indésirables	Les évènements indésirables ont concerné 75 patients.																																																																		
	<table><tr><th rowspan="2">Evènements indésirables</th><th colspan="3">Patients n (%)</th></tr><tr><th>0-24h</th><th>1 mois</th><th>3 mois</th></tr><tr><td>Douleurs abdominales (grade 1)</td><td>51 (15%)</td><td>62 (18,6%)</td><td>42 (14%)</td></tr><tr><td>Nausée (grade 1)</td><td>22 (6,5%)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Vomissements (grade 1)</td><td>2 (0,6%)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Pneumonie</td><td></td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Complications à la vésicule biliaire - cholecystites (grade 2)</td><td></td><td>2 (0,6%)</td><td>6 (1,8%)</td></tr><tr><td>Gastrite (grade 2)</td><td></td><td>6 (1,8%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Ulcère gastro-intestinal (grade 2-3)</td><td></td><td>2 (0,6%)</td><td>11 (3,2%)</td></tr><tr><td>Léthargie (grade 1)</td><td></td><td>41 (12,3%)</td><td>38 (12,8%)</td></tr><tr><td>Pathologie hépatique radio-induite (grade 2-3)</td><td></td><td>1 (0,3%)</td><td>10 (2,9%)</td></tr></table>	Evènements indésirables	Patients n (%)			0-24h	1 mois	3 mois	Douleurs abdominales (grade 1)	51 (15%)	62 (18,6%)	42 (14%)	Nausée (grade 1)	22 (6,5%)	0	0	Vomissements (grade 1)	2 (0,6%)	0	0	Pneumonie		0	0	Complications à la vésicule biliaire - cholecystites (grade 2)		2 (0,6%)	6 (1,8%)	Gastrite (grade 2)		6 (1,8%)	0	Ulcère gastro-intestinal (grade 2-3)		2 (0,6%)	11 (3,2%)	Léthargie (grade 1)		41 (12,3%)	38 (12,8%)	Pathologie hépatique radio-induite (grade 2-3)		1 (0,3%)	10 (2,9%)																							
	Evènements indésirables		Patients n (%)																																																																
		0-24h	1 mois	3 mois																																																															
	Douleurs abdominales (grade 1)	51 (15%)	62 (18,6%)	42 (14%)																																																															
	Nausée (grade 1)	22 (6,5%)	0	0																																																															
	Vomissements (grade 1)	2 (0,6%)	0	0																																																															
	Pneumonie		0	0																																																															
	Complications à la vésicule biliaire - cholecystites (grade 2)		2 (0,6%)	6 (1,8%)																																																															
	Gastrite (grade 2)		6 (1,8%)	0																																																															
	Ulcère gastro-intestinal (grade 2-3)		2 (0,6%)	11 (3,2%)																																																															
	Léthargie (grade 1)		41 (12,3%)	38 (12,8%)																																																															
	Pathologie hépatique radio-induite (grade 2-3)		1 (0,3%)	10 (2,9%)																																																															
Aucun décès lié à la procédure de radioembolisation.																																																																			