

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
20 février 2018

Faisant suite à l'examen du 06/02/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20/02/2018.

CONCLUSIONS

THERASPHERE, Microsphères d’Yttrium-90

Demandeur : Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)

Fabricant : Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Traitement palliatif des 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 ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de THERASPHERE dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	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 :

- Les études prises en compte dans l'avis de la Commission du 31 mai 2011.
- Nouvelles données spécifiques :
 - Une étude comparative prospective randomisée ouverte de phase II et monocentrique. L'objectif était de comparer le délai médian de progression de THERASPHERE (n=24) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=21), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable en stade BCLC A ou B. La durée médiane de suivi était de 17,2 mois.
 - Une étude comparative, prospective, non randomisée (centres NR). L'objectif était d'évaluer la qualité de vie à l'aide de l'échelle FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary). Cette étude a comparé des patients ayant un carcinome hépatocellulaire traités par THERASPHERE (n=29) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=27). La durée médiane de suivi n'était pas précisée.
 - Une étude comparative prospective non randomisée bicentrique, chez 86 patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable, de stade intermédiaire (BCLC B) avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh B <7). L'objectif était de comparer la tolérance et l'efficacité de THERASPHERE (n=44) *versus* TACE (n=42). La durée médiane de suivi n'était pas renseignée.
 - Une étude comparative rétrospective menée dans deux centres comparant l'efficacité de THERASPHERE (seul ou associé au sorafénib) *versus* le sorafénib seul en termes de survie globale chez 151 patients ayant un carcinome hépatocellulaire en stade avancé (BCLC C), avec fonction hépatique préservée (Child-Pugh $\leq$ B7), sans diffusion extra-hépatique et avec thrombose veineuse portale tumorale associée. La durée médiane de suivi était de 11 mois.
 - Une étude comparative rétrospective cas-témoin (centres NR). L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE (n=61) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=55), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable, sans thrombose veineuse portale. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.
 - Une étude comparative rétrospective monocentrique menée chez 245 patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable sans thrombose portale tumorale. L'objectif était de comparer les patients traités par TACE (n=122) *vs* THERASPHERE (n=123) en termes de survie globale (critère principal). Le suivi moyen était de 22,7 et 32,6 mois.
 - 5 études non comparatives monocentriques, dont 2 prospectives et 3 rétrospectives, évaluant l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE, chez 18 à 63 patients atteints d'un CHC non résécable. Les durées moyennes de suivi n'étaient pas précisées dans une étude ; elles étaient de 13 à 36 mois selon les 4 autres études.
- Nouvelles données non spécifiques :
 - Deux recommandations professionnelles spécifiques du carcinome hépatocellulaire.
 - Un rapport d'évaluation technologique évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire primaire.
 - Une revue systématique de la littérature évaluant l'intérêt de la SIRT

	dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable. • Une étude clinique non spécifique évaluant l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE ou SIR-SPHERES (n=38) versus la chimioembolisation transartérielle TACE (n=35), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable.
--	--

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 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 cancer. 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 hépato-cellulaire comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs. Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre de l'étude qui sera mise en place.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude rapportant les résultats en termes de survie et de qualité de vie sur l'ensemble des patients traités par THERASPHERE.
Population cible :	La population cible de THERASPHERE est estimée au maximum à 1100 patients par an. La population rejointe sera dans tous les cas très inférieure (selon avis d'expert, probablement en-deçà de 50%, soit moins de 500 patients par an), la mise en œuvre du traitement par THERASPHERE impliquant une décision concertée entre le patient et les professionnels impliqués en RCP.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles	Références
Modèles standard	
Yttrium - 90 TheraSphere (3 GBq)	10092192
Yttrium - 90 TheraSphere (5 GBq)	10092193
Yttrium - 90 TheraSphere (7 GBq)	10092194
Yttrium - 90 TheraSphere (10 GBq)	10092195
Yttrium - 90 TheraSphere (15 GBq)	10092196
Yttrium - 90 TheraSphere (20 GBq)	10092197
Modèles adaptés	
Yttrium - 90 TheraSphere (3.5 GBq) Custom Dose	10094415
Yttrium - 90 TheraSphere (4 GBq) Custom Dose	10094416
Yttrium - 90 TheraSphere (4.5 GBq) Custom Dose	10094417
Yttrium - 90 TheraSphere (5.5 GBq) Custom Dose	10094418
Yttrium - 90 TheraSphere (6 GBq) Custom Dose	10094419
Yttrium - 90 TheraSphere (6.5 GBq) Custom Dose	10094420
Yttrium - 90 TheraSphere (7.5 GBq) Custom Dose	10094421
Yttrium - 90 TheraSphere (8 GBq) Custom Dose	10094422
Yttrium - 90 TheraSphere (8.5 GBq) Custom Dose	10094423
Yttrium - 90 TheraSphere (9 GBq) Custom Dose	10094424
Yttrium - 90 TheraSphere (9.5 GBq) Custom Dose	10094425
Yttrium - 90 TheraSphere (10.5 GBq) Custom Dose	10094426
Yttrium - 90 TheraSphere (11 GBq) Custom Dose	10094427
Yttrium - 90 TheraSphere (11.5 GBq) Custom Dose	10094428
Yttrium - 90 TheraSphere (12 GBq) Custom Dose	10094429
Yttrium - 90 TheraSphere (12.5 GBq) Custom Dose	10094430
Yttrium - 90 TheraSphere (13 GBq) Custom Dose	10094431
Yttrium - 90 TheraSphere (13.5 GBq) Custom Dose	10094432
Yttrium - 90 TheraSphere (14 GBq) Custom Dose	10094433
Yttrium - 90 TheraSphere (14.5 GBq) Custom Dose	10094434
Yttrium - 90 TheraSphere (15.5 GBq) Custom Dose	10094435
Yttrium - 90 TheraSphere (16 GBq) Custom Dose	10094436
Yttrium - 90 TheraSphere (16.5 GBq) Custom Dose	10094437
Yttrium - 90 TheraSphere (17 GBq) Custom Dose	10094438
Yttrium - 90 TheraSphere (17.5 GBq) Custom Dose	10094439
Yttrium - 90 TheraSphere (18 GBq) Custom Dose	10094440
Yttrium - 90 TheraSphere (18.5 GBq) Custom Dose	10094441
Yttrium - 90 TheraSphere (19 GBq) Custom Dose	10094442
Yttrium - 90 TheraSphere (19.5 GBq) Custom Dose	10094443

01.2. CONDITIONNEMENT

THERASPHERE est fourni dans une fiole de 1,0 mL à fond en « V » emballée sous écran acrylique. Stérilisé à l'autoclave et conditionné en emballage unitaire, il est à usage unique.

THERASPHERE est fourni avec les accessoires suivants, non inclus dans la présente demande de prise en charge :

- Un ensemble d'administration à usage unique contenant une fiole stérile vide et un ensemble de tubulures pré-assemblées (piston-aiguilles et une seringue de 20 mL intégrée) ;
- Un kit d'accessoires d'administration réutilisable, non stérile, contenant un boîtier acrylique (base), un écran supérieur, un écran de protection latéral amovible et un crochet pour poche, facilitant ainsi la surveillance de la perfusion et fournissant une protection contre le rayonnement bêta.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires de stade intermédiaire (BCLC B), non éligibles à un traitement curatif, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ;
- Traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires, de stade avancé (BCLC C), avec thrombose portale tumorale de stade II ou plus, à prédominance intra-hépatique, chez des patients présentant un bon indice de performance (PS 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et ayant reçu ou non des thérapies antérieures locorégionales.

Les scores et classifications sont mentionnés en annexe II.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont les suivants :

- **La TACE (chimioembolisation transartérielle)** pour l'indication « traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires de stade intermédiaire (BCLC B), non éligibles à un traitement curatif, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) » ;
- **Le sorafenib** pour l'indication « traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires, de stade avancé (BCLC C), avec thrombose portale tumorale de stade II ou plus, à prédominance intra-hépatique, chez des patients présentant un bon indice de performance (PS 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et ayant reçu ou non des thérapies antérieures locorégionales. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR de THERASPHERE.

Lors de la 1^{ère} demande d'inscription, la CNEDIMTS avait rendu un Service Attendu (SA) insuffisant pour THERASPHERE dans son avis du 31 mai 2011¹.

Les indications revendiquées étaient les suivantes :

Carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire ou avancé, non résécable et non transplantable, avec fonction hépatique préservée (stade Child Pugh A ou B), avec ou sans thrombose portale :

¹ Avis de la CNEDIMTS du 31 mai 2011 relatif à THERASPHERE. HAS, 2011 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/therasphere-31_mai_2011_3508_avis.pdf

- En traitement palliatif de première intention chez des patients qui ne sont pas candidats à une ablation non chirurgicale ni aux traitements palliatifs disponibles (chimioembolisation transartérielle (TACE), lipiodol radioactif, sorafenib).
- En traitement palliatif de seconde intention après échec d'un des autres traitements à visée palliative disponibles (TACE, lipiodol radioactif, sorafénib) ou intolérance à ces traitements.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif.

Notification par le British Standards Institution (0086), Royaume-uni.

03.2. 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.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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.

03.4. ACTES

L'acte correspondant à l'implantation de THERASPHERE est décrit dans la version 50 du 1er janvier 2018 de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux)². Il n'inclut pas d'acte d'embolisation. 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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 31 mai 2011¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant en raison de la qualité limitée des données pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique.

Les caractéristiques des 15 études spécifiques de THERASPHERE analysées dans l'avis du 31 mai 2011 sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Caractéristiques des 15 études spécifiques de THERASPHERE prises en compte dans l'avis du 31 mai 2011

Etude, année	Méthodologie	Indication	Stratégies comparées		Critères évalués
Steel, 2004	Comparative prospective non randomisée	CHC non résécable	THERASPHERE (n=14)	IAH (n=14)	Qualité de vie (questionnaire HRQL) Survie
Carr, 2010	Comparative rétrospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=99)	TACE (n=691)	Survie
Lewandowski 2009	Comparative rétrospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=43)	TACE (n=43)	Taux de régression (critère principal) Survie, délai de progression, taux de réponse, événements indésirables
Goin, 2004	Comparative rétrospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=34)	TACE (n=29)	Incidence du syndrome post-embolisation Survie
Geschwind, 2004	Non comparative prospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=80)	NA	Survie, événements indésirables
Salem, 2005	Non comparative	CHC non résécable	THERASPHERE	NA	Taux de réponse, survie,

² https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V50.pdf [consulté le 15/01/18]

Etude, année	Méthodologie	Indication	Stratégies comparées		Critères évalués
	prospective		(n=43)		événements indésirables
Hilgard, 2010	Non comparative prospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=108)	NA	Survie, taux de réponse, événements indésirables
Salem, 2010	Non comparative prospective	CHC non résécable avec thrombose portale	THERASPHERE (n=291)	NA	Taux de réponse, délai de progression survie, événements indésirables
Kulik, 2008	Non comparative prospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=108)	NA	Taux de réponse, délai de progression survie, événements indésirables
Dancey, 2000	Non comparative Prospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=22)	NA	Taux de réponse, délai de progression survie, événements indésirables
Carr, 2004	Non comparative prospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=65)	NA	Survie, événements indésirables
Kulik, 2006	Non comparative rétrospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=35)	NA	Taux de régression, taux de réponse, Survie
Keppke, 2007	Non comparative rétrospective	CHC non résécable	THERASPHERE (n=42)	NA	Survie, taux de réponse
Gaba, 2009	Non comparative rétrospective	CHC non résécable (17), cholangiocarcinome (3)	THERASPHERE (n=20)	NA	Changement volumétrique du lobe hépatique, taux de réponse, survie
Garin, 2010	Non comparative rétrospective	CHC non résécable (13) tumeurs métastatiques neuroendocrines (2)	THERASPHERE (n=15)	NA	Taux de réponse, événements indésirables

– Etudes comparatives :

L'étude de Carr, 2010³, rétrospective comparative de cohortes non appariées et monocentrique. L'objectif était d'évaluer la survie globale d'un traitement par THERASPHERE (n=99) comparé à un traitement par chimioembolisation transartérielle à base de cisplatine (TACE) (n=691), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire, non candidats pour une résection chirurgicale, une ablation par radiofréquence ou une transplantation hépatique. Le suivi moyen n'était pas précisé. Les patients n'étaient pas comparables à l'inclusion.

Les résultats en terme de médiane de survie globale étaient significativement supérieurs ($p<0,05$) chez les patients traités par THERASPHERE par rapport au groupe TACE (11,5 mois *versus* 8,3 mois respectivement). Après correction des variabilités des caractéristiques des patients selon le modèle « Three-tier », les résultats ne sont pas significatifs.

L'étude de Steel⁴, prospective comparative non randomisée de deux cohortes non appariées et monocentrique. L'objectif était de comparer la qualité de vie, à l'aide du questionnaire HRQL (overall health-related quality of life) et la survie chez des patients ayant reçu une perfusion intra-artérielle hépatique (IAH) de Cisplatine (n=14) *versus* THERASPHERE (n=14). La population de patients étudiée est comprise dans l'étude de Carr et al., 2010. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients à l'inclusion. La durée moyenne de suivi n'était pas précisée.

Les résultats ont indiqué un score HRQL significativement supérieur ($p<0,001$) dans le groupe THERASPHERE *versus* le groupe Cisplatine à 3 mois. A 6 mois, il n'y avait de

³ Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer. 2010; 116: 1305-14.

⁴ Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (TheraSphere®). Psycho-Oncology. 2004; 13: 73–9.

différence entre les groupes. Les résultats en terme de survie n'étaient pas significatifs entre les groupes.

L'étude de Lewandowski⁵, rétrospective, monocentrique, comparant 2 cohortes non appariées, l'une traitée par THERASPHERE (n=43) *versus* une autre traitée par chimioembolisation transartérielle (TACE) (n=43). L'objectif était de comparer le taux de régression selon des critères radiographiques (UNOS) chez des patients stade T3 à T2 d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (sans thrombose veineuse portale ou métastases extrahépatiques). La durée médiane de suivi était de 51,9 mois dans le groupe TACE et de 34,1 mois dans le groupe THERASPHERE. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients à l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la réponse tumorale, du délai de progression, de la survie globale et de la toxicité.

Les résultats indiquaient un taux de régression significativement supérieur (p=0,023) chez les patients traités par THERASPHERE (25/43) *versus* les patients traités par TACE (11/35). Le nombre de patients transplantés était plus important dans le groupe TACE (11 patients avec 1 résection) par rapport au groupe THERASPHERE (9 patients avec 1 résection). Le taux de réponse et le délai de progression n'étaient pas significativement différents entre les groupes. La survie globale était de 19,2 mois [14,7 ; 26,5] dans le groupe TACE *versus* 41,6 mois [29,6 ; -] dans le groupe THERASPHERE (p=0,008) s'il n'y avait pas de censure lors d'un traitement radical (transplantation / résection). Il n'y avait pas de différence en cas de censure (groupe TACE: 18,7 [13-23,6] ; groupe THERASPHERE: 35,7 [17,3-41,6]). Les effets indésirables le plus souvent observés après l'intervention étaient un syndrome post-embolisation (nausées, asthénie et fièvre de bas grade) chez 26 patients traités par TACE, et une asthénie ainsi que des symptômes grippaux transitoires pendant 7 à 10 jours chez patients traités par THERASPHERE. Les toxicités affectant la bilirubine grade 3/4 étaient observées chez 11 patients traités par TACE et 3 patients traités par THERASPHERE. Cette étude est détaillée en annexe.

L'étude de Goin, 2004⁶, analyse rétrospective comparative de cohortes non appariées. L'objectif était de comparer l'incidence du syndrome post-embolisation (SPE) à partir des résultats d'une étude⁷ évaluant des patients traités par chimioembolisation transartérielle (TACE) *versus* les résultats de 4 études^{8, 9, 10, 11} évaluant des patients traités par THERASPHERE, dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. Les patients n'étaient pas comparables à l'inclusion.

L'incidence des SPE était 3,8 fois plus élevée (p = 0,003) après un traitement par TACE (20/29) *versus* un traitement par THERASPHERE (6/34). Il n'y avait pas de différence significative en terme de médiane de survie entre les groupes THERASPHERE (n=20, 378 jours [209-719]) et TACE (n=29, 343 jours [217-511]).

⁵ Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant. 2009; 9: 1-9.

⁶ Goin JE, Dancey JE, Roberts CA, Sickles CJ, Leung DA, Soulen MC. Comparison of post-embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: trans-catheter arterial chemo-embolization versus yttrium 90 glass microspheres. World J Nuclear Med. 2004; 3: 49-56.

⁷ Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of post-embolization syndrome following hepatic chemo-embolization. J Vasc Interv Radiol. 2001;12:321-6.

⁸ Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. J Nucl Med. 2000; 41: 1673-81.

⁹ Shepherd FA, Rotstein LE, Houle S, Yip TC, Paul K, Sniderman KW. A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer. 1992; 70: 2250-4.

¹⁰ Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Atri M, Bret PM. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. Radiology. 1988; 169: 311-4.

¹¹ Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ernsmyer WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. J Nucl Med 1994; 35: 1637-44.

– **Etudes non comparatives :**

L'étude de Geschwind¹², prospective non comparative multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la survie et la tolérance de THERASPHERE chez 80 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable.

Les durées de suivi étaient de 326 jours [42-1265] pour les 48 patients décédés pendant l'étude, de 727 jours [370-977] pour les 15 patients en vie sans traitement alternatif, de 274 jours [15-478] pour les 4 patients qui ont reçu une transplantation hépatique, de 168 jours [41-488] pour les 9 patients qui ont reçu une chimioembolisation ou embolisation transartérielle et de 705 jours [53-768] pour les 4 patients qui ont reçu une chimiothérapie.

Les résultats en terme de survie médiane et de taux de survie à 1 an étaient de 628 jours et de 63% pour les stades Okuda I (n=54) ; et de 384 jours et 51% pour les stades Okuda II (n=26).

Les effets indésirables sévères étaient hépatiques (22 patients dont 4 engageant le pronostic vital et 1 décès), gastro-intestinaux (4 patients dont 2 engageant le pronostic vital), douleurs (10 patients), circulatoires (3 patients dont 1 engageant le pronostic vital), pulmonaires (2 patients dont 1 engageant le pronostic vital), ou autres (5 patients). Les effets indésirables engageant le pronostic vital ainsi que le décès ont été jugés possiblement liés au traitement par THERASPHERE.

L'étude de Salem, 2005¹³, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE chez 43 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. La réponse tumorale, déterminée par imagerie, correspondant à une diminution de plus de 50% de la taille de la tumeur, a été observée chez 20/43 patients sur 44/87 lésions. La survie médiane, calculée de la date du diagnostic à celle du décès était de 731 jours [534-853] pour les patients stades Okuda I (n=21) ; et de 374 jours [286-507] pour les stades Okuda II (n=22). Chez les patients stades Child Pugh A et B/C, la survie médiane était de 615 jours [417-777] et 414 jours [286-516], respectivement.

Les événements indésirables (grade 3 ou 4) survenus au cours des 90 jours suivant le dernier traitement étaient les suivants : lymphopénie (22 patients), toxicité affectant la bilirubine (6 patients), ascite (3 patients), asthénie (1 patient).

L'étude de Kulik, 2006¹⁴, rétrospective non comparative bicentrique dont l'objectif était d'évaluer chez 35 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable au stade T3 selon des critères radiographiques (UNOS), le taux de régression après traitement par THERASPHERE. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.

Le taux de régression du stade T3 à T2 a été constaté chez 19/34 patients. Une régression du stade autorisant une ablation par radiofréquence (lésions ≤ 3 cm) était obtenue chez 11/34 patients. Huit patients ont été transplantés. Le taux de réponse partielle selon les critères WHO (diminution de 50 % du diamètre de la tumeur) était de 17/34 patients. La durée médiane de survie était de 800 jours.

L'étude de Keppke¹⁵, rétrospective non comparative (nombre de centre non précisé), dont l'objectif était d'évaluer chez 42 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non

¹² Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA et al. Yttrium 90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.* 2004; 127: S194-S205.

¹³ Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16: 1627-39.

¹⁴ Kulik LM, Atassi B, Van Holsebeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 572-86.

¹⁵ Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 768-75.

résécable, le taux de réponse tumorale selon des critères de dimensions (WHO, RECIST), de nécrose ou combinés (RECIST/nécrose)¹⁶. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. Le taux de réponse (complète et partielle) était de 11/42 patients selon le critère WHO, 10/42 patients selon le critère RECIST, 24/42 patients selon le critère nécrose et de 25/42 selon le critère combiné.

Le délai médian de réponse était de 120 jours selon les critères WHO, 118 jours selon les critères RECIST, 30 jours selon le critère de nécrose et de 31 jours selon le critère combiné. Parmi les lésions, les résultats des imageries ont indiqué que 10 nodules ont augmenté de taille après le traitement. La survie médiane était de 431 jours [192-non atteint]. Pour les stades Okuda I (n = 15), la survie médiane était de 660 jours [447-non atteint] et de 236 jours [145-non atteint] pour les stades Okuda II (n = 27).

L'étude de Kulik, 2008¹⁷, prospective non comparative bicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 108 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable avec thrombose veineuse portale (n=37) et sans (n=71), suivis pendant 6 mois.

Le taux de réponse partielle selon le critère WHO¹⁶ était de 42,2% et de 70% selon le critère EASL¹⁶. La survie médiane était de 467 jours (15,6 mois) en l'absence de thrombose veineuse portale, de 304 et 133,5 jours chez les patients avec thrombose du tronc ou d'une branche porte, respectivement. Les effets indésirables liés au traitement étaient les suivants : cholécystite radique (n=1), péritonite bactérienne spontanée (n=1), épanchement pleural (n=1), syndrome hépatorénal (n=1) et douleurs abdominales (n=10). Un épanchement pleural grade 3 potentiellement lié au traitement est survenu chez un patient sans thrombose portale. Aucun cas de gastrite ou pneumonie induite par radiations et d'événement indésirables grade 4 liés aux poumons n'a été décrit. Un décès survenu pendant la période de suivi a été considéré comme pouvant être attribuable au traitement par THERASPHERE.

L'étude de Gaba¹⁸, rétrospective non comparative monocentrique. L'objectif principal était d'évaluer le changement volumétrique du lobe hépatique après traitement par THERASPHERE, chez 17 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire et 3 patients atteints de cholangiocarcinome et chez qui une lobectomie par radiation était observée. Toutes les tumeurs se situaient au niveau du lobe droit. Les résultats indiquaient une réduction significative du volume moyen du lobe droit (p<0,0001) et une augmentation significative de celui du lobe gauche (p<0,0001). Sur un suivi moyen de 18 mois (médiane de 13 mois [2-49]), le taux de réponse partiel était de 11/20 patients selon les critères WHO et de 14/20 patients selon les critères RECIST. Dix et 8 patients ont eu respectivement une réponse partielle et complète selon les critères EASL. La survie médiane était de 36,6 mois [21,7, non atteint], avec 13 patients en vie.

¹⁶ Critères World Health Organization (WHO), RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) et nécrose :

Taux de réponse	Critère WHO	Critère RECIST	Nécrose
Réponse complète	disparition de toutes les lésions tumorales	disparition de toutes les lésions tumorales	Nécrose totale
Réponse partielle	réduction ≥ 50% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction ≥ 30% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction ≥ 30%
Progression de la maladie	augmentation ≥ 25% du diamètre le plus élevé des lésions ou nouvelles lésions	augmentation ≥ 20% du diamètre le plus élevé des lésions	Non applicable
Maladie stable	réduction < 50% ou augmentation < 25% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction < 30% ou augmentation < 20% du diamètre le plus élevé des lésions	Non applicable

Critères European Association for the Study of the Liver (EASL) : nécrose/avascularité de 50 % dans les lésions cibles par rapport à la situation initiale.

¹⁷ Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular Carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008; 47: 71-81.

¹⁸ Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1587-96.

L'étude de Garin¹⁹, rétrospective non comparative monocentrique. L'objectif était d'évaluer la faisabilité de la technique de radioembolisation par THERASPHERE chez 15 patients (13 carcinomes hépatocellulaires non résécables et non métastatiques ainsi que 2 tumeurs métastatiques neuroendocrines). Un patient n'a pas été traité en raison de difficultés techniques. Les résultats en terme de réponse selon les critères RECIST et EASL¹⁶, indiquaient 6 réponses partielles, 5 maladies stables et 3 progressions de la maladie. Les effets indésirables mineurs étaient des perturbations transitoires du système hépatique, asthénie et lymphopénie. Trois effets indésirables sévères ont été identifiés : 2 patients atteints de CHC ont eu une décompensation de leur insuffisance hépatocellulaire, ce qui a entraîné une ascite transitoire et 1 patient a présenté deux ulcères gastriques qui ont nécessité un traitement chirurgical.

L'étude de Salem, 2010²⁰, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité selon des critères radiographiques et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 291 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

La mortalité à 30 jours était de 3 % (n = 9). Ces patients présentaient tous une thrombose portale, avec 7/9 patients Child–Pugh B et 1/9 patient Child–Pugh C.

Les taux de réponse étaient de 114/273 patients (42 %) selon le critère WHO¹⁶ et de 182/273 patients (57 %) selon le critère EASL¹⁶ (23 % de réponse complète et 34 % de réponse partielle). Le délai de progression sur les 273 patients analysés était de 7,9 mois [6,0 ; 10,3]. Trente-quatre patients (12 %) ont été traités dans une intention curative (32 transplantations ; 2 résections). La survie était de 17,2 mois [14,9-24] chez les patients Child–Pugh A et de 7,7 mois [6,5-11,2] chez les patients Child–Pugh B.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une asthénie (n=167, 57 %), des douleurs abdominales (n=67, 23 %) et des nausées/vomissements (n=57, 20 %). Aucun cas d'ulcère ou de toxicité pulmonaire n'a été observé. Des toxicités affectant la bilirubinémie de grade 1/2 (n = 161 ; 55 %) et de grade 3/4 (n = 54 ; 19 %) étaient observées.

L'étude de Hilgard²¹, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité selon des critères radiographiques et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 108 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé.

A 3 mois de traitement chez 62 patients, le taux de réponse selon le critère EASL¹⁶ était de 2 patients (3%) pour les réponses complètes, 23 patients (37%) pour les réponses partielles, de 33 patients (53%) pour les maladies stables et de 4 patients (6%) pour les progressions de la maladie. Le délai de progression était de 10 mois [6,1 ; 16,4]. La survie médiane était de 16,4 mois [12,1 – non atteint]. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une asthénie (n=66, 61 %) et des douleurs abdominales (n=60, 56 %). Aucun cas d'ulcère ou de toxicité pulmonaire n'a été observé. Des augmentations de la bilirubinémie étaient observées chez les patients qui avaient des valeurs normales à l'inclusion (grade 1/2 : 30 patients (27%) ; grade 3/4 : 3 patients (3 %)) et chez des patients pour lesquels ces valeurs étaient déjà augmentées à l'inclusion (grade 1/2 : 18 patients (17%) ; grade 3/4 : 22 patients (20 %)).

L'étude de Dancey²², prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par THERASPHERE chez 22 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable. La durée moyenne de suivi n'était pas précisée.

¹⁹ Garin E, Rolland Y, Boucher E, Ardisson V, Laffont S, Boudjema K, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37: 453-61.

²⁰ Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology. 2010; 138: 52-64.

²¹ Hilgard P, Hamami M, El Fouly A, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long term survival. Hepatology. 2010; 52: 1528-30.

²² Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. J Nucl Med 2000. 41: 1673-81.

Le taux de réponse était de 1/20 patients pour les réponses complètes, 3/20 patients pour les réponses partielles, de 11/20 patients pour les maladies stables et de 4/20 patients pour les progressions de la maladie. Le délai médian de progression était de 44 semaines [12 ; 100]. La survie médiane était de 54 semaines [7 – 180]. Des effets indésirables sévères ont été observés chez 14 patients, avec 3 décès pouvant être imputables au traitement (hépatite, insuffisance hépatique, pneumonie).

L'étude de Carr, 2004²³, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la survie d'un traitement par THERASPHÈRE chez 65 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.

Les résultats en terme de survie médiane étaient de 649 jours [360-1012] pour les stades Okuda I (n=42) ; et de 302 jours [166-621] pour les stades Okuda II (n=23).

Quarante-deux décès ont été observés, dont 21 suite à une insuffisance hépatique (1 imputable et 2 jugés probablement liés au traitement par THERASPHÈRE) et 6 suite à une progression du carcinome hépatocellulaire (1 potentiellement lié au traitement par THERASPHÈRE).

La commission a souligné le faible niveau de preuve des études soutenant la demande :

- l'étude comparative prospective a de nombreuses limites et biais méthodologiques : faible effectif (28 patients), monocentrique, non randomisée, cohortes non appariées, sans information sur la constitution des cohortes et les données manquantes.*
- les études comparatives rétrospectives ont de nombreuses limites et biais méthodologiques : faible effectif (99, 43 et 14 patients traités par THERASPHÈRE), monocentriques, évaluant plusieurs critères de jugement non prévus au protocole, non randomisées, sans information sur la constitution des cohortes non appariées et les données manquantes, avec des groupes de patients hétérogènes et non comparables à l'inclusion.*
- les études non comparatives sont exploratoires, de faible effectif et monocentriques.*

Dans son avis, la Commission a ainsi considéré que les nombreuses limites et biais méthodologiques rendaient l'interprétation des résultats difficile. Les centres n'étant pas tous précisés, il était très probable que les mêmes patients aient été pris en compte dans plusieurs études.

Au total, l'analyse des études fournies dans le dossier ne permettait pas à la Commission d'évaluer le rapport effet thérapeutique/effets indésirables, ainsi que les risques liés à l'utilisation de THERASPHÈRE dans les indications revendiquées.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux recommandations professionnelles, un rapport d'évaluation technologique, une revue systématique de la littérature et une étude clinique non spécifique de THERASPHÈRE ont été analysées.

²³ Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (TheraSphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. Liver. Transpl. 2004; 10: S107–S110.

– **Recommandations professionnelles :**

• **Thésaurus National de Cancérologie Digestive²⁴, 2015**

Ces recommandations spécifiques du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) rapportent notamment des résultats d'études relatifs à la radioembolisation ou radiothérapie sélective interne (SIRT). Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études et le nombre d'études retenus pour l'élaboration des recommandations ne sont toutefois pas décrits.

Ces recommandations précisent que « La radioembolisation consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie «interne» par rayonnement bêta. Il est ainsi inutile d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure. L'absence de perfusion portale est une contre-indication. Dans des études rétrospectives et de cohortes, le taux de réponse était de 40 à 50 %, le temps à progression de 13 mois et la médiane de survie globale de 20 mois [Salem 2011]. Dans deux études rétrospectives comparatives, la radioembolisation entraînait un temps à progression supérieur et un taux de complications moindre que la chimioembolisation, mais il n'y avait pas de différence de survie globale [Hilgard 2010, Salem 2011]. La place de la radio-embolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie ; elle est actuellement évaluée dans des essais, et sinon est inaccessible en France ».

• **EASL-EORTC²⁵, 2012**

Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études et le nombre d'études retenus pour l'élaboration des recommandations ne sont pas décrits.

Ces recommandations précisent que la radioembolisation via l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90 n'est pas recommandée.

« Internal radiation with 131I or 90Y glass beads has shown promising anti-tumoral results with a safe but cannot be recommended as standard therapy. Further research trials are needed to establish a competitive role in this population (evidence 2A; recommendation 2B) ».

L'argumentaire sur lequel est fondée cette recommandation est le suivant :

Les études de cohortes ont rapporté une médiane de survie de 17,2 mois pour les patients en stade intermédiaire [Raoul 1997] et 12 mois pour les patients en stade avancé et envahissement de la veine portale « portal vein invasion » [Kulik 2008, Hilgard 2010, Sangro 2009]. Les taux de réponse objective variaient de 35% à 50% [Raoul 1997, Kulik 2008, Hilgard 2010]. Environ 20% des patients présentaient une toxicité hépatique et 3% de décès liés au traitement [Raoul 1997]. Il n'y a pas de RCT évaluant l'efficacité de cette technique *versus* la chimioembolisation ou sorafenib chez les patients en stade intermédiaire ou avancé, respectivement. Des recherches complémentaires sont nécessaires.

– **Rapport d'évaluation technologique :**

• **NICE²⁶, 2013**

Le NICE a établi des recommandations sur l'intérêt de la SIRT dans le carcinome hépatocellulaire primaire. Une revue rapide de la littérature a été réalisée jusqu'en 2012. Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. Cette revue a identifié 5 études comparatives non randomisées [Salem 2011, Lewandowski 2009,

²⁴ Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2015. <http://www.tnacd.org/>

²⁵ European Association For The Study Of The Liver *et al.* EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 ; 56(4) : 908-43. <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue7/English-Report.pdf>

²⁶ National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma - Guidance and guidelines. 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460/chapter/1-Guidance>
. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460/evidence/selective-internal-radiation-therapy-for-primary-liver-cancer-overview2>

D'Avola 2009, Steel 2004, Kooby 2010], 10 séries de cas et 6 case reports chez 1382 patients.

Les recommandations fondées sur la revue de la littérature précisent que les données cliniques disponibles en termes d'efficacité et de sécurité de la SIRT dans le carcinome hépatocellulaire sont favorables à son utilisation. Des incertitudes subsistent en termes de données cliniques comparatives et les cliniciens sont encouragés à inclure les patients éligibles dans des études cliniques comparatives évaluant la SIRT par rapport aux alternatives. La SIRT ne doit être réalisée que par des médecins formés spécifiquement pour minimiser le risque d'événements indésirables liés à la procédure. La mise en place d'un registre est nécessaire.

– Revue systématique de la littérature :

Une revue Cochrane, 2016²⁷ a évalué l'intérêt de la radioembolisation via des microsphères d'yttrium 90 dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable, seule ou associée à une thérapie locorégionale ou systémique. Les critères d'évaluation retenus étaient la mortalité toutes causes, la qualité de vie, les événements indésirables (pour le critère principal), la mortalité en lien avec le cancer, le délai de progression, le taux de réponse et la toxicité (pour les 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 (recherche jusqu'à décembre 2015). Parmi les 5052 références identifiées, 5 études ont été analysées dans leur version intégrale et 2 études ont été retenues (l'étude de Kollings, 2015²⁸ et l'étude de Ricke, 2015²⁹). Ces études étaient spécifiques de SIR-SPHERES et concernaient 68 patients. L'étude de Kollings *et al.* comparait la radioembolisation à la TACE chez 28 patients. Les résultats n'ont pas montré de différence en termes de qualité de vie (HRQoL). Le délai médian de progression était de 3,6 mois (radioembolisation) *versus* 3,7 mois (TACE), le taux de contrôle de la maladie de 73,3% (radioembolisation) *versus* 76,9% (TACE). L'étude de Ricke *et al.* comparait la radioembolisation + sorafenib *versus* le sorafenib seul en terme de tolérance chez 40 patients. Les résultats n'ont pas montré de différences en termes d'événements indésirables graves (grade ≥ 3).

Les auteurs soulignent le manque de preuves concernant cette technique chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable. Dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable, la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de la radioembolisation seule ou en association avec une thérapie locorégionale ou systémique, par rapport à un traitement de référence quel qu'il soit est soulignée. Ce traitement de référence pouvant être un traitement placebo, un traitement symptomatique adapté ou un autre traitement systémique ou locorégional.

– Etude clinique non spécifique :

L'étude Lance, 2011³⁰ comparative rétrospective non randomisée et monocentrique. L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE ou SIR-SPHERES (n=38) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=35), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable. Le nombre de patients traités par THERASPHERE n'était pas individualisé. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur

²⁷ Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2016. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011313.pub2/epdf/standard>

²⁸ Kollings FT, Bilbao JI, Jacobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M *et al.* Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2015; 1715-21.

²⁹ Ricke J, Bulla K, Kollings F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro P. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. Liver int. 2015; 620-626.

³⁰ Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2011; 22(12) : 1697-705.

les critères évalués (notamment âge, sexe, étiologie de la cirrhose, indice fonctionnel, caractéristiques de la tumeur, classe Child-Pugh). Les patients des groupes TACE et SIRT étaient principalement en classe Child-Pugh A (68,6% et 81,6% respectivement), avec un bon indice fonctionnel (51,4% et 63,2% avec un score ECOG=1, respectivement). Le stade BCLC n'était pas renseigné. Le cancer était principalement multifocal (60,5% et 77,1%) avec une distribution bilobaire (57,9% et 74,3%) dans les groupes SIRT et TACE, respectivement. Les résultats en termes d'efficacité sont les suivants :

Critères	SIRT (n = 38)	TACE (n = 35)	p
Suivi moyen (mois) [IC95%]	12,1 [7,6-15]	16,4 [12,5-20,5]	NS
Survie médiane (mois) [IC95%]	8,0 [1,9-14,1]	10,3 [8,9-11,8]	NS

Les facteurs pronostiques associés à une diminution de la survie réalisés par une analyse multivariée étaient l'âge ≥ 60 ans, un score Child-Pugh B, une séropositivité à une hépatite virale, une distribution tumorale bilobaire, une invasion tumorale vasculaire et la présence de métastases extra-hépatiques.

Concernant les complications, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de complications majeures ou mineures (10/38, 26,3% après SIRT vs. 17/35, 48,6% après TACE). Le taux de syndrome post-embolisation était similaire entre les groupes (19/38, 50% après SIRT vs. 17/35, 48,6% après TACE). Néanmoins, ce syndrome a impliqué un nombre plus important de complications majeures nécessitant une hospitalisation dans le groupe TACE (7/35, 20%) par rapport au groupe SIRT (1/38, 2,6%).

La durée moyenne totale d'hospitalisation était plus importante chez les patients traités par TACE (3,5 jours) par rapport aux patients traités par SIRT (0,5 jour). Il n'y a pas eu d'analyse spécifique chez les patients traités par THERASPHERE.

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude non spécifique de THERASPHERE, non randomisée, rétrospective, monocentrique, faible effectif, analyses multiples sans ajustement du risque alpha, absence de critère de jugement principal.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Onze nouvelles études relatives au dispositif THERASPHERE sont disponibles.

Les caractéristiques des 11 études sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 – Caractéristiques des 11 nouvelles études spécifiques de THERASPHERE

Auteur, année	Méthodologie	Caractéristiques des patients	Stratégies comparées		Critères évalués
Salem, 2016	Comparative prospective randomisée	CHC non résécable Stade BCLC A ou B Child-Pugh A/B	THERASPHERE (n=24)	TACE (n=21)	Délai médian de progression (critère principal), Survie, taux de réponse, événements indésirables
Salem, 2013	Comparative prospective non randomisée	CHC Stade BCLC A à C Child-Pugh A/B	THERASPHERE (n=29)	TACE (n=27)	Qualité de vie (échelle FACT-Hep)
El Fouly, 2015	Comparative prospective non randomisée	CHC non résécable Stade BCLC B Child-Pugh B < 7	THERASPHERE (n=44)	TACE (n=42)	Survie (critère principal) Délai de progression, taux de réponse, événements indésirables
Edeline, 2016	Comparative rétrospective	CHC non résécable avec PVT Stade BLBC C Child-Pugh $\leq$ B7	THERASPHERE seul ou associé au sorafenib (n=34)	Sorafenib (n=117)	Survie (critère principal) Taux de réponse, événements indésirables
Moreno-Luna,	Comparative	CHC non résécable	THERASPHERE	TACE	Survie (critère principal)

Auteur, année	Méthodologie	Caractéristiques des patients	Stratégies comparées		Critères évalués
2013	rétrospective	Stade BCLC A à C Child-Pugh A/B	(n=61)	(n=55)	Taux de réponse, événements indésirables
Salem, 2011	Comparative rétrospective	CHC non résécable Stade BCLC A à D Child-Pugh A à C	THERASPHERE (n=123)	TACE (n=122)	Survie (critère principal) Délai de progression, taux de réponse, événements indésirables
Kokabi, 2015	Non comparative prospective monocentrique	CHC infiltrant non résécable Stade BCLC C Child-Pugh A/B	THERASPHERE (n=30)	NA	Survie, délai de progression, événements indésirables
Biederman, 2015	Non comparative prospective monocentrique	CHC non résécable Stade BCLC B ou C Child-Pugh A à B7	THERASPHERE (n=52)	NA	Survie, délai de progression, taux de réponse, événements indésirables
Mazzaferro, 2013	Non comparative rétrospective monocentrique	CHC secondaire à une hépatite B Stade BCLC : A à C Child-Pugh A/B	THERASPHERE (n=45)	NA	Survie, délai de progression, taux de réponse, événements indésirables
Menon, 2013	Non comparative rétrospective monocentrique	CHC non résécable avec PVT BCLC C Child-Pugh A : à B7	THERASPHERE (n=63)	NA	Survie, délai de progression, taux de réponse
Pracht, 2013	Non comparative rétrospective monocentrique	CHC lobaire avec PVT ipsilatérale BCLC C Child-Pugh A5-6 à B7	THERASPHERE (n=18)	NA	Taux de survie, délai de progression, taux de réponse, événements indésirables

CHC : Carcinome hépatocellulaire ; PVT : thrombose veineuse portale

– Etudes comparatives :

L'étude de Salem, 2016³¹, comparative, prospective, randomisée ouverte de phase II et monocentrique. L'objectif était de comparer le délai médian de progression de THERASPHERE (n=24) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=21), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable en stade BCLC A ou B. La durée médiane de suivi était de 17,2 mois (1,4 – 62,1). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients sur les critères évalués à l'inclusion.

Le délai médian de progression (critère principal) était significativement supérieur (p=0,0012) dans le groupe THERASPHERE (médiane >26 mois (non atteinte)) *versus* le groupe TACE (médiane de 6,8 mois). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale et de taux de réponse.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient la fatigue, les douleurs abdominales, nausées/vomissements, diarrhées, anorexie et fièvre. Ils étaient essentiellement de grade 1-2. Les différences entre les traitements concernent le nombre de diarrhées de grade 1-2 (plus important dans le groupe TACE (21%) *versus* THERASPHERE (0%)) et d'hypo-albuminémie de grade 1-2 (plus fréquentes dans le groupe TACE (58%) *versus* THERASPHERE (4%)).

Néanmoins, cette étude est monocentrique, l'effectif est faible et le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint, ce qui limite l'interprétation des résultats de cette étude.

Cette étude est détaillée en annexe I.

³¹ Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A *et al.* Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 ; 151(6) : 1155-1163.

L'étude Salem, 2013³², comparative, prospective, non randomisée (centres NR). L'objectif était d'évaluer la qualité de vie à l'aide de l'échelle FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary). Cette étude a comparé THERASPHERE (n=29) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=27) chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire traités par. L'échelle FACT-Hep est un questionnaire à 45 items qui combine l'échelle FACT-General (en terme de symptômes, état physique, social, émotionnel et fonctionnel) et 18 critères spécifiques aux cancers hépatobiliaires (douleurs, symptômes gastro-intestinaux, anorexie, jaunisse, perte de poids). Sur chaque item, le patient répond selon une échelle de Likert de 5 points (de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup)). Plus le score est élevé, plus l'état de santé est amélioré. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.

Les patients du groupe TACE étaient principalement en stade BCLC A (15/27 vs 6/29) et les patients du groupe THERASPHERE en stade BCLC B (12/29 vs 8/27) et BCLC C (11/29 vs 4/27). Le pourcentage de masse tumorale était plus important dans le groupe THERASPHERE (6%) *versus* TACE (2%). Le nombre de tumeurs multiples (≥4) était plus important dans le groupe THERASPHERE (17/29) *versus* TACE (7/27).

Les résultats relatifs à l'évolution de la qualité de vie avant et après 4 semaines de traitement sont les suivants :

Critères FACT	TACE (n = 27)	THERASPHERE (n = 29)	p
Bien-être physique [0–28]	-2,07 (1,26)	0,10 (1,00)	NS
Bien-être social [0–28]	-1,02 (0,60)	1,62 (0,93)	0,019
Bien-être émotionnel [0–24]	0,34 (0,68)	-0,10 (0,74)	NS
Bien-être fonctionnel [0–28]	-0,99 (0,75)	2,26 (1,29)	0,031
Qualité de vie globale [0–108]	-3,35 (2,28)	3,88 (2,96)	NS
Critères des cancers hépatobiliaires [0–72]	-2,71 (1,77)	0,82 (1,53)	NS
FACT-Hep [0–180]	-5,85 (3,90)	4,44 (4,14)	NS

Après analyse de régression en prenant en compte le stade BCLC, il n'y avait pas de différence entre les traitements en terme de qualité de vie (échelle FACT-Hep).

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : étude non randomisée, groupes non comparables à l'inclusion, faible effectif.

L'étude El Fouly, 2015³³ est une étude comparative prospective non randomisée bicentrique, chez 86 patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable, de stade intermédiaire (BCLC B) avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh B <7). L'objectif était de comparer la tolérance et l'efficacité de THERASPHERE (n=44) *versus* TACE (n=42). Les groupes n'étaient pas comparables avec notamment un nombre plus important de cancer multifocal (100% *versus* 44%), et de pathologie bilobaire infiltrante (5% vs 46%) dans le groupe THERASPHERE. La durée médiane de suivi n'était pas renseignée.

Les résultats en termes d'efficacité sont les suivants :

Critères	TACE (n = 42)	THERASPHERE (n = 44)	p
Survie globale médiane (critère de jugement principal)	18 mois	16,4 mois	NS
Progression de la maladie (TTP)	6,8 mois	13,3 mois	NS
Taux de réponse (selon les critères mRECIST) :			NS
- Réponse complète (RC)	2 (5%)	3 (7%)	
- Réponse partielle (RP)	19 (45%)	30 (68%)	

³² Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R *et al.* Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 ; 11(10) : 1358-1365.

³³ El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, Shaker MK, Dechene A, Abdella H *et al.* In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? Liver Int. 2015 ; 35(2) : 627-35.

Les principaux événements indésirables cliniques étaient plus fréquents après TACE *versus* THERASPHERE et incluaient respectivement des syndromes de fatigue post-embolisation (73% vs 40%), des douleurs abdominales (83% vs 5%) et des nausées/vomissements (38% vs 0%). Les lymphopénies étaient plus importantes dans le groupe THERASPHERE (61%) par rapport au groupe TACE (0%).

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : étude non randomisée, faible effectif, groupes non comparables à l'inclusion.

L'étude de Edeline J, 2016³⁴, comparative rétrospective menée dans deux centres français a comparé l'efficacité de THERASPHERE (seul ou associé au sorafénib) *versus* le sorafénib seul en termes de survie globale chez 151 patients ayant un carcinome hépatocellulaire en stade avancé (BCLC C), avec fonction hépatique préservée (Child-Pugh $\leq$ B7), sans diffusion extra-hépatique et avec thrombose veineuse portale tumorale associée. Parmi les 151 patients analysés, 34 étaient traités par THERASPHERE et 117 par sorafénib. La durée médiane de suivi était de 11 mois. Les groupes n'étaient pas comparables avec notamment un nombre plus important de cancer multifocal (52,1% *versus* 20,6%), et de lésions tumorales (4,2 vs 1,9 par patient) dans le groupe sorafénib. D'autre part, 14 patients sur 34 dans le groupe THERASPHERE ont reçu du sorafénib de façon concomitante ou séquentielle. Les 34 patients traités par THERASPHERE étaient issus du même centre, l'autre centre ayant inclus uniquement des patients sous sorafénib, en raison d'un accès très limité au traitement par THERASPHERE.

Les résultats sont les suivants :

Critères	SORAFENIB seul (n = 117)	THERASPHERE +/- SORAFENIB (n = 34)	p
survie globale médiane (avant appariement)	6,5 mois	18,3 mois	p<0,001
survie globale médiane (après appariement par score de propension)	8,7 mois	26,2 mois	NS

Les résultats en terme de survie globale médiane étaient significativement supérieurs dans le groupe THERASPHERE *versus* le groupe sorafénib. Une analyse par appariement par score de propension a été réalisée (24 patients traités par THERASPHERE appariés avec 24 patients traités par sorafénib). Après appariement, il n'y avait plus de différence en terme de survie médiane globale entre les groupes.

Une analyse exploratoire chez 62 patients issus du même centre a relevé un pourcentage de réponse complète de 44,4% *versus* 6,7%, de réponse partielle de 33,3% *versus* 20%, avec un taux de réponse de 77,8% *versus* 26,7% dans les groupes THERASPHERE vs sorafénib, respectivement (selon les critères mRECIST).

Les événements indésirables graves (grade 3-4) étaient de 44,6 % dans le groupe sorafénib et de 17,6 % dans le groupe THERASPHERE.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : analyse rétrospective, monocentrique (groupe THERASPHERE), groupes non comparables, effectif faible (48 patients appariés), absence de critère objectif orientant les patients vers le choix du traitement, 14/34 patients ont reçu les deux traitements.

L'étude Moreno-Luna, 2013³⁵, est une étude comparative rétrospective cas-témoin (centres NR). L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE (n=61) *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (n=55), chez des patients ayant un carcinome

³⁴ Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 ; 43 : 635-643.

³⁵ Moreno-Luna L.E., Dong Yang J, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 ; 36(3) : 714-23.

hépatocellulaire non résécable, sans thrombose veineuse portale. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. Il n'y avait pas de différence entre les groupes de patients sur les critères évalués (âge, sexe, gravité de la maladie hépatique selon le score MELD « Model for end stage liver disease »). Les patients du groupe TACE étaient principalement en stade BCLC A (42% vs 20%) et les patients du groupe THERASPHERE en stade BCLC B (57% vs 24%). Le nombre de tumeurs multiples ≥ 3 cm était plus important dans le groupe THERASPHERE (69%) *versus* TACE (42%).

Les résultats en termes d'efficacité sont les suivants :

Critères	TACE (n = 55)	THERASPHERE (n = 61)	p
Survie globale médiane (critère de jugement principal)	432 jours (14,4 mois)	451 jours (15,0 mois)	NS
Taux de réponse (selon les critères mRECIST) :			
- Réponse complète (RC)	2 (4%)	7 (12%)	NS
- Réponse partielle (RP)	22 (47%)	22 (39%)	NS*

*Significativité réalisée sur le total RC + RP

Il n'y avait pas de différence en terme de fréquence d'évènements indésirables (tous évènements confondus) entre les deux groupes. La fatigue était plus fréquente après THERASPHERE (46%) *versus* TACE (20%) et la fièvre était plus importante dans le groupe TACE (21%) *versus* THERASPHERE (7%). Le nombre médian de jours d'hospitalisation après traitement était moindre dans le groupe THERASPHERE (0 [0-1] jours) *versus* TACE (1 [0-12] jours).

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : étude rétrospective, non randomisée, faible effectif.

L'étude Salem, 2011³⁶, comparative rétrospective monocentrique menée chez 245 patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable sans thrombose portale tumorale. L'objectif était de comparer les patients traités par TACE (n=122) *versus* THERASPHERE (n=123) en termes de survie globale (critère principal).

Les patients étaient en stade BCLC A/B/C/D de 39%/50%/9%/2% (groupe TACE) et 35%/53%/10%/2% (groupe THERASPHERE). L'indice fonctionnel (score ECOG) n'était pas renseigné. La classe Child-Pugh était principalement A (55% et 54%) et B (43% et 44%) dans les groupes TACE et THERASPHERE, respectivement. Le cancer était principalement multifocal (53% et 55%) avec une distribution unilobaire (66% et 64%) dans les groupes TACE et THERASPHERE, respectivement. Les groupes n'étaient pas comparables ($p < 0,001$) en terme d'âge (61 ans dans le groupe TACE vs 66 ans dans le groupe THERASPHERE).

Les résultats en termes d'efficacité sont les suivants :

Critères	THERASPHERE (n = 123)	TACE (n = 122)	p
Suivi moyen (mois)	22,7	32,6	NS
Survie médiane (mois) [IC95%] (critère principal)	20,5 [15,7-29,1]	17,4 [13,9-18,7]	NS
Délai de progression (mois) [IC95%]	13,3 [9,3-25]	8,4 [7,3-10,6]	0,046
Taux de réponse (n,%) [IC95%]			
- Critère WHO	60 (49%)	44 (36%)	NS
- Critère EASL	88 (72%)	84 (69%)	NS

Les évènements indésirables cliniques les plus fréquents étaient les syndromes de fatigue post-embolisation, fièvre et nausées/vomissements, sans différence entre les groupes. Les douleurs abdominales étaient plus fréquentes dans le groupe TACE (46/122, 38%) vs THERASPHERE (18/123, 15%).

³⁶ Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 140(2) : 497-507.

Les toxicités grade 3 et 4 concernaient essentiellement une hyperbilirubinémie, une élévation des transaminases et une hyperalbuminémie. L'augmentation des transaminases était plus fréquente après TACE (36/122, 29%) vs THERASPHERE (14/123, 11%).

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : étude rétrospective, monocentrique, groupes non comparables à l'inclusion.

– **Etudes non comparatives :**

Les études non comparatives spécifiques de THERASPHERE sont détaillées dans le tableau 3.

Ces études étant exploratoires compte tenu du fait de leur méthodologie, des faibles effectifs sur lesquels elles portent, de leur caractère monocentrique et des multiples critères de jugements.

Tableau 3. Nouvelles études non comparatives spécifiques de THERASPHERE

Critères	Kokabi, 2015 ³⁷ Prospective monocentrique	Biederman, 2015 ³⁸ Rétrospective monocentrique	Mazzaferro, 2013 ³⁹ Prospective monocentrique	Memon, 2013 ⁴⁰ Rétrospective monocentrique	Pracht, 2013 ⁴¹ Rétrospective monocentrique
Patients (n)	30	45	52	63	18
Caractéristiques des patients	CHC infiltrant non résécable. Stade BCLC C. ECOG ≤2. Child-Pugh : 20 A, 10 B. 23 % PVT occlusive. Envahissement tumorale <75% (< 50% dans 67% des cas) . 63% tumeurs unilobaires, 63% multifocales. 20 (67%) ont déjà reçu un traitement avant inclusion (47% TACE, 20% sorafénib).	CHC secondaire à une hépatite B. Stade BCLC : 8 A, 9 B, 28 C. ECOG <1 (n=21). Child-Pugh : 41 A, 4 B. 14 PVT. 26 Tumeurs unifocales et 37 unilobaires. 29 avec tumeurs <5cm.	CHC non résécable. Stade BCLC B ou C. ECOG 0-1. Child-Pugh A (82,7%) à B7 (17,3%). 35 PVT. Sans extension tumorale extrahépatique. 94,2% lésions unilobaires et 69,2% multifocales . Envahissement tumorale <50%. 15 (28,9%) ont reçu un traitement avant inclusion (8 résections, 7 ablations).	CHC (BCLC C) non résécable avec PVT. ECOG : 0 (30/63 48%), 1 (27/63 43%), 2 (6/63 (9%). Child-Pugh : 35 (55%) A et 28 (45%) B7. Lésions bilobaires 40/63 (63%) et multifocales 55/63 (87%). Aucun cas de métastase extra-hépatique, ni de score Child-Pugh ≥8.	CHC lobaire en stade avancé (BCLC C) avec PVT ipsilatérale. Child-Pugh A5-6 : 13 ; B7 : 5. Lésions unilobaires : 8 unifocales, 18 multifocales et 3 infiltrantes. PVT au niveau d'une branche chez 10 patients (VP3) et du tronc intrahépatique chez 8 patients (VP4). Antécédents de traitement : 1 ^{ère} ligne palliative : 13/18. 5 ont eu ≥ 1 traitement suivant : TACE (n=3), sorafenib (n=2), radiofréquence (n=2).
suivi	17,4 mois (moyenne)	15,6 mois (médiane)	36 mois (moyenne)	NR	13 mois (moyenne)
Survie globale médiane	13 mois [IC95% 4,4-22].	19,3 mois [IC95% 11,2-22,7].	15 mois [IC95% 12-18].	Child-Pugh A : 13,8 mois [IC95% 9-18,8]. (15,7 mois [IC95% 9-20] en cas de PVT au niveau lobaire et de 9,0 mois [IC95% 5-14] sur une veine principale). Child-Pugh B7 : 6,5 mois [IC95% 5-7,5]. (6,5 mois [IC95% 5,2-8] en cas de PVT lobaire et 5,8 mois [IC95% 4,2-10] sur une veine principale.	Survie globale médiane non atteinte : [IC95% 9 mois - non atteint]. Taux de survie : 88,5%±14,7 à 6 mois et 70,3%±21,1 à 1 an.

³⁷ Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, *et al.* Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2015 ; 121(13) : 2164-74

³⁸ Biederman D.M, Titano JJ, Lee KM, Pierobon ES, Schwartz M, Facciuto ME, *et al.* Yttrium-90 Glass-Based Microsphere Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Secondary to the Hepatitis B Virus: Safety, Efficacy, and Survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 ; 26(11) : 1630-8.

³⁹ Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, *et al.* Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013 ; 57(5) : 1826-37.

⁴⁰ Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AB, Ganger D, *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J Hepatol*. 2013 ; 58(1) : 73-80.

⁴¹ Pracht M, Edeline J, Lenoir L, Latournerie M, Mesbah H, Rolland Y, *et al.* Lobar hepatocellular carcinoma with ipsilateral portal vein tumor thrombosis treated with yttrium-90 glass microsphere radioembolization: preliminary results. *Int J Hepatol*. 2013 ; 2013: 827649.

Critères	Kokabi, 2015 ³⁷ Prospective monocentrique	Biederman, 2015 ³⁸ Rétrospective monocentrique	Mazzaferro, 2013 ³⁹ Prospective monocentrique	Memon, 2013 ⁴⁰ Rétrospective monocentrique	Pracht, 2013 ⁴¹ Rétrospective monocentrique																																								
Délai de progression	9 mois [IC95% 6,2-13,1].	6,0 mois [IC95% 4,4-8].	11 mois [IC95% 6-nc] (critère principal). dont 7 mois (avec TVP) et 13 mois (sans TVP).	Child-Pugh A : 5,6 mois [IC95% 3,5-7,5]. Child-Pugh B7 : 4,9 mois [IC95% 2,2-6,3]. Taux de progression tumorale : Child-Pugh A : 29/35 (83%). Child-Pugh B7 : 15/28 (54%).	11,0 mois [IC95% 8-16,5].																																								
Taux de réponse	Non renseigné	Critère WHO : 21% réponse objective (RC ou RP). Critère mRECIST : 55% réponse objective. Critères WHO et mRECIST : 24% contrôle de la maladie (RC ou RP ou stabilisation).	Critères WHO et EASL : 40,4% réponse objective (RC ou RP). 78,8% contrôle de la maladie (RC ou RP ou stabilisation).	<table><tr><td></td><td colspan="3">Child-Pugh A (n, %)</td></tr><tr><td>Critères</td><td>RC</td><td>RP</td><td>SD</td></tr><tr><td>WHO</td><td>0 (0)</td><td>17 (49)</td><td>13 (37)</td></tr><tr><td>EASL</td><td>4 (12)</td><td>13 (37)</td><td>13 (37)</td></tr><tr><td>PVP</td><td>1 (3)</td><td>19 (54)</td><td>9 (26)</td></tr></table> Soit 49%, 49%, 57% de réponse objective selon les critères WHO, EASL, PVP <table><tr><td></td><td colspan="3">Child-Pugh B (n, %)</td></tr><tr><td>Critères</td><td>RC</td><td>RP</td><td>SD</td></tr><tr><td>WHO</td><td>0 (0)</td><td>7 (25)</td><td>18 (64)</td></tr><tr><td>EASL</td><td>1 (3)</td><td>8 (29)</td><td>16 (57)</td></tr><tr><td>PVP</td><td>0 (0)</td><td>10 (36)</td><td>11 (39)</td></tr></table> Soit 25%, 32%, 36% réponse objective selon les critères WHO, EASL, PVP		Child-Pugh A (n, %)			Critères	RC	RP	SD	WHO	0 (0)	17 (49)	13 (37)	EASL	4 (12)	13 (37)	13 (37)	PVP	1 (3)	19 (54)	9 (26)		Child-Pugh B (n, %)			Critères	RC	RP	SD	WHO	0 (0)	7 (25)	18 (64)	EASL	1 (3)	8 (29)	16 (57)	PVP	0 (0)	10 (36)	11 (39)	Critère EASL : 83,3% réponse objective (RC ou RP) (2 RC, 13 RP, 1 stabilisation, 2 progressions). 88,9% contrôle de la maladie (RC ou RP ou stabilisation) .
	Child-Pugh A (n, %)																																												
Critères	RC	RP	SD																																										
WHO	0 (0)	17 (49)	13 (37)																																										
EASL	4 (12)	13 (37)	13 (37)																																										
PVP	1 (3)	19 (54)	9 (26)																																										
	Child-Pugh B (n, %)																																												
Critères	RC	RP	SD																																										
WHO	0 (0)	7 (25)	18 (64)																																										
EASL	1 (3)	8 (29)	16 (57)																																										
PVP	0 (0)	10 (36)	11 (39)																																										
Evènements indésirables	Complications liées au traitement : fatigue persistante (67%), douleurs abdominales non spécifiques (57%), résolutives dans les 3 semaines après traitement, sans hospitalisation. 4 (13%) toxicités hépatobiliaire transitoires (grade ≥2). 10 (33%) aux urgences, dont 17% avec ré-hospitalisation de courte durée, en lien avec le traitement. Décès : aucun lié au traitement à 30 jours de suivi. 2 décès entre 30 et 60 jours de suivi (étiologie incertaine).	Douleurs (16%), fatigue (12%), nausées (4%). Toxicité grade 3/4 : hyperbilirubinémie (8%) et élévation des transaminases (4%).	Complications liées au traitement : anorexie (15,4%), ascite clinique (9,6%), hyperbilirubinémie (27%), élévation des phosphatases alcalines (19,2%), lymphocytopénie (15,4%). Pas de différences chez les patients avec et sans thrombose portale tumorale. Décès : aucun à 30 jours et 3,8% à 90 jours de suivi. 44/52 décès à 3 ans de suivi.	Non renseigné	Evènements indésirables (tous de grade ≤3) : douleurs abdominales (3/18, 16,6%), asthénie (3/18, 16,6%), anorexie (1/18, 5,5%), dégradation transitoire de la fonction hépatique (7/18, 38,9%). Aucun décès lié au traitement.																																								

CHC : Carcinome hépatocellulaire ; PVT : thrombose veineuse portale ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle

Deux études référencées sur le site ClinicalTrial comparant THERASPHERE au sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire sont, par ailleurs, en cours :

- **L'étude YES-P** (NCT01887717)⁴², comparative prospective randomisée multicentrique (dont 1 centre en France) ouverte de phase III dont l'objectif est de comparer THERASPHERE *versus* sorafenib chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire en stade avancé avec thrombose veineuse portale tumorale associée. Le critère d'évaluation principal est la survie, les critères secondaires la tolérance et le temps jusqu'à progression. Il est prévu une inclusion de 328 patients. La période d'inclusion est terminée. Les résultats seront disponibles en décembre 2019.
- **L'étude STOP-HCC** (NCT01556490)⁴³, comparative prospective randomisée multicentrique (dont 1 centre en France) ouverte de phase III comparant THERASPHERE *versus* sorafenib dans le traitement du CHC non résécable. Le critère d'évaluation principal est la survie. Il est prévu une inclusion de 390 patients. Les inclusions sont en cours. Les résultats seront disponibles en octobre 2019.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance entre 2014 et mai 2017 transmises par le demandeur rapportent 166 cas de matériovigilance (0,56% des unités implantées) dans le monde avec 443 événements indésirables.

En France, 12 cas (1,83% des unités implantées) rapportant 27 événements dont 2 décès ont été notifiés. Les événements rapportés étaient les suivants : altération de la fonction hépatique (1), ascite (2), asthénie (2), défaut de relargage des microsphères (2), douleurs abdominales (2), dysfonction du dispositif (1), encéphalopathie hépatique (1), épanchement pleural (1), fibrose pulmonaire (1), hémorragie de varices œsophagiennes (1), insuffisance hépatique (2), métastases pulmonaires (1), progression de la maladie (4), sous-dosage (2), toxicité à différents agents (1), utilisation hors indication (1).

Par rapport à la précédente évaluation, 11 nouvelles études spécifiques de THERASPHERE, 2 recommandations, 1 rapport d'évaluation technologique, 1 revue systématique de la littérature et 1 étude non spécifique de THERASPHERE ont été analysées.

Les études spécifiques de THERASPHERE sont de faible niveau de preuve :

- *l'étude comparative prospective randomisée est de faible effectif (45 patients), monocentrique, avec un nombre de sujets nécessaires non atteint ;*
- *les études comparatives prospectives non randomisées sont de faible effectif (56 et 86 patients respectivement), avec des groupes hétérogènes non comparables à l'inclusion, sans information sur la constitution des cohortes et les données manquantes ;*
- *les études comparatives rétrospectives sont de faible effectif (34, 61 et 123 patients traités par THERASPHERE), monocentriques, non randomisées, évaluant plusieurs critères de jugement, sans information sur la constitution des cohortes et les données manquantes, avec des groupes de patients hétérogènes et non comparables à l'inclusion. Une étude avait inclus des patients ayant reçu les deux traitements évalués dans le groupe THERASPHERE.*

⁴² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887717?cond=THERASPHERE&draw=4&rank=17> [consulté le 30/01/18]

⁴³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01556490?cond=therasphere+AND+%22Carcinoma%2C+Hepatocellular%22&intr=%22Sorafenib%22&rank=3> [consulté le 30/01/18]

- les études non comparatives sont exploratoires, de faible effectif, évaluant plusieurs critères de jugement, et monocentriques.

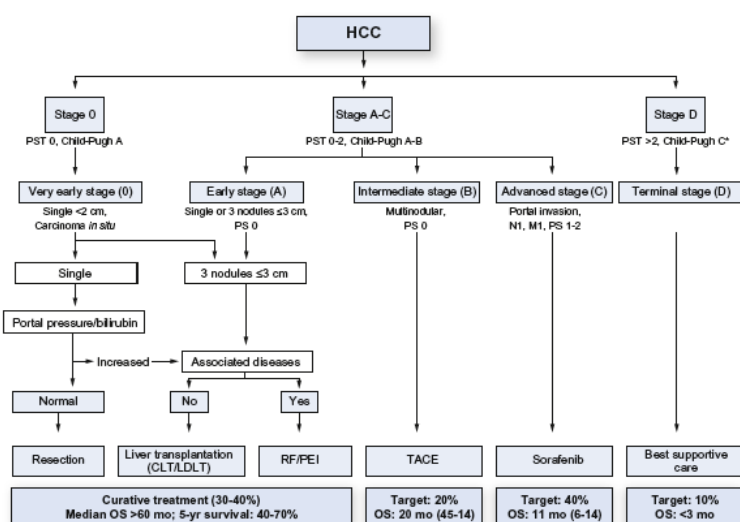
Les études non comparatives réalisées dans le CHC en stade avancé avec thrombose portale chez des patients avec un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ont indiqué des survies de 6,5 à 13,8 mois avec une tolérance acceptable.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Dans ces situations pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est limité, des données en vie réelle permettant de confirmer l'intérêt potentiel de THERASPHERE en termes de survie et de qualité de vie restent manquantes.

Au total, l'analyse des études fournies dans le dossier ne permet pas à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé d'évaluer le l'intérêt de THERASPHERE dans les indications revendiquées. Toutefois, la Commission estime que les données disponibles rapportent un effet potentiel sur la survie qui permet, au vu du profil de tolérance observé, de proposer ce traitement dans des situations pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont limitées, voire absentes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{24,25, 44,45}



Source : Recommandations européennes EASL-EORT 2012²⁵

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 :

⁴⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 5 mars 2008 relatif à NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé. HAS, 2008 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar_.pdf [consulté le 30/01/18]

⁴⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017 relatif à STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé. HAS 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16513_STIVARGA_CHC_PIC_EI_Avis3_CT16513.pdf [consulté le 15/02/2018]

- 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 2017⁴⁵, 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 de support doivent être envisagés.

Au total, les données fournies dans le dossier ne permettent pas d'établir la place de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique pour les indications revendiquées.

Néanmoins, au vu des données disponibles et de l'intérêt potentiel en termes de survie et du profil de tolérance, la Commission estime que THERASPHERE peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C après échec ou en cas de non éligibilité au sorafénib, chez les patients avec thrombose portale, ayant un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B), compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique ou de leur caractère limité, selon les situations cliniques.

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'une étude portant sur l'ensemble des patients traités par THERASPHERE.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt de THERASPHERE ne peut être déterminé dans les indications revendiquées. Les études en cours permettront de positionner ce traitement dans l'arsenal disponible.

Toutefois, 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 ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib, les alternatives thérapeutiques disponibles sont limitées. Dans ces situations et compte tenu des données disponibles en faveur de THERASPHERE notamment au regard de la tolérance, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique de THERASPHERE.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), développé à partir des hépatocytes, représente 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. Les 10 % restants sont constitués par de nombreux types histologiques qui sont chacun beaucoup plus rares comme le cholangiocarcinome, voire tout à fait exceptionnels (hémangioendothéliome épithélioïde notamment). Il se développe presque toujours à partir d'une hépatopathie chronique principalement alcoolique ou virale ou métabolique, soit au stade de cirrhose dans environ 90 % des cas, soit à un stade précirrhotique. Exceptionnellement, le CHC peut survenir sur un foie sain.

En France, l'alcoolisme chronique en est sa principale cause, suivie de l'infection par les virus des hépatites C (VHC), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus B (VHB).⁴⁶

Le CHC est un cancer de mauvais pronostic, la survie globale à 5 ans se situe autour de 15% (17,6% à 5 ans d'après les données du Surveillance, Epidemiology and Ends Results program (SEER) à partir des données de 2007 à 2013)⁴⁸.

Le carcinome hépatocellulaire est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (749 000 nouveaux cas), la troisième cause de décès lié au cancer (695 000 cas), et représente 7 % de tous les cancers. Près de 76 % des cancers du foie surviennent dans les pays d'Asie, 594 000 nouveaux cas pour l'année 2012. En Europe, le nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2012 étaient respectivement de 63 000 et 60 240 cas.⁴⁷

Aux États-Unis, d'après les données du Surveillance, Epidemiology and Ends Results program (SEER)⁴⁸, le nombre de nouveaux cas et de décès estimés pour l'année 2017 était respectivement de 8,6 pour 100 000 habitants et 6,3 pour 100 000 habitants, soit 40 710 nouveaux cas et 28 920 décès.

En France, d'après les données de Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire (INVS))⁴⁹ pour l'année 2012, les taux d'incidence standardisés sont de 12,1/100 000 habitants chez l'homme et de 2,4/100 000 habitants chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,04. Les données de mortalité n'ont pu être déterminées par l'INVS en raison de la confusion qui existe dans les notifications des certificats de décès entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires. Le nombre de nouveaux cas a progressé entre 1980 et 2012 de 1 800 à 8 723 cas. Les raisons avancées pour expliquer cette augmentation sont, l'accroissement de la prévalence des hépatites C et B chroniques, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose. Des données de projection de l'incidence par

⁴⁶ Guide Affection de Longue Durée (ALD) 30 - Cancer primitif du foie. HAS / INCa. Novembre 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_foie_web.pdf

⁴⁷ Haute Autorité de Santé. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques - Rapport d'évaluation technologique. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_radiotherapie_stereo_vd.pdf

⁴⁸ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>

⁴⁹ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064

cancer en France métropolitaine en 2015, estiment le nombre de nouveaux cas de cancers du foie à 9 628 nouveaux cas⁵⁰.

04.2.3. IMPACT

Le carcinome hépatocellulaire est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Le développement de nouveaux produits à visée thérapeutique répond à cet intérêt. THERASPHERE permet élargir l'arsenal thérapeutique limité disponible.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

A ce stade de la maladie où la prise en charge des patients non éligibles ou en échec au sorafenib repose principalement sur les soins de support et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que THERASPHERE a un intérêt en santé publique.

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 THERASPHERE sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

Traitement palliatif des 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 ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.

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 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 cancer.

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.

⁵⁰ INVS. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Novembre 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015>

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 hépato-cellulaire comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre de l'étude qui sera mise en place.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le traitement symptomatique adapté (« best supportive care »). La prise en charge des patients non éligibles ou en échec au sorafenib, avec thrombose portale, un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) repose principalement sur les soins de support.

06.2. NIVEAU D'ASA

Le carcinome hépatocellulaire est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Les études cliniques disponibles ont des biais méthodologiques qui limitent l'interprétation des résultats. Ces données disponibles apportent des résultats en faveur de THERASPHERE en termes d'effet potentiel sur la survie avec une tolérance acceptable.

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'une étude rapportant les résultats en termes de survie et de qualité de vie sur l'ensemble des patients traités par THERASPHERE.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible de THERASPHERE est celle des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade BCLC B/C avec thrombose portale, ayant un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- En 2015, la projection de l'incidence par cancer en France permet d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancer du foie à 9 628 nouveaux cas⁵⁰. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.
- Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 8 665 nouveaux cas par an.
- Lors de l'évaluation de NEXAVAR (sorafenib) en 2008, la Commission de la transparence⁴⁴ avait estimé que :
 - 50% des carcinomes hépatocellulaires sont découverts à un stade intermédiaire ou avancé (stade B et C de la classification BCLC) parmi lesquels 50% sont diagnostiqués à un stade Child Pugh A,
 - 80% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé et en stade Child Pugh A sont en échec à un traitement chirurgical ou loco-régional,

La commission de la Transparence avait ainsi estimé le nombre de nouveaux patients traités par sorafenib à environ 1 700 par an.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour estimer la proportion de patients avec thrombose portale, ayant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique non altérée et qui sont non éligibles ou en échec au sorafénib.

A défaut, la population cible peut être approchée :

- Pour les patients en échec au sorafenib, d'après la population cible estimée par la Commission de la Transparence pour STIVARGA (regorafenib)⁴⁵ dans les situations de 2^{ème} ligne de traitement des patients en progression pendant ou après un traitement systématique par NEXAVAR (sorafenib) et l'ayant bien toléré, à environ 600 patients par an, sur avis d'expert ;
- Pour les patients non éligibles au sorafenib, en assimilant la proportion de ces patients à celle pour laquelle le traitement par sorafenib a dû être arrêté (31,6%) dans l'étude pivot de sorafenib⁴⁴ du fait des évènements indésirables, soit environ 500 patients.

La marge d'incertitude sur cette estimation est toutefois importante compte tenu du fait que les situations et indications de NEXAVAR (sorafenib) et STIVARGA (regorafenib) ne sont pas strictement superposables à celles retenues pour THERASPHERE.

Au total, la population cible de THERASPHERE est estimée au maximum à 1100 patients par an. La population rejointe sera dans tous les cas très inférieure (selon avis d'expert, probablement en-deçà de 50%, soit moins de 500 patients par an), la mise en œuvre du traitement par THERASPHERE impliquant une décision concertée entre le patient et les professionnels impliqués en RCP.

ANNEXE I Données cliniques - Etude Contrôlée randomisée

Référence	Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016 ; 151(6) : 1155-1163.
Type de l'étude	Etude comparative prospective randomisée ouverte monocentrique de phase II.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre octobre 2009 et octobre 2015.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE <i>versus</i> la chimioembolisation transartérielle conventionnelle (TACE) chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable en stade BCLC A ou B.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) validé par biopsie/image et non résécable, sans invasion vasculaire ; - Score Child-Pugh A/B; - Taux bilirubine ≤ 2 mg/dL. Critères d'exclusion : - Envahissement de la veine porte ou maladie infiltrante ($\geq 70\%$) - Hyperbilirubinémie, hypercréatininémie ou autres résultats biologiques altérés ; - Infections ; - Shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire ; - Maladie métastatique ou autres problèmes de santé compromettant le traitement ; - Comorbidités cardiaques ; - Problèmes d'ordres sociaux ou psychologiques ; - Antécédents de traitement systémique ou locorégional hépatique ; - Antécédent de résection ou ablation hépatique.
Cadre et lieu de l'étude	1 centre aux Etats-Unis.
Produits étudiés	- TACE conventionnelle (TACE) par microsphères Embosphères (Merit Medical System) imprégnées de lipiodol 75mg/m² ; - THERASPHERE.
Critère de jugement principal	Délai de progression (Time to progression TTP) , la progression étant définie comme : - Une augmentation de la surface des lésions d'au moins 25% (critères OMS (WHO) – mesure bidimensionnelle) ; - Une augmentation d'au moins 25% de l'aire tumorale (critères EASL – mesure monodimensionnelle) ; - Le développement d'une thrombose au niveau de la veine porte (thrombose portale tumorale) ; - La nécessité d'effectuer un traitement additionnel de la lésion suite à l'augmentation de sa circonférence ; - L'apparition de nouvelles lésions ou de métastases extra-hépatiques.
Critères de jugement secondaires	- Taux de réponse tumorale (par IRM selon les critères OMS (WHO) ou EASL et par tomographie en cohérence optique) ; - Survie globale ; - Tolérance.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	55 patients par groupe sont nécessaires pour détecter une taille d'effet de 6 mois (puissance de 80%), en considérant une survie exponentielle et une TTP médiane de 10 mois après TACE et de 16 mois après THERASPHERE. 10% de cet effectif est ajouté pour prendre en compte le risque de biais d'attrition,

	conduisant à un effectif total de 124 patients (62 par groupe).																																																																												
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1.																																																																												
Méthode d'analyse des résultats	La survie globale et la TTP sont analysées <i>via</i> des courbes de Kaplan-Meier et de « <i>log-rank</i> », en intention de traiter. Le rapport de hasards et les intervalles de confiance à 95% sont estimés <i>via</i> des modèles de régressions à hasards proportionnels. L'analyse de la probabilité inverse de la pondération de la censure (IPCW) est appliquée à l'analyse de la TTP selon la méthode développée par Hernan <i>et al.</i> Les covariables utilisées pour l'analyse incluent le genre, la distribution tumorale, le nombre de lésions, la taille de la tumeur la plus large, le taux d'alpha-fœtoprotéine, le statut d'hépatite C, le stade BCLC et le score Child-Pugh. Les variables qualitatives sont détaillées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont détaillées en moyenne et intervalle de confiance à 95% ou médiane et intervalle interquartile. Le seuil de significativité utilisé pour les tests comparatifs est fixé à 0,05.																																																																												
RESULTATS																																																																													
Nombre de sujets analysés	45 patients randomisés : 24 dans le groupe THERASPHERE et 21 dans le groupe TACE. Parmi les 179 patients répondant aux critères d'inclusion, 43 ont refusé de participer à l'étude, 29 ont été inclus dans d'autres essais cliniques, 49 ont exigé THERASPHERE et 13 TACE.																																																																												
Durée du suivi	Durée médiane de suivi de 17,2 mois (1,4 – 62,1). Groupe TACE :15,7 mois (1,4 – 62,1) et groupe THERASPHERE : 21,0 mois (2,3 – 59,6) .																																																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Il n'y a pas de différence significative entre les groupes de patients, en termes d'âge, de sexe, de taux d'alpha-fœtoprotéine, de fonction hépatique, de score albumine-bilirubine, d'hypertension portale, de stade BCLC et Child-Pugh.																																																																												
	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>TACE (n=21)</th><th>THERASPHERE (n=24)</th><th>p</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>64 (62-70)</td><td>62 (58-65)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hommes/Femmes</td><td>16/5 (76%/24%)</td><td>17/7 (71%/29%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Etiologie :</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>- Alcoolisme</td><td>1 (5%)</td><td>4 (17%)</td><td></td></tr><tr><td>- Virus HCV</td><td>10 (48%)</td><td>12 (50%)</td><td></td></tr><tr><td>- HCV + Alcool</td><td>2 (10%)</td><td>1 (4%)</td><td></td></tr><tr><td>- HCV + hémochromatose</td><td>1 (5%)</td><td>0 (0%)</td><td></td></tr><tr><td>- Virus HBV</td><td>2 (10%)</td><td>3 (13%)</td><td></td></tr><tr><td>- Stéatose hépatite non alcoolique</td><td>1 (5%)</td><td>1 (4%)</td><td></td></tr><tr><td>- Cryptogénique</td><td>1 (5%)</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>- Hémochromatose</td><td>0</td><td>1 (4%)</td><td></td></tr><tr><td>- Inconnue</td><td>3 (14%)</td><td>1 (4%)</td><td></td></tr><tr><td>Cirrhose à l'imagerie :</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>- Présente</td><td>20 (95%)</td><td>24 (100%)</td><td></td></tr><tr><td>- Absente</td><td>1 (5%)</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>- Charge tumorale <25%</td><td>21 (100%)</td><td>24 (100%)</td><td></td></tr><tr><td>Distribution :</td><td></td><td></td><td>NS</td></tr><tr><td>- Unilobaire</td><td>14 (67%)</td><td>17 (71%)</td><td></td></tr></table>	Caractéristiques	TACE (n=21)	THERASPHERE (n=24)	p	Age (ans)	64 (62-70)	62 (58-65)	NS	Hommes/Femmes	16/5 (76%/24%)	17/7 (71%/29%)	NS	Etiologie :			NS	- Alcoolisme	1 (5%)	4 (17%)		- Virus HCV	10 (48%)	12 (50%)		- HCV + Alcool	2 (10%)	1 (4%)		- HCV + hémochromatose	1 (5%)	0 (0%)		- Virus HBV	2 (10%)	3 (13%)		- Stéatose hépatite non alcoolique	1 (5%)	1 (4%)		- Cryptogénique	1 (5%)	0		- Hémochromatose	0	1 (4%)		- Inconnue	3 (14%)	1 (4%)		Cirrhose à l'imagerie :			NS	- Présente	20 (95%)	24 (100%)		- Absente	1 (5%)	0		- Charge tumorale <25%	21 (100%)	24 (100%)		Distribution :			NS	- Unilobaire	14 (67%)	17 (71%)	
	Caractéristiques	TACE (n=21)	THERASPHERE (n=24)	p																																																																									
	Age (ans)	64 (62-70)	62 (58-65)	NS																																																																									
	Hommes/Femmes	16/5 (76%/24%)	17/7 (71%/29%)	NS																																																																									
	Etiologie :			NS																																																																									
	- Alcoolisme	1 (5%)	4 (17%)																																																																										
	- Virus HCV	10 (48%)	12 (50%)																																																																										
	- HCV + Alcool	2 (10%)	1 (4%)																																																																										
	- HCV + hémochromatose	1 (5%)	0 (0%)																																																																										
	- Virus HBV	2 (10%)	3 (13%)																																																																										
	- Stéatose hépatite non alcoolique	1 (5%)	1 (4%)																																																																										
	- Cryptogénique	1 (5%)	0																																																																										
	- Hémochromatose	0	1 (4%)																																																																										
	- Inconnue	3 (14%)	1 (4%)																																																																										
	Cirrhose à l'imagerie :			NS																																																																									
	- Présente	20 (95%)	24 (100%)																																																																										
	- Absente	1 (5%)	0																																																																										
	- Charge tumorale <25%	21 (100%)	24 (100%)																																																																										
	Distribution :			NS																																																																									
- Unilobaire	14 (67%)	17 (71%)																																																																											

- Bilobaire	7 (33%)	7 (29%)	
Lésions :			NS
- Solitaires	11 (52%)	13 (54%)	
- Multifocales	10 (48%)	11 (46%)	
Taille de la tumeur la plus large (cm) :			
- Médiane (IQR)	2,6 (0,7)	3,0 (1,2)	NS
- Moyenne (IC95%)	3,0 (2,3-3,6)	3,2 (2,7-3,7)	NS
Taux d'alpha-fœtoprotéine (ng/mL) :			NS
- <200	19 (90%)	21 (88%)	
- ≥200	2 (10%)	3 (12%)	
Méthode de diagnostic :			NS
- Biopsie	8 (38%)	7 (29%)	
- Imagerie	13 (62%)	17 (71%)	
Fonction hépatique :			
- Bilirubine (mg/dL)	0,9 (0,8-1,5)	1,3 (1,2-1,7)	NS
- Albumine (g/dL)	3,2 (2,9-3,4)	3,1 (2,7-3,3)	NS
Grade ALBI (albumine-bilirubine) :			NS
- 1	1 (5%)	0	
- 2	17 (81%)	17 (71%)	
- 3	3 (14%)	7 (29%)	
Hypertension portale :			NS
- Présente	11 (52%)	20 (83%)	
- Absente	10 (48%)	4 (17%)	
Stade BCLC			NS
- A	17 (81%)	18 (75%)	
- B	4 (19%)	6 (25%)	
- C	0	0	
- D	0	0	
Score Child-Pugh (randomisation) :			NS
- A	15 (71%)	12 (50%)	
- B7	3 (14%)	6 (25%)	
- B8	2 (10%)	3 (12,5%)	
- B9	1 (5%)	3 (12,5%)	
Score Child-Pugh (jour du 1 ^{er} traitement) :			NS
- A	16 (76%)	10 (42%)	
- B7	3 (14%)	8 (33%)	
- B8	1 (5%)	4 (17%)	
- B9	1 (5%)	1 (4%)	

	- C10	0	1 (4%)				
Résultats inhérents au critère de jugement principal							
	Délai de progression (TTP)	TACE	THERASPHERE	p			
	médiane	6,8 mois	> 26 mois	0,0012			
	Ces résultats sont confirmés par l'analyse de la probabilité inverse de la pondération de la censure (IPCW) : Hazard Ratio = 0,071, IC 95% [0,008 – 0,645], p=0, 019.						
	Temps médian avant apparition de nouvelles lésions hépatiques de 7,3 mois après TACE et non atteint pour THERASPHERE. Deux patients traités par TACE et aucun patient traité par THERASPHERE n'a développé de progression extrahépatique osseuse (p=NS).						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires							
	Critères	TACE	THERASPHERE	p			
	Taux de réponse tumorale (critères radiologiques)						
	Critères OMS (WHO) Taux de réponse tumorale temps médian de réponse partielle	12/19 (63%) 7,3 mois	12/23 (52%) 7,6 mois	NS			
	Critères EASL Taux de réponse tumorale temps de réponse partielle/complète	14/19 (74%) 1,7 mois	20/23 (87%) 1,4 mois	NS			
	Survie globale						
	survie médiane [IC 95%]	17,7 mois [8,3 – non calculable]	18,6 mois [7,4 – 32,5]	NS			
	Tolérance :						
	Critères	Grade 1-2			Grade 3-4		
		TACE (n=19)	T* (n=24)	p	TACE (n=19)	T* (n=24)	p
	Critères cliniques						
	Fatigue	12/19 (63)	21/24 (88)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.
	Douleurs abdominales	10/19 (53)	6/24 (25)	NS	0/19 (0)	1/24 (4)	NS
	Nausées	8/19 (42)	7/24 (29)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.
	Vomissements	3/19 (16)	1/24 (4)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.
	Fièvre	3/19 (16)	1/24 (4)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.
	Anorexie	4/19 (21)	6/24 (25)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.
Constipation	0/19 (0)	1/24 (4)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.	
Diarrhée	4/19 (21)	0/24 (0)	0,031	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.	
Critères biologiques							
↓ Albumine	11/19 (58)	1/24 (4)	<0,001	0/19 (0)	1/24 (4)	NS	
↑ Bilirubin sérique	5/19 (26)	6/24 (25)	NS	1/19 (5)	2/24 (8)	NS	
↑ Phosphatases alcalines	2/19 (11)	6/24 (25)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.	
↑ Alanine amino-transférases	4/19 (21)	3/24 (13)	NS	0/19 (0)	0/24 (0)	ND.	

	↑ Aspartate amino- transférases	7/19 (37)	5/24 (21)	NS	2/19 (11)	0/24 (0)	NS
	Leucopénie	2/19 (11)	1/24 (4)	NS	0/19 (0)	1/24(4)	NS
	Neutropénie	1/19 (5)	0/24 (0)	NS	2/19 (11)	0/24 (0)	NS
	*T : THERASPHÈRE ; ND : non déterminé						
Commentaires	Nombre de sujets nécessaires non atteints, faible effectif de patients, étude monocentrique						

ANNEXE II Scores et classifications

Score de Child- Pugh : évalue la fonction hépatique⁴⁷

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (μmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

Score total	Classe
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

Le score de Child- Pugh est obtenu par addition des points de chaque paramètre.

Classification BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer⁴⁷

La classification BCLC a identifié 5 catégories différentes de patients en associant l'indice de performance, les caractéristiques de la tumeur, la fonction hépatique (selon la classification de Child-Pugh) et les symptômes liés au cancer. Les décisions relatives au traitement se basent ensuite sur ces catégories.

- **Stade 0 (très précoce)** : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 2 cm, pas de hausse de la pression dans la veine porte et taux normal de bilirubine (Child-Pugh A) ;
- **Stade A (précoce)** : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 5 cm, ou au plus 3 tumeurs mesurant toutes moins de 3 cm. Pas de hausse de la pression dans la veine porte, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;
- **Stade B (intermédiaire)** : indice de performance 0, grosse tumeur multifocale, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;
- **Stade C (avancé)** : indice de performance (PS 1 ou 2), tumeur envahissant les vaisseaux sanguins ou cancer s'étant propagé vers d'autres emplacements, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;
- **Stade D (ultime)** : insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou indice de performance (PS 3 ou 4).

Score ECOG

L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4 :

- 0 : activité normale sans restriction
- 1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulateur et capable de fournir un travail léger
- 2 : ambulateur et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
- 3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
- 4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise