

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 02/07/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 16/07/2019

CONCLUSIONS

DC BEAD, microsphère d'hydrogel à libération contrôlée de principe actif pour chimio-embolisation artérielle hépatique

Demandeur : Biocompatibles UK limited (BTG international) (Royaume-Uni)

Fabricant : BTG international (Royaume-Uni)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires multinodulaires, non éligibles à un traitement curatif, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de DC BEAD dans les carcinomes hépatocellulaires de stade intermédiaire, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée et un état général conservé et qui ne sont pas éligibles à un traitement curatif. - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu:	Technique de chimio-embolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE)
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	– <u>Données non spécifiques :</u> • Une méta-analyse évaluant l'intérêt d'une chimioembolisation transartérielle conventionnelle par microsphère à libération contrôlée de doxorubicine (DEB-TACE) <i>versus</i> chimioembolisation transartérielle conventionnelle (cTACE) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable. – <u>Données spécifiques :</u> • Une étude de supériorité, multicentrique, prospective, randomisée, réalisée en simple aveugle. L'objectif était de démontrer la supériorité de DC BEAD (n=93) <i>versus</i> cTACE (n=108) sur la réponse tumorale à 6 mois, chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable, de stade BCLC A ou B. • Une étude comparative, rétrospective, monocentrique, non randomisée menée chez 273 patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable. L'objectif était de comparer les patients traités par cTACE (n=201) <i>versus</i> DEB-TACE (n=72) avec un suivi à 5 ans. • 2 études non comparatives, dont une observationnelle et l'autre rétrospective, évaluant l'efficacité et la tolérance de DC BEAD, chez respectivement 185 et 104 patients atteints d'un CHC non résécable. Le suivi était de 5 ans dans l'étude observationnelle et la médiane de suivi de l'étude rétrospective était de 2 ans.
---------------------	---

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 DC BEAD 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 décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire, comprenant au minimum un oncologue, un hépatologue, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Environ 2000 patients par an

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

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Tableau 1. Dénominations et références commerciales de DC BEAD

Références commerciales	Dénomination	Diamètre des microsphères
DC2V507	DC BEAD	500-700 µm
DC2V305	DC BEAD	300-500 µm
DC2V103 RO2D103	DC BEAD DC BEAD LUMI	100-300 µm 100-300 µm (radio-opaque)
DC2V001 RO2D001	DC BEAD M1 DC BEAD LUMI	70-150 µm 70-150 µm (radio-opaque)

Les microsphères DC BEAD, DC BEAD M1 et DC BEAD LUMI seront désignées dans le document sous la dénomination commune « DC BEAD »

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

Les microsphères DC BEAD, DC BEAD M1 et DC BEAD LUMI sont conditionnées dans un flacon de 10 mL.

Chaque flacon contient 2 mL de microsphères d'hydrogel synthétique à libération contrôlée de principe actif, mises en suspension dans une solution saline tamponnée à pH physiologique, non pyrogène et stérile de 6 mL pour DC BEAD, DC BEAD M1 et d'environ 8 mL pour DC BEAD LUMI.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement palliatif de première ligne des carcinomes hépatocellulaires multi-nodulaires, non éligibles à un traitement curatif, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1)».

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la technique historique de chimio-embolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE), alternative thérapeutique actuelle du carcinome hépatocellulaire multi-nodulaire inopérable, consistant en une injection préalable intra-artérielle d'une solution de doxorubicine, suivie par une injection intra-artérielle de microsphères d'embolisation simples (non chargées de principe actif).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

DC BEAD est le premier agent de chimio-embolisation ayant le statut de dispositif médical soumis à l'évaluation de la Commission (CNEDiMTS).

La Commission de transparence a rendu un avis le 7 septembre 2016 pour **LIPIODOL ULTRA FLUIDE** [cf. [lien hypertexte](#)], un produit de contraste iodé pouvant être utilisé comme vecteur de médicaments anticancéreux, en association avec des agents d'embolisation, au cours des procédures de chimio-embolisation transartérielle conventionnelle (c-TACE) des carcinomes hépatocellulaires non résécables.

La Commission de transparence a octroyé un service médical rendu important à ce produit et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie systémique ou aux soins de support, dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire en considérant :

- « l'intérêt de la chimio-embolisation transartérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire et l'usage bien établi de LIPIODOL ULTRA FLUIDE dans le cadre de cette procédure,
- l'absence de supériorité démontrée de la chimio-embolisation transartérielle avec LIPIODOL FLUIDE par rapport à la chimio-embolisation transartérielle avec microsphères chargées,
- malgré les faiblesses méthodologiques des études présentées ».

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV SÜD (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

La demande d'inscription sur la LPPR concerne la gamme de microsphères d'hydrogel à libération contrôlée de principe actif pour chimio-embolisation artérielle hépatique DC BEAD. Ces microsphères existent sous différentes tailles :

- Les microsphères DC BEAD, de diamètre compris entre 100 et 700 µm;
- Les microsphères DC BEAD M1 de diamètre compris entre 70 à 150 µm;
- Les microsphères DC BEAD LUMI radio-opaques de diamètre compris entre de 70 à 300 µm.

Outre la taille des microsphères et le caractère radio-opaque, DC BEAD, DC BEAD M1 et DC BEAD LUMI ont les mêmes caractéristiques techniques.

Chaque microsphère est composée de longues chaînes réticulées d'alcool polyvinylique biocompatible, prenant la forme de microparticules d'hydrogel.

Les chaînes internes sont traitées chimiquement pour comporter en leur sein des groupements ioniques sulfonates. Les chaînes externes, non traitées, forment quant à elles le squelette externe des sphères.

Les microsphères sont chargées de doxorubicine (principe actif cytotoxique).

Au contact d'une solution de doxorubicine, les groupements sulfonates, chargés négativement au pH physiologique, forment des liaisons ioniques avec le principe actif (composé de groupements cationiques). La stabilité des liaisons ioniques entre la matrice des microsphères et la doxorubicine permet à DC BEAD, une fois chargé de principe actif, d'être conservé jusqu'à 14 jours (7 jours si les microsphères sont mises en suspension dans une solution de produit de contraste non-ionique), à une température comprise entre 2 et 8°C.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

DC BEAD est un dispositif utilisé pour réaliser une chimio-embolisation artérielle hépatique par injection de microsphères non résorbables à élution médicamenteuse (DEB-TACE), chargées de doxorubicine. Ce dispositif est conçu pour combiner une action d'embolisation et l'effet d'une chimiothérapie localisée, afin d'induire la nécrose sélective de tumeurs hépatiques malignes responsables d'un carcinome hépatocellulaire.

03.4. ACTES

L'acte médical nécessaire à l'utilisation de DC BEAD est référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (version 55 applicable au 1^{er} janvier 2019) comme suit :

EDLF016 : Injection intraartérielle hépatique in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée.

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

La méta-analyse de Chen et al., 2016 a évalué l'intérêt d'une chimioembolisation via les microsphères (DEB-TACE) en comparaison à la chimioembolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable. Les critères d'évaluation retenus étaient multiples avec la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale et les événements indésirables. Le type d'étude retenu était l'essai contrôlé randomisé, les études de cohortes prospectives ou rétrospectives. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits, ainsi que la méthode de recherche qui s'est faite sur plusieurs bases de données jusqu'à décembre 2015. Au final, sur les 1698 références, 4 essais contrôlés randomisés (Van Malenstein et al., 2011, Sacco et al., 2011, Lammer et al., 2010 et Golfieri et al. 2014), 3 cohortes prospectives et 9 cohortes rétrospectives ont été retenues. Dans un des trois essais contrôlés randomisés, les microsphères étaient chargées en épirubicine. Cette méta-analyse rapporte notamment une différence significative sur la survie globale de 1 à 3 ans en faveur de la technique DEB-TACE par rapport à la chimioembolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE). Le risque relatif était respectivement de 1,12 [IC95%:1,03-1,23] à 1 an et de 1,69 [IC95%:1,02-2,81] à 3 ans.

Toutefois, cette méta-analyse est potentiellement biaisée compte tenu du type d'études qu'elle regroupe (les études incluses étaient majoritairement observationnelles et rétrospectives). Les études mélangeaient des patients avec des caractéristiques différentes et des traitements différents (notamment dose, médicament anticancéreux associé à l'agent d'embolisation, type et taille des microsphères). Toutes les études incluses ne sont pas spécifiques de DC BEAD.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

– Etudes comparatives :

L'étude Lammer et al.¹ (n=212), de phase II, multicentrique, randomisée, en simple aveugle avait pour objectif de démontrer la supériorité de la chimio-embolisation par microsphères DC BEAD chargées de doxorubicine (dose fixe de 150 mg par procédure) *versus* la chimio-embolisation conventionnelle avec de la doxorubicine (dose de 50-75 mg/m² en fonction du taux de bilirubine et de la surface corporelle), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résécable. Les patients avaient un CHC de stade BCLC A ou B, majoritairement intermédiaire (BCLC B), avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (ECOG 0-1).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse tumorale à 6 mois de suivi, selon les critères EASL (European Association for the Study of the Liver).

Dans cette étude, l'objectif principal qui était la supériorité des microsphères par rapport à une chimio-embolisation conventionnelle en termes de réponse tumorale, évaluée par IRM 6 mois après le début du traitement, n'a pas été démontré.

Les événements indésirables rapportés dans les 30 jours suivant la procédure sont comparables dans les deux groupes de traitement : 28 événements chez 19 patients (20,4%) pour le groupe avec chimio-embolisation par microsphères DC BEAD et 24 événements chez 21 patients (19,4%) dans le groupe avec chimio-embolisation conventionnelle.

A titre informatif, la publication rapporte les résultats d'une analyse exploratoire en sous-groupes, favorables à la chimio-embolisation par microsphères DC BEAD chargées de doxorubicine par rapport à la chimio-embolisation conventionnelle, dans un sous-groupe de patients ayant une maladie plus évoluée (Child-Pugh B, indice fonctionnel de 1, maladie bilobaire ou rechute).

Les résultats de cette étude sont détaillés en ANNEXE.

L'étude Liu et al.² est une étude rétrospective, monocentrique (Taiwan), comparant deux cohortes non appariées de patients ayant un carcinome hépatocellulaire, non opérable. Une des cohortes est traitée par chimioembolisation transartérielle avec des microsphères DC BEAD d'une taille de 300 à 500 µm (DEB-TACE, n=72) et l'autre cohorte est traitée par chimioembolisation transartérielle conventionnelle (cTACE, n=201). Les patients inclus dans cette étude avaient un carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade BCLC A ou B, avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (ECOG 0-1). Les caractéristiques des patients n'étaient pas comparables à l'inclusion (inclusion de novembre 2010 à 2011 de manière consécutive dans un centre).

La durée de suivi de cette étude rétrospective était de 5 ans. Les critères d'évaluation sont multiples. L'objectif était de comparer, entre autre, la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale. En termes d'efficacité, la médiane de survie globale était comparable dans les deux groupes. Elle était respectivement de 37 mois [32,2-41,8] dans le groupe chimioembolisation transartérielle avec microsphères (DC BEAD-TACE) et de 37 mois [32,2-41,8] dans le groupe avec chimioembolisation transartérielle conventionnelle (cTACE). Une différence favorable au groupe chimioembolisation transartérielle avec microsphères (DC BEAD-TACE) est rapportée sur la survie sans progression, avec une médiane de survie sans progression de 11 mois (intervalle de confiance non rapporté) dans le groupe (DC BEAD-TACE) et une médiane de survie sans progression de 16 mois (intervalle de confiance non rapporté) dans le groupe (cTACE).

¹ Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33: 41-5

² Liu YS, Lin CY, Chuang MT, Lin CY, Tsai YS, Wang CK et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2018 ; 18 (1) : 124.

Les principales limites méthodologiques sont son caractère rétrospectif, son caractère monocentrique, et la non comparabilité des groupes (caractéristiques des patients à l'inclusion et en terme d'effectifs).

– **Etudes non comparatives :**

L'étude Malagari et al.³ est une étude observationnelle, multicentrique (menée dans plusieurs centres en Grèce), prospective, ayant inclus 185 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, non éligibles à un traitement à visée curative, de stade BCLC A ou B. Les patients étaient tous traités par chimioembolisation transartérielle avec des microsphères (DC BEAD-TACE) dont la taille était de 100-300 µm ou 300-500 µm, pour les lésions de plus de 6 cm, et de taille exclusivement 100-300 µm pour les lésions inférieures à 6 cm. Les microsphères étaient chargées avec 150 mg/patient de doxorubicine en dose fixe. Parmi ces patients, 61 patients recevaient le traitement de chimioembolisation tous les 3 mois, et 112 patients tous les 2 mois. Dans certaines conditions cliniques, des patients recevaient en plus de la chimioembolisation un traitement ablatif locorégional et/ou un traitement systémique par sorafenib. Au final, 12 patients ont été perdus de vue durant le suivi et 173 patients ont été analysés.

En terme d'efficacité, les résultats sont rapportés pour différents sous-groupes de patients selon la fonction hépatique (Child-pugh A ou B). La médiane de survie globale n'est pas renseignée. La survie globale moyenne était de 43,8 mois [1,2-64,8].

En termes de tolérance, la mortalité liée à la procédure à 1 mois de suivi a été de 1,2% (2 patients avec un abcès hépatique et un sepsis). L'incidence des événements indésirables graves rapportés étaient de 2,9% avec un grade 5 et de 1,2% avec un grade 4. Parmi les complications de grade 5 rapportées figurent deux cas d'abcès et de sepsis, et trois cas de dommages irréversibles du foie dus à une sur-embolisation. Parmi les complications de grade 4, figurent deux cas de cholécystite. L'évènement indésirable le plus fréquent (73,9%) est un syndrome post-embolisation traité de façon symptomatique.

L'étude Burrel et al.⁴ est une cohorte monocentrique, rétrospective menée chez 104 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non éligible ou en échec d'un traitement curatif de stade BCLC A ou B avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh score ≤ 7) et un état général conservé (PS 0). Les patients étaient tous traités par chimioembolisation transartérielle avec microsphères (DC BEAD-TACE de tailles (500-700 ou 300-500 µm). La dose maximum administrée de doxorubicine par patient était de 150 mg. La médiane de suivi était de 24,5 mois (2,6-79,6) et la médiane de la survie globale rapportée dans cette étude était de 48,6 mois (36,9-61,2). Parmi les complications rapportées, 10 patients présentaient des complications sévères. Il s'agissait de trois abcès, deux dissections artérielles, une cholécystite, un hématome hépatique sous capillaire, une pancréatite, une dilatation biliaire non liée à la tumeur et une douleur sévère.

04.1.1.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance entre 2017 et août 2018 transmises par le demandeur rapportent 28 événements en Europe (0,18%) et 54 événements dans le monde (0,19%).

En Europe, les événements indésirables rapportés étaient les suivants :

Bilome (1), altération de la fonction hépatique (1), diminution de la réponse tumorale au traitement (1), douleur (1), douleur abdominale (2), douleur thoracique (1), élévation de la bilirubine plasmatique (1), élévation des enzymes hépatiques (1), fatigue (1), fièvre (2), hématome (1), insuffisance cardiaque (1), insuffisance hépatique (1), lésion hépatique (1),

³ Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis 2012. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 ; 35 (5) : 1119-1128.

⁴ Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. J Hepatol. 2012 ; 56(6) : 1330-5.

mauvais placement du cathéter (1), nausées (2), progression tumorale (3), rash cutané (1), thrombose portale (1), trouble des voies biliaires (1), ulcère cutané (1), vomissements (2). En France aucun évènement indésirable n'est rapporté, sur la même période.

Les données non spécifiques relatives à la technique DEB-TACE poolées dans une méta-analyse de 2016, rapportent des résultats en termes de survie globale en faveur de la technique DEB-TACE par rapport à la chimioembolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE). Toutefois, cette méta-analyse est potentiellement biaisée compte tenu de la méthodologie des études prises en compte et de leur hétérogénéité en termes de caractéristiques des patients inclus et traitement administrés.

Le demande repose par ailleurs sur 4 études spécifiques réalisées dans le CHC de stade précoce (BCLC A) ou intermédiaire (BCLC B) chez des patients avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh score A-B7) et un état général conservé (ECOG 0-1/PS 0):

- L'étude Lammer et al. (2010), de plus haut niveau de preuve, ne permet pas de conclure à la supériorité des microsphères DC BEAD par rapport à une chimio-embolisation conventionnelle en termes de réponse tumorale (critère de jugement principal). Les évènements indésirables rapportés dans les 30 jours suivant la procédure sont par ailleurs comparables dans les deux groupes de traitement,*
- Les autres études disponibles ont de nombreuses faiblesses méthodologiques (une étude comparative non randomisée, rétrospective, monocentrique, et deux études non comparatives) qui rendent les résultats difficilement interprétables.*

En termes de survie globale, dans l'étude comparative (DC BEAD-TACE versus cTACE), non randomisée, la médiane de survie globale était comparable dans les deux groupes (37 mois). Dans les études non comparatives, les résultats rapportent une médiane de survie globale de 48,6 mois (36,9-61,2) pour une étude et une moyenne de 43,8 mois [1,2-64,8] pour l'autre étude.

En termes de tolérance, les principaux évènements indésirables rapportés sont le syndrome post-embolisation lié à l'embolisation elle-même et des complications hépatiques (abcès hépatique, modification de la fonction hépatique).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 stade du carcinome hépatocellulaire :

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

Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par résection, transplantation ou ablation par radiofréquence.

L'indication consensuelle pour la chimioembolisation artérielle (TACE) est le traitement palliatif de première ligne des CHC évolués à un stade intermédiaire (stade BCLC B), 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).

La chimio-embolisation transartérielle est préconisée par les recommandations européennes de pratique médicale issues de l'European Association of Study of Liver Disease (EASL)⁵ pour les patients situés au stade intermédiaire (stade B), lorsque la fonction hépatique est relativement bien préservée, en l'absence de métastase extra-hépatique et sans invasion vasculaire (environ 20% des patients lors du diagnostic). L'American Association for Study of the Liver Diseases (AASLD)⁶, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁷ et le Thésaurus National de Cancérologie digestive (TNCD)⁸ recommandent également la chimio-embolisation transartérielle en traitement non-curatif de première ligne pour les patients avec un CHC étendu ou multifocal, non-résécable ne présentant pas d'invasion vasculaire ou de diffusion extra-hépatique.

Au total, les données fournies ne permettent pas de conclure à une supériorité de la DC BEAD sur la cTACE. La Commission estime que comme la cTACE, DC BEAD a un intérêt potentiel en termes de survie et peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade intermédiaire, chez les patients multi-nodulaires, non éligibles à un traitement curatif, sans occlusion complète du tronc porte, présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que DC BEAD a un intérêt dans le carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire chez les patients répondant à l'ensemble des critères suivants:

- multi-nodulaires ;
- non éligibles à un traitement curatif ;
- sans occlusion complète du tronc porte ;
- présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ;
- et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1).

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).

Le CHC est un cancer de mauvais pronostic, la survie globale à 5 ans se situe autour de 15% (18,4% à 5 ans d'après les données du Surveillance, Epidemiology and Ends Results program (SEER) à partir des données de 2009 à 2015).

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

⁵ EASL-EORTC. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182-236

⁶ Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology 2011; 53: 1020-

⁷ NCCN guidelines – Hepatobiliary Cancers – Version 3.2018

⁸ TNCD carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) – 19/03/2019

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 cas⁹.

Aux États-Unis, d'après les données du Surveillance, Epidemiology and End Results program (SEER), 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, les données de projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 de Santé publique France¹⁰ (ex Institut de veille sanitaire (INVS)), permettent d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancers du foie à 10 705 nouveaux cas. Les taux d'incidence sont de 13,4/100 000 habitants chez l'homme et de 2,9/100 000 habitants chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 4,62.

Le nombre de nouveaux cas a progressé entre 1980 et 2017 de 1 800 à 10 705 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.

Les projections pour les données de mortalité estiment le nombre de décès en 2017 à 8651 cas (6129 cas chez l'homme et 2522 cas chez la femme). Pour la mortalité, il existe une incertitude en raison de la confusion qui existe historiquement dans les notifications des certificats de décès, entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires.

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. DC BEAD permet d'élargir l'arsenal thérapeutique limité disponible.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

A ce stade de la maladie, chez des patients non éligibles à un traitement curatif, et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que DC BEAD 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 DC BEAD 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 de première ligne des carcinomes hépatocellulaires multinodulaires, non éligibles à un traitement curatif, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients présentant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé (indice fonctionnel ECOG/OMS 0 ou 1).

⁹ 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

¹⁰ 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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation de DC BEAD 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 décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire, comprenant au minimum un oncologue, un hépatologue, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est la technique de chimio-embolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE).

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles ne permettent pas de démontrer la supériorité par microsphères chargées de doxorubicine (DC BEAD) *versus* la chimioembolisation conventionnelle dans l'indication revendiquée en termes d'efficacité ou de tolérance. Les résultats sur les analyses en sous-groupes ou relatives aux critères secondaires ont un caractère exploratoire.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à la chimio-embolisation artérielle hépatique conventionnelle (cTACE).

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

En 2017, 10 700 nouveaux cas d'hépatocarcinomes¹¹ ont été diagnostiqués en France. Parmi eux, environ 20% seraient découverts à un stade intermédiaire (stade B de la classification BCLC B) selon l'EASL¹².

¹¹ <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/epid-miologie.html>

¹² EASL-EORTC. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-43

En conséquence la population cible de DC BEAD peut être estimé à environ 2 000 patients par an.

Référence	Etude PRECISION V Lammer J. et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-BEAD embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 ; 33(1) : 41-52.
Type de l'étude	Étude de supériorité multicentrique, prospective, comparative, randomisée, en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Durée de l'étude : de novembre 2005 à janvier 2008 Inclusion : entre novembre 2005 et juin 2007
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité d'une chimio-embolisation artérielle hépatique par injection de microsphères à libération contrôlée de doxorubicine (DEB-TACE) à la chimio-embolisation conventionnelle (cTACE) avec doxorubicine, chez des patients cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients âgés de plus de 18 ans - Carcinome hépatocellulaire non résécable ou non éligible à une ablation percutanée (BCLC A/B sans invasion portale ou diffusion extra hépatique) ; - Pas d'antécédent de chimiothérapie systémique, de radiothérapie ou d'embolisation artérielle (avec ou sans chimiothérapie) ; - Diagnostic confirmé de CHC selon l'EASL ; - Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1 ; - Cirrhose hépatique en score de Child-Pugh A ou B. Critères d'exclusion : - Présence d'une autre étiologie tumorale ; - Carcinome hépatocellulaire avancé : invasion portale tumorale significative, diffusion extra-hépatique, ou masse tumorale > 50% ; - Fonction hépatique altérée : bilirubine > 3 mg/dL, transaminases > 5 fois la normale haute ou > 250 UI/L ; - Contre-indication à la doxorubicine.
Cadre et lieu de l'étude	19 centres européens (dont 7 en France).
Produits étudiés	Dans les deux groupes, les patients recevaient au maximum trois procédures de chimioembolisation (à l'inclusion, à 2 mois et à 4 mois) : - Groupe (cTACE) : Chimio-embolisation conventionnelle (cTACE) avec doxorubicine (dose de 50-75 mg/m² en fonction du taux de bilirubine et de la surface corporelle) ; - Groupe (DEB-TACE) : Chimio-embolisation artérielle hépatique par injection de microsphères à libération contrôlée de doxorubicine (DEB-TACE) c-à-d avec microsphères DC BEAD chargées de doxorubicine (dose fixe de 150 mg). <i>Les microsphères utilisées ont une taille de 300 - 700 μm.</i>
Critère de jugement principal	Taux de réponse tumorale à 6 mois de suivi, selon les critères EASL (analyse des portions viables/ non nécrosées des tumeurs cibles) : - Réponse complète : disparition de toutes les lésions ; - Réponse partielle : réduction d'au moins 50% de la somme des diamètres de toutes les lésions cibles, par rapport à la somme initiale de ces diamètres ; - Progression : augmentation d'au moins 25% de la somme des diamètres de toutes les lésions cibles, par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (nadir), y compris l'inclusion ;

	- Stabilisation : absence de réponse tumorale ou de progression. Sécurité Incidence des évènements indésirables graves (EIG) liés au traitement survenant dans les 30 jours suivant l'intervention.																																																																														
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires sont notamment : - Incidence et gravité des événements indésirables (EI) et des évènements indésirables graves (EIG) liés au traitement ; - Fonction hépatique (paramètres biologiques); - Fonction cardiaque (fraction éjection).																																																																														
Taille de l'échantillon	Calcul <i>a priori</i> du nombre des patients : 200 patients nécessaires avec une puissance de 80%, un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,025$ suivant un test unilatéral. En supposant des taux de réponse tumorale objectifs à 6 mois de suivi de 55% après traitement par DC BEAD et de 35% après cTACE (modèle de test séquentiel suivant la méthode de Wang et Tsiatis).																																																																														
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) centralisée avec une stratification sur les critères suivants : Classe de Child-Pugh (A ou B), score ECOG (0 ou 1), antécédent ou non de traitement curatif (résection ou ablation percutanée), et la présence ou l'absence d'une maladie bilobaire.																																																																														
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse principale a été conduite en ITT modifié défini par les patients ayant reçu au moins un traitement par chimio embolisation. La comparaison de la survie globale entre les deux groupes a été réalisée par un test du log-rank bilatéral et la méthode de kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la médiane de la survie globale.																																																																														
RESULTATS																																																																															
Nombre de sujets analysés	212 patients ont été inclus dans 19 centres européens (dont 7 français). Parmi eux : - 93 patients ont été randomisés et analysés dans le groupe DC BEAD ; - 108 patients ont été randomisés et analysés dans le groupe cTACE. 2 patients ont été perdus de vue au cours du suivi dans le groupe DC BEAD et 1 patient a été perdu de vue au cours du suivi dans le groupe cTACE. La méthode de complétion des données manquantes (Last observation carried for-ward, LCOF) a été utilisée.																																																																														
Durée du suivi	6 mois.																																																																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Caractéristiques démographiques</th><th>DC BEAD (n=93)</th><th>cTACE (n=108)</th></tr><tr><td>Âge</td><td>67,3 ± 9,1</td><td>67,4 ± 8,8</td></tr><tr><td>Sexe :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hommes</td><td>79</td><td>95</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>14</td><td>13</td></tr><tr><td>Etiologie de la cirrhose:</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hépatites C</td><td>22</td><td>18</td></tr><tr><td>Hépatites B</td><td>16</td><td>18</td></tr><tr><td>Alcool uniquement</td><td>43</td><td>57</td></tr><tr><td>Autres ou mixte</td><td>21</td><td>25</td></tr><tr><td>Classification tumeur Okuda :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>I</td><td>79</td><td>103</td></tr><tr><td>II</td><td>14</td><td>5</td></tr><tr><td>Stade BCLC :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>A</td><td>24</td><td>29</td></tr><tr><td>B</td><td>69</td><td>79</td></tr><tr><td>C</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Antécédent de traitement curatif :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Non</td><td>82</td><td>95</td></tr><tr><td>Oui</td><td>11</td><td>13</td></tr><tr><td>Maladie bilobaire :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Non</td><td>52</td><td>63</td></tr><tr><td>Oui</td><td>41</td><td>45</td></tr><tr><td>Stade Child-Pugh :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>A</td><td>77</td><td>89</td></tr><tr><td>B</td><td>16</td><td>19</td></tr></table>	Caractéristiques démographiques	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	Âge	67,3 ± 9,1	67,4 ± 8,8	Sexe :			Hommes	79	95	Femmes	14	13	Etiologie de la cirrhose:			Hépatites C	22	18	Hépatites B	16	18	Alcool uniquement	43	57	Autres ou mixte	21	25	Classification tumeur Okuda :			I	79	103	II	14	5	Stade BCLC :			A	24	29	B	69	79	C	0	0	Antécédent de traitement curatif :			Non	82	95	Oui	11	13	Maladie bilobaire :			Non	52	63	Oui	41	45	Stade Child-Pugh :			A	77	89	B	16	19
Caractéristiques démographiques	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)																																																																													
Âge	67,3 ± 9,1	67,4 ± 8,8																																																																													
Sexe :																																																																															
Hommes	79	95																																																																													
Femmes	14	13																																																																													
Etiologie de la cirrhose:																																																																															
Hépatites C	22	18																																																																													
Hépatites B	16	18																																																																													
Alcool uniquement	43	57																																																																													
Autres ou mixte	21	25																																																																													
Classification tumeur Okuda :																																																																															
I	79	103																																																																													
II	14	5																																																																													
Stade BCLC :																																																																															
A	24	29																																																																													
B	69	79																																																																													
C	0	0																																																																													
Antécédent de traitement curatif :																																																																															
Non	82	95																																																																													
Oui	11	13																																																																													
Maladie bilobaire :																																																																															
Non	52	63																																																																													
Oui	41	45																																																																													
Stade Child-Pugh :																																																																															
A	77	89																																																																													
B	16	19																																																																													

	<table><tr><td>Indice de performance ECOG :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>74</td><td>80</td></tr><tr><td>1</td><td>19</td><td>28</td></tr><tr><td>Antécédent de chirurgie</td><td>7</td><td>9</td></tr><tr><td>Antécédent d'ablation par radiofréquence</td><td>5</td><td>3</td></tr><tr><td>Antécédent de thermoablation</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Fraction d'éjection ventriculaire gauche</td><td>66,2%± 8,4</td><td>64,3%± 8,2</td></tr></table>	Indice de performance ECOG :			0	74	80	1	19	28	Antécédent de chirurgie	7	9	Antécédent d'ablation par radiofréquence	5	3	Antécédent de thermoablation	0	2	Fraction d'éjection ventriculaire gauche	66,2%± 8,4	64,3%± 8,2						
Indice de performance ECOG :																												
0	74	80																										
1	19	28																										
Antécédent de chirurgie	7	9																										
Antécédent d'ablation par radiofréquence	5	3																										
Antécédent de thermoablation	0	2																										
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	66,2%± 8,4	64,3%± 8,2																										
	<table><tr><th>Caractéristiques lésionnelles</th><th>DC BEAD (n=93)</th><th>cTACE (n=108)</th></tr><tr><td>Nombre de nodules :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>1</td><td>28</td><td>32</td></tr><tr><td>1+ nodules satellites</td><td>11</td><td>8</td></tr><tr><td>2</td><td>19</td><td>18</td></tr><tr><td>Multiples (≥ 3)</td><td>35</td><td>50</td></tr><tr><td>Nombre moyen de lésions</td><td>2,8 (1-20)</td><td>3,8 (1-50)</td></tr><tr><td>Somme des diamètres des lésions (mm)</td><td>88,9</td><td>89,2</td></tr><tr><td>Fonction hépatique altérée</td><td>16,1%</td><td>16,1%</td></tr></table>	Caractéristiques lésionnelles	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	Nombre de nodules :			1	28	32	1+ nodules satellites	11	8	2	19	18	Multiples (≥ 3)	35	50	Nombre moyen de lésions	2,8 (1-20)	3,8 (1-50)	Somme des diamètres des lésions (mm)	88,9	89,2	Fonction hépatique altérée	16,1%	16,1%
Caractéristiques lésionnelles	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)																										
Nombre de nodules :																												
1	28	32																										
1+ nodules satellites	11	8																										
2	19	18																										
Multiples (≥ 3)	35	50																										
Nombre moyen de lésions	2,8 (1-20)	3,8 (1-50)																										
Somme des diamètres des lésions (mm)	88,9	89,2																										
Fonction hépatique altérée	16,1%	16,1%																										
	La dose totale de doxorubicine administrée était en moyenne plus élevée avec DC BEAD (295 mg) qu'avec cTACE (223 mg).																											
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Réponse tumorale A 6 mois de suivi, réponse tumorale objective (réponse complète ou partielle) : <table><tr><th>Critères</th><th>DC BEAD (n=93)</th><th>cTACE (n=108)</th><th>p</th></tr><tr><td>Réponse tumorale (RC, RP) selon les critères EASL</td><td>51,6%</td><td>43,5%</td><td>NS</td></tr></table>	Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	p	Réponse tumorale (RC, RP) selon les critères EASL	51,6%	43,5%	NS																			
	Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	p																								
	Réponse tumorale (RC, RP) selon les critères EASL	51,6%	43,5%	NS																								
	Dans une analyse en sous-groupes: Réponse tumorale objective à 6 mois de suivi (52,4% avec DC BEAD vs. 34,7% avec cTACE, $p=0,038$) dans le sous-groupe de patients, défini par la présence d'au moins un des critères suivants : stade Child-Pugh B, indice fonctionnel de 1, maladie bilobaire ou rechute. Evènements indésirables graves Le taux d'évènements indésirables graves est similaire entre les groupes à 30 jours de suivi : <table><tr><th>Critères</th><th>DC BEAD (n=93)</th><th>cTACE (n=108)</th><th>p</th></tr><tr><td>Nombre d'évènements indésirables graves (n patients)</td><td>28 (19)</td><td>24 (21)</td><td>NS</td></tr></table>	Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	p	Nombre d'évènements indésirables graves (n patients)	28 (19)	24 (21)	NS																			
Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	p																									
Nombre d'évènements indésirables graves (n patients)	28 (19)	24 (21)	NS																									
	Efficacité Autres critères de jugement évalués : <table><tr><th>Critères</th><th>DC BEAD (n=93)</th><th>cTACE (n=108)</th></tr><tr><td>Progression de la maladie (TTP)</td><td>30 (32,3%)</td><td>44 (40,7%)</td></tr><tr><td>Taux de réponse (selon les critères EASL) :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Réponse complète (RC)</td><td>25 (26,9%)</td><td>24 (22,2%)</td></tr><tr><td>- Réponse partielle (RP)</td><td>23 (24,7%)</td><td>23 (21,3%)</td></tr><tr><td>Stabilisation</td><td>11 (11,8%)</td><td>9 (8,3%)</td></tr><tr><td>Contrôle de la maladie (RC, RP ou stabilisation)</td><td>59 (63,4%)</td><td>56 (51,9%)</td></tr></table>	Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)	Progression de la maladie (TTP)	30 (32,3%)	44 (40,7%)	Taux de réponse (selon les critères EASL) :			- Réponse complète (RC)	25 (26,9%)	24 (22,2%)	- Réponse partielle (RP)	23 (24,7%)	23 (21,3%)	Stabilisation	11 (11,8%)	9 (8,3%)	Contrôle de la maladie (RC, RP ou stabilisation)	59 (63,4%)	56 (51,9%)						
Critères	DC BEAD (n=93)	cTACE (n=108)																										
Progression de la maladie (TTP)	30 (32,3%)	44 (40,7%)																										
Taux de réponse (selon les critères EASL) :																												
- Réponse complète (RC)	25 (26,9%)	24 (22,2%)																										
- Réponse partielle (RP)	23 (24,7%)	23 (21,3%)																										
Stabilisation	11 (11,8%)	9 (8,3%)																										
Contrôle de la maladie (RC, RP ou stabilisation)	59 (63,4%)	56 (51,9%)																										
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Sécurité <u>Taux de mortalité</u> : identique entre les deux groupes (8 décès dans chaque groupe). Des analyses exploratoires rapportent :																											

	<u>Évènements indésirables</u> : une fréquence globale des évènements indésirables liés au traitement plus faible dans le groupe DC BEAD que dans le groupe cTACE (20,4% vs. 30,6%). <u>Fonction hépatique</u> sévère post-embolisation qui semble plus faible dans le groupe DC BEAD versus cTACE. <u>Fonction cardiaque</u> (fraction d'éjection) qui semble mieux préservée dans le groupe DC BEAD,
Effets indésirables	Cf. critères de jugement
Commentaires	Pas de démonstration de la supériorité sur le critère principal Multiples analyses avec risque d'inflation du risque alpha