

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

AVIS DE LA CNEDiMts

28 janvier 2020

Faisant suite à l'examen du 05/11/2019, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 19/11/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 14/01/2020. La CNEDiMts a adopté l'avis le 28/01/2020.

CONCLUSIONS

THERASPHÈRE, 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 :**

Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique

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

- Etat général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2] ;
- Absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;
- Absence de localisation extra-hépatique ;
- Réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues.

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :

- Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHÈRE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHÈRE seul ;
- Une absence de diffusion extra-hépatique ;
- Une charge tumorale <50% et un score Child-Pugh A-B.

Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant dans les indications retenues en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'intérêt thérapeutique de THERASPHERE, – L'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies concernées. <p>Insuffisant en deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, sans association, chez des patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) ; • Une charge tumorale $\leq 25\%$ et bilirubinémie ≤ 2 mg/dL
Comparateurs retenus :	<p><u>Dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique</u> : Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)</p> <p><u>Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs</u> : chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie</p>
Amélioration du SA :	<p><u>Dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique</u> : absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport au traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)</p> <p><u>Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs</u> : amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.</p>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge définie à la LPPR dans l'indication inscrite (01/01/2024)
Données analysées :	<p><u>Données spécifiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deux études non comparatives, prospectives, monocentriques réalisées respectivement chez 72 et 214 patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) non résécables et ayant reçu, préalablement au traitement par THERASPHERE, une chimiothérapie cytotoxique et/ou une thérapie ciblée. La durée médiane de suivi est de 26,2 mois pour une étude et non précisée pour l'autre. – Une étude non comparative, rétrospective, multicentrique réalisée chez 531 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables et ayant reçu préalablement à THERASPHERE un traitement par chimiothérapie cytotoxique et/ou une thérapie ciblée. Cette étude rétrospective inclut les patients d'une des études précédemment citées (Etude Lewandowski). Le suivi moyen n'était pas précisé. – Une cohorte rétrospective monocentrique de 24 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique (CCi) traités par radioembolisation (THERASPHERE) associée à une chimiothérapie concomitante ou d'induction. Cette cohorte est comparée à un groupe contrôle de 33 patients traités par chimiothérapie seule. La durée médiane de suivi est de 19 mois pour la cohorte et de 15,7 mois pour le groupe contrôle.

	<ul style="list-style-type: none"> - Une étude non comparative, rétrospective, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer la résécabilité d'un cholangiocarcinome intrahépatique (CCi) initialement inopérable, après un traitement de première ligne par THERASPHERE associé à une chimiothérapie systémique (gemcitabine et/ou cisplatine). - Une étude non comparative, prospective, multicentrique réalisée chez 45 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique (CCi) non résécable et traités par THERASPHERE associé à une chimiothérapie systémique en première ligne de traitement. La durée médiane de suivi était de 16,9 mois après l'initiation du traitement et de 8,2 mois après résection. - Deux études non comparatives, rétrospectives, monocentriques dont l'objectif était d'étudier la sécurité et l'efficacité d'un traitement par THERASPHERE chez respectivement 46 et 85 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, une partie de l'effectif ayant reçu préalablement un traitement par chimiothérapie. La médiane de suivi était respectivement dans ces études de 29 mois et 9 mois. <p><u>Données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Six recommandations professionnelles relatives au cancer colorectal et aux cancers biliaires. - Cinq revues systématiques de la littérature dont deux comparant différentes thérapies intra-artérielles dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal non résécables et chimioréfractaires et trois étudiant les effets de la radioembolisation chez des patients atteints de cholangiocarcinome intrahépatique.
--	---

<p>Éléments conditionnant le SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles définies à la LPPR, à savoir : 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à</p>	<p>Comme pour les autres indications retenues pour ce dispositif, 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. Cette étude est déjà en</p>

l'occasion du renouvellement de l'inscription	place pour d'autres indications ; elle devra être étendue aux nouvelles indications retenues, l'analyse des résultats par indication étant attendue.
Population cible :	Dans les 2 nouvelles indications retenues, la population cible est estimée au maximum à 420 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) : extension d'indication.

L'indication actuelle prise en charge sur la LPPR est la suivante :

«Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG O-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.»

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) ;
- 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 de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :
 - MHCCR à prédominance intra-hépatique ;
 - Etat général conservé (indice fonctionnel ECOG \leq 2) ;
 - Charge tumorale < 50% ;
 - Réfractaires ou intolérants à un traitement systémique par chimiothérapie ; la progression sous chimiothérapie doit être documentée.
- Traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :
 - Un état général préservé (indice fonctionnel \leq 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel \leq 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;
 - Une absence de diffusion extra-hépatique significative documentée ;
 - Une charge tumorale <50% et stade Child-Pugh A-B.
- Traitement palliatif de deuxième ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, sans association, chez des patients présentant :
 - Un état général préservé (indice fonctionnel \leq 1) ;
 - Une charge tumorale \leq 25% et bilirubinémie \leq 2 mg/dL.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Le demandeur revendique différents comparateurs selon l'indication:

Indications	Comparateurs
(MHCCR) en échappement thérapeutique	Traitement symptomatique adapté
Traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques	Chimiothérapie ou traitement symptomatique adapté pour les patients non éligibles à une chimiothérapie
Traitement palliatif de deuxième ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques	Traitement symptomatique adapté

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Cette demande d'extension d'indication pour THERASPHERE a été précédée de deux demandes d'inscription en 2011 et 2018 sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

En 2011¹, THERASPHERE a été évalué pour la première fois par la Commission. Le service attendu de THERASPHERE avait été jugé insuffisant dans une indication de carcinome hépatocellulaire compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique.

La dernière évaluation par la Commission date du 20 février 2018². La Commission a émis un avis favorable quant à son inscription dans les indications : « 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 ». Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 19 décembre 2018³ (Journal officiel du 21/12/2018)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif, notification par le TÜV SÜD (n°0123), Allemagne.

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.

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

² Avis de la CNEDIMTS du 20 février 2018 relatif à THERASPHERE. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/grand_appareillage_orthopedique_20_fevrier_2018_dm_eval_180_avis.pdf

³ Arrêté du 19 décembre 2018 relatif à l'inscription des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21 décembre 2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

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. ACTE

L'acte correspondant à l'implantation de THERASPHERE est décrit dans la version 60 du 18 octobre 2019 de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Il est précisé dans le tableau ci-dessous.

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 31/05/2011⁴, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant compte tenu de la qualité limitée des données pour la démonstration de l'efficacité et du positionnement de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique.

Dans son avis du 20/02/2018⁵ la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans une indication de traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, avec une ASA de niveau IV par rapport à un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »), sur la base des éléments suivants :

- Six études spécifiques comparatives, randomisées ou non, dont 3 prospectives et 3 rétrospectives comparant chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire un traitement par THERASPHERE *versus* la chimioembolisation transartérielle TACE (pour 5 études) ou le sorafénib (pour 1 étude). L'effectif de ces études variait de 42 à 245 patients et le suivi médian quand il était renseigné, variait de 11 à 17 mois.
- Cinq études spécifiques 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

⁴ 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

⁵ Avis de la CNEDIMTS du 20 février 2018 relatif à THERASPHERE. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/grand_appareillage_orthopedique_20_fevrier_2018_dm_eval_180_avis.pdf

n'étaient pas précisées dans une étude ; elles étaient de 13 à 36 mois selon les 4 autres études.

- 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.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

► Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR)

– Recommandations professionnelles

Thésaurus National de cancérologie digestive, 2019⁶

Les recommandations pour le cancer colorectal métastatique préconisent l'utilisation de la radioembolisation, en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique (recommandation Grade B).

Elles précisent par ailleurs que ce traitement ne doit être envisagé qu'en cas de maladie hépatique prédominante (≤ 5 lésions extra-hépatiques n'engageant pas le pronostic vital) et de fonction hépatique conservée (bilirubine $\leq 2N$).

Pour étayer cette préconisation, les recommandations citent les études suivantes :

- l'étude contrôlée randomisée Hendlisz et al. (2010) réalisée chez 43 patients avec des MHCCR en échappement thérapeutique a montré une amélioration significative de la survie médiane sans progression tumorale au foie avec le traitement combiné chimiothérapie et radioembolisation comparativement à la chimiothérapie seule (5,5 mois vs 2,1 mois; $p = 0,003$). Il n'y a pas eu de différence significative concernant la survie globale médiane (10,0 mois versus 7,3 mois; $p = 0,80$),
- l'étude Saxena et al. (2015) qui est une étude rétrospective australienne réalisée chez des patients avec MHCCR non résécables et résistantes à la chimiothérapie
- ainsi que l'essai FOXFIRE GLOBAL (2017) qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la radioembolisation en première ligne chez des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes non résécables.

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016⁷

Les recommandations européennes pour le traitement de patients avec un cancer colorectal métastatique considèrent que la radioembolisation doit être envisagée chez les patients avec la maladie limitée au foie et résistants aux traitements disponibles par chimiothérapie.

Ces recommandations se fondent également sur les résultats de l'étude Hendlisz et al. (2010), et ceux d'un autre essai contrôlé randomisé SIRFLOX (2016) qui compare la chimiothérapie combinée ou non à de la radioembolisation dans le traitement de première ligne de patients atteints de métastases hépatiques non opérables provenant d'un cancer primitif du côlon ou du rectum.

⁶ Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, et al. Cancer du côlon non métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]

⁷ E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016 ; 27 (8) : 1386–1422

– **Revue systématique de la littérature/méta-analyse**^{8,9}

Une revue systématique et méta-analyse Levy et al. (2018) évaluant l'intérêt de différentes thérapies intra-artérielles par cTACE, DEB-TACE ou radioembolisation avec microsphères d'Yttrium 90 dans le traitement des MHCCR non résécables et chimio-réfractaires a été fournie. Les critères d'évaluation retenus étaient la survie globale et le taux de réponse tumorale. Au final, vingt-trois études ont été analysées dont 13 études concernaient un traitement par radioembolisation, cinq études concernaient un traitement par DEB-TACE et cinq études concernaient un traitement par cTACE. Parmi ces études, les microsphères chargées à l'Yttrium-90 utilisées étaient en verre THERASPHERE (trois études), ou en résine SIR-SPHERES (dix études).

La population incluse était hétérogène notamment en termes de traitement préalable ou concomitant (type de traitement/nombre de lignes), de localisation extra-hépatique, et de charge tumorale.

La faiblesse méthodologique des études incluses (études majoritairement non comparatives) et l'hétérogénéité notamment des populations incluses, ne permettent pas de conclure formellement sur le traitement optimal pour ces patients. Les auteurs précisent qu'un essai contrôlé randomisé avec les trois thérapies intra-artérielles dans une population homogène est nécessaire pour répondre à la question de ce choix optimal.

Une méta-analyse antérieure de Zacharias et al. (2015) avait également pour objectif la comparaison de différentes thérapies intra-artérielles dont la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CHA), la chimioembolisation conventionnelle (cTACE), et la radioembolisation. Cette méta-analyse présente des limites dans sa méthodologie : les auteurs ont eu recours à une seule base de données (Pubmed), les études n'ont pas été lues indépendamment par deux lecteurs, et de la même façon que pour la méta-analyse Levy et al., les études incluses sont de faible qualité méthodologique (études majoritairement observationnelles avec une grande hétérogénéité des critères d'inclusion (caractéristiques des patients, type de traitement et nombre de lignes). Cette méta-analyse ne permet pas d'apporter de conclusions formelles sur le traitement optimal pour ces patients.

– **Etude clinique non spécifique (registre SIRT)**¹⁰

La publication de White et al. (2019), porte sur une étude observationnelle, multicentrique (10 centres) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par radioembolisation (microsphères chargées à l'Yttrium-90 utilisées en verre ou en résine) chez des patients atteints de métastases d'un cancer colorectal non résécables et chimioréfractaires.

Cette étude a été conduite à partir des données extraites d'un registre national anglais (Registre SIRT) incluant les données de patients atteints d'une tumeur primitive ou secondaire du foie, et traités par radioembolisation.

Les patients dont les données sur le diagnostic ou sur l'administration de la radioembolisation étaient manquantes ont été exclus de l'analyse. Sur les 474 patients inclus dans ce registre entre décembre 2013 et mars 2017, des données ont été considérées comme exploitables pour 460 patients dont 399 patients atteints de métastases non résécables et chimioréfractaires d'un cancer colorectal (et 61 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique).

Chez ces 399 patients avec MHCCR, une chimiothérapie a été administrée de façon concomitante à la radioembolisation pour 35% des patients et 78% avaient reçu préalablement à la radioembolisation 2 ou 3 lignes de chimiothérapie. Ces patients avaient majoritairement

⁸ Levy J., Zuckerman J, Garfinkle R, Acuna SA, Touchette J, Vanounou T, Pelletier JS. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2018; 20 (10) : 905-15.

⁹ Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, et al. (et al. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015 ;10(10)

¹⁰ White J, Carolan-Rees G, Dale M, Morgan HE, Patrick HE, See TC, Beeton EL, et al., Analysis of a National Programme for Selective Internal Radiation Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases, Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019 Jan;31(1):58-66.

(93%) un indice fonctionnel de 0 ou 1, et 60% des patients n'avaient pas de maladie extrahépatique. Dans cette cohorte :

- la médiane de survie globale observée était de 7,6 mois IC à 95% : [6,9-8,3]
- la médiane de survie sans progression était de 3 mois IC à 95% : [2,8-3,1].

En termes de tolérance, 253 événements indésirables, parmi lesquels 19 (8%) étaient de grade égal ou supérieur à 3, ont été recensés. La douleur abdominale (3) et la fatigue (8) étaient les plus sévères et fréquents événements indésirables rapportés.

► Cholangiocarcinome intrahépatique (CCi)

– Recommandations professionnelles

NICE 2018¹¹ et NHS England 2019¹²

Le NICE en 2018 a estimé que la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le cholangiocarcinome intrahépatique ne disposait pas de suffisamment de preuve concernant son efficacité (qualitativement et quantitativement) et considère que la technique ne devrait être utilisée que dans un contexte de recherche clinique. La commission du NHS England a par ailleurs conclu en février 2019 que le niveau de preuve de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ne permettait pas d'utiliser ce traitement en routine dans le cholangiocarcinome intrahépatique non résécable et chimioréfractaire.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016¹³

Les recommandations européennes pour le traitement des cancers biliaires préconisent chez les patients inopérables ou atteint d'une maladie localement avancée, un traitement palliatif de première ligne par chimiothérapie systémique :

- Une association de chimiothérapies (cisplatine et gemcitabine) est recommandée chez les patients avec un état général préservé (indice fonctionnel 0 ou 1)
- Une monothérapie (gemcitabine) est recommandée en cas d'indice fonctionnel de 2.

Il n'y a pas de protocole standard pour un traitement palliatif de seconde ligne par chimiothérapie.

Les experts estiment que la radioembolisation (microsphères d'Yttrium 90), comme la radiothérapie, peut être considérée comme une option (habituellement en cas d'échec de la chimiothérapie en première ligne), pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique inopérable. Les patients doivent par ailleurs être encouragés à participer à des essais cliniques.

Thésaurus National de cancérologie digestive, 2014¹⁴

Dans le TNCD de 2014 relatif aux cancers des voies biliaires, il est précisé que des résultats d'études de phase II suggèrent l'efficacité et la tolérance de la radioembolisation artérielle hépatique par Yttrium 90 chez les patients en échec de chimiothérapie. Il précise que les meilleurs résultats ont été observés pour les patients avec tumeur périphérique, non infiltrante et sans thrombose portale, un état général conservé et une réponse objective ou une stabilisation tumorale. Les sociétés savantes impliquées dans ce thésaurus considèrent que ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives randomisées.

¹¹ NICE 2019 Selective internal radiation therapy for unresectable primary Intrahepatic hepatic cholangiocarcinoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg630/chapter/1-Recommendations>

¹² NHS England 2019. Clinical commissioning policy: Selective internal radiation therapy (SIRT) for the treatment of chemotherapy refractory or intolerant, unresectable primary intrahepatic cholangiocarcinoma (all ages).

¹³ J. W. Valle, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, I. Borbath, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, S. A. Khan, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, F. Huguet, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, T. Gruenberger, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, D. Arnold, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016 ; 27 (5).

¹⁴ Malka D et al. Cancer des voies biliaires. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2014, [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncc.org>]

European Association for the Study of the Liver (EASL), 2014¹⁵

Les recommandations de l'EASL soulignent l'absence d'essai contrôlé randomisé de la radioembolisation *versus* la TACE, et la chimiothérapie systémique chez les patients atteints de CCI non résécable. Elles soulignent qu'en 2014, quelques essais chez des patients avec CCI non résécable étaient en cours, leurs résultats étant attendus.

Ces recommandations précisent qu'il n'existe ainsi pas d'option thérapeutique loco-régionale de première ligne établie pour les patients ayant un CCI non résécable.

Chez ces patients, la radioembolisation a montré des effets anti-tumoraux et un profil de toxicité acceptable. Néanmoins, l'EASL ne dispose pas de données suffisamment probantes pour considérer qu'il s'agit d'un traitement de référence.

– Revues systématiques de la littérature/méta-analyses^{16,17,18}

Trois revues systématiques Al-Adra et al. (2015), Cucchetti et al. (2017) et Zhen et al. (2019) ont été fournies. La plus récente Zhen et al. (2019) a évalué, comme les deux précédentes, l'effet de la radioembolisation avec microsphères d'Yttrium 90 en verre ou en résine chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome hépatique. Cette revue systématique a inclus 16 études observationnelles majoritairement rétrospectives (11/16) publiées entre 2010 et 2018. Aucun essai contrôlé randomisé n'a été inclus. Parmi les études retenues figurent les deux études spécifiques de THERASPHERE Mouli et al (2013) et Gangi et al. (2018) (Cf. données spécifiques), ainsi que l'étude Beuzit et al. (2016)¹⁹. Toutes les autres études sont réalisées avec des microsphères en résine. Une méta-régression réalisée sur différents critères rapporte notamment une médiane de survie globale de 14,3 mois [11,9 ; 17,1] (résultats poolés sur 12 études) et un taux de contrôle de la maladie de 77,2% [70,2 ; 84,2] (résultats poolés sur 9 études). Les données intégrées dans cette revue systématique sont très hétérogènes (population de patients, caractéristiques de la maladie, traitement, critères d'évaluation) et de faible qualité méthodologique (études non comparatives majoritairement rétrospectives).

NB : La revue systématique Al Adra et al.¹⁶ (2015) inclut 12 études dont 2 études spécifiques aux microsphères en verre (l'étude Mouli et al. et l'abstract de Shridhar et al.) et celle de Cucchetti et al. (2017) inclut 9 études dont 2 études spécifiques aux microsphères en verre (l'étude Mouli et al. et l'étude Edeline et al.)

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Huit études spécifiques de THERASPHERE ont été fournies dans le dossier.

Parmi ces études :

- **Trois études (études non comparatives) soutiennent l'indication dans les métastases hépatiques du cancer colorectal.**
- **Cinq études (une étude comparative non randomisée et quatre études non comparatives) soutiennent l'indication dans le traitement palliatif du cholangiocarcinome intrahépatique en première ou deuxième ligne.**

Les deux études Shridhar²⁰, ²¹et al. n'ont pas été retenues dans la mesure où seuls les abstracts ont été fournis.

¹⁵ John Bridgewater, Peter R. Galle, Shahid A. Khan, Josep M. Llovet, Joong-Won Park, Tushar Patel, Timothy M. Pawlik, Gregory J. Gores. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, 60, (6) : 1268 – 1289.

¹⁶ Al-Adra D.P. et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 ; 41(1) : 120-7.

¹⁷ Cucchetti A. et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int*. 2017 ; 37(7) : 1056-64.

¹⁸ Zhen Y. et al. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotargets Ther*. 2019 ; 12: 4489-98.

¹⁹ Cette étude a pour objectif de comparer les critères RECIST aux critères CHOI comme facteur prédictif de la survie globale.

²⁰ Shridhar R. et al. Abstract No. 205: Short-term outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma treated with glass based yttrium 90 microspheres. (abstract only). *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012 ; 23(3) : S84-5

²¹ Shridhar R. et al. Phase II study of first-line radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for intrahepatic cholangiocarcinoma. (abstract only). *JCO*. 2017 ; 35(4_suppl) : 482-482.

Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR)

Etudes non comparatives

Etude Mulcahy et al. (2009)²², non comparative, prospective, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de THERASPHERE chez des patients présentant des métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) non résécables.

Entre 2003 et 2007, cette étude a inclus 72 patients avec des MHCCR non résécables, un état général avec indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 , et un hémogramme répondant aux seuils d'acceptabilité suivants : taux de granulocytes $\geq 1,5.10^9 /L$, taux de plaquettes $\geq 50.10^9 /L$, une fonction rénale avec une créatininémie $\leq 2,0$ mg/dL, et une fonction hépatique avec une bilirubinémie $\leq 2,0$ mg/dL.

Les critères évalués étaient multiples avec notamment la survie globale, le taux de réponse tumorale, la progression de la maladie et les événements indésirables.

Les 72 patients analysés avaient un âge médian de 61 ans.

La charge tumorale pour ces patients était :

Charge tumorale (%)	Effectif de patients n (%)
$\leq 25\%$	n=58/72 (78%)
entre 26% et 50%	n= 11/72 (19%)
$> 50\%$	n= 3/72 (3%)

Ces patients présentaient majoritairement (89%) un état général préservé (indice fonctionnel de 0 ou 1). Parmi les patients, 29/72 (40%) avaient des métastases extrahépatiques. Préalablement au traitement par THERASPHERE, les patients avaient suivi une chimiothérapie cytotoxique par 5-fluorouracile, oxaliplatine, irinotécan et/ou une thérapie ciblée (cefuximab ou bevacizumab). Le nombre de lignes de traitement n'était pas recensé.

La dose radioactive médiane administrée au niveau du foie a été de 118 Gy.

Résultats

La durée médiane de suivi était de 26,2 mois. La survie à 5 ans était de 30% IC95% [16,9;42,3] à partir de la date de diagnostic du cancer. Les résultats observés sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale (mois)		14,5	9,6-21,9
Taux de réponse tumorale selon les critères de l'OMS²³	29 (40,6%)	-	-
Réponse totale	(3,1%)	-	-
Réponse partielle	(37,5%)	-	-
Maladie stable	(44,5%)	-	-
Progression de la maladie	(14,8%)	-	-

Les événements indésirables rapportés étaient une fatigue (61%), des douleurs abdominales (25%), des nausées (21%), une fièvre (6%), une anorexie (4%), une diarrhée (4%), une perte de poids (3%) et une toxicité biologique grade 3 ou 4 (bilirubine (13%), PAL (8%) et ALAT/ASAT (6%)).

²² Mulcahy M.F, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer. 2009 ; 115(9) : 1849-58.

²³ Selon les critères de l'OMS une réponse totale est définie par une disparition complète de toutes les lésions et une réponse partielle était définie par une réduction $> 50\%$ de la somme des surfaces cibles. La stabilité est définie par une augmentation $< 25\%$ ou diminution $< 50\%$ de la somme des surfaces cibles. La progression est définie par une augmentation de plus de 25% des sommes des surfaces cibles.

Etude Lewandowski et al. (2014)²⁴, non comparative, prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de THERASPHERE, chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques, en échappement thérapeutique.

Sur une période de 12 ans (2001 à 2013), 214 patients ont été inclus avec les critères suivants :

- Métastases non résécables de cancer colorectal ;
- Maladie évolutive documentée à l'imagerie, réfractaire aux traitements systémiques ou locorégionaux ;
- Indice fonctionnel score ECOG ≤ 2 ;
- Eligibilité à suivre une angiographie et un cathétérisme viscéral sélectif ;
- Hémogramme répondant aux seuils d'acceptabilité suivants : taux de granulocytes $\geq 1,5.10^9$ /L, taux de plaquettes $\geq 50.10^9$ /L ;
- Fonction rénale avec une créatininémie $\leq 2,0$ mg/dL ;
- Fonction hépatique avec une bilirubinémie $\leq 2,0$ mg/dL.

Les principaux critères évalués sont la survie globale (méthode de Kaplan-Meier) et les événements indésirables.

Parmi les 214 patients analysés, la majorité (61%) sont âgés de moins de 65 ans.

La charge tumorale pour ces patients était:

Charge tumorale (%)	Effectif de patients n (%)
$\leq 25\%$,	n=174/214 (81%)
entre 26% et 50%	n= 31/214 (15%)
> 50 %	n= 9/214 (4%)

Il s'agissait d'une maladie bilobaire dans 83% des cas et multifocale dans 90% des cas. La majorité des patients (85%) présentait un état général préservé (indice fonctionnel 0 ou 1).

Dans 90/214 des cas (42%), la présence de métastases extrahépatiques était notée.

Tous les patients traités par THERASPHERE ont préalablement reçu un traitement standard par capécitabine, cetuximab, bevacizumab, irinotecan, oxaliplatine ou 5-fluorouracile (en trithérapie dans 52% des cas) ou un traitement locorégional.

La dose médiane hépatique administrée a été de 122 Gy [83-157].

Résultats

La médiane de survie globale observée : 10,6 mois IC à 95% : [8,5-15,0].

Des analyses en sous-groupes (a posteriori) à caractère exploratoire rapportent notamment une amélioration de la survie chez les patients sans métastases extrahépatiques, avec une charge tumorale $\leq 25\%$, et un indice fonctionnel de 0.

Les événements indésirables rapportés, exprimés en pourcentages, étaient de grade 1-2 : fatigue (50%), douleurs (26%), nausées (15%), vomissements (5%), fièvre (5%), anorexie (4%), douleur abdominale (2%), diarrhées (2%). Une toxicité de grade 3-4 était observée sur certains paramètres biologiques (ASAT, ALAT, albumine, bilirubine).

Etude Hickey et al. (2016)²⁵, non comparative, rétrospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de THERASPHERE, chez des patients atteints de MHCCR non résécables, en échappement thérapeutique.

Entre 2001 et 2014, une cohorte de 531 patients avec métastases hépatiques de carcinome colorectal a été recrutée dans 8 centres américains.

Cette cohorte inclut les 214/531 patients de l'étude Lewandowski et al. avec les mêmes critères d'inclusion.

Les principaux critères évalués dans cette étude sont la survie globale et la tolérance d'un traitement par radioembolisation avec THERASPHERE.

²⁴ Lewandowski R.J, Memon K, Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, Salzig K, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 ; 41(10) : 1861-9

²⁵ Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, Kallini J et al. 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. J Nucl Med. 2016 ; 57(5) : 665-71.

Parmi les 531 patients analysés, la majorité (63%) étaient âgés de moins de 65 ans. La charge tumorale pour ces patients était :

Charge tumorale (%)	Effectif de patients n (%)
≤ 25%,	n= 370/531 (80%)
entre 26% et 50%	n= 103/531 (19%)
> 50 %	n=58/531 4%

Des métastases extrahépatiques étaient présentes dans 38% des cas. Dans 96% des cas, les patients avaient un état général préservé (indice fonctionnel 0 ou 1). Tous les patients avaient reçu préalablement à leur traitement par THERASPHÈRE une chimiothérapie cytotoxique en trithérapie, en mono- ou bithérapie ou un traitement par thérapie ciblée.

La dose médiane administrée au niveau du foie a été de 120,2 Gy.

Résultats

La médiane de survie globale observée : 10,6 mois IC à 95% : [8,8-12,4].

Cette médiane de survie globale dans une analyse en sous-groupes était inférieure chez les patients avec métastases extrahépatiques (n=202) par rapport à ceux sans métastases extrahépatiques (n=329) : 14,4 mois [14,4-16,1] *versus* 6,6 mois [5,2-8,1].

Les événements indésirables, exprimés en pourcentages, étaient les suivants : fatigue (55%), douleurs abdominales (34%), nausées (19%), anorexie (7%), fièvre (7%), vomissements (6%) et diarrhées (2%). Une toxicité biologique de grade 3-4 était observée (bilirubine 13%, PAL 9%, albumine 8%, ASAT 3%, et ALAT 1%).

Les résultats de ces études spécifiques de THERASPHÈRE sont présentés en ANNEXE.

► **Cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi)**

Traitement palliatif de première ligne

Etude comparative

Edeline et al. (2015)²⁶ est une étude comparative, non randomisée, rétrospective, monocentrique. Elle met en parallèle les résultats d'efficacité d'une cohorte de patients (n=24) traités soit par radioembolisation associée à une chimiothérapie concomitante (n=13), ou d'induction (n=10), soit par une chimiothérapie post-radioembolisation (n=1), à ceux d'un groupe contrôle de patients (n=33) traités par chimiothérapie seule (gemcitabine et cisplatine). Ce groupe contrôle a été constitué par le biais d'une sélection de patients (avec CCi localement avancé et contrôle de la maladie) issus d'un des deux bras de l'étude ABC-02²⁷ (n=33/204).

Les patients inclus dans la cohorte du groupe traité devaient avoir notamment un diagnostic de cholangiocarcinome intrahépatique confirmé par biopsie, une diffusion extra-hépatique absente ou limitée, une tumeur inférieure ou égale à 50% du volume du foie, un indice fonctionnel ECOG ≤ 2, l'absence de cirrhose ou cirrhose de Child-Pugh A. Les patients de cette cohorte devaient avoir reçu de la radioembolisation dans leur traitement de première ligne. La durée médiane de suivi était de 19 mois pour la cohorte et 15,7 mois pour le groupe contrôle.

²⁶ Edeline J., Du FL, Rayar M, Rolland Y, Beuzit L, Boudjema K, Rohou Tet al. Glass Microspheres 90Y Selective Internal Radiation Therapy and Chemotherapy as First-Line Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Clin Nucl Med. 2015 ; 40(11) : 851-5.

²⁷ L'étude ABC-02 est une étude de phase III contrôlée randomisée qui compare chez des patients avec cholangiocarcinome avancé un traitement par gemcitabine versus un traitement par gemcitabine et cisplatine (n=410).

Résultats

	Groupe traité Radioembolisation + chimiothérapie (cohorte n=24)	Groupe contrôle chimiothérapie (sélection de n=33/204 patients CCI issus d'un bras de l'étude ABC-02)
- Médiane de survie sans progression	16 mois IC 95% : [12,1-20,0]	11,3 mois IC 95% : [8,6-14,0]
- Médiane de survie globale	Valeur non atteinte	17,9 [14,3;21,5]
- Événements indésirables rapportés	N= 20 dont : EI de grade 2 ou 3 (n=8 asthénie) EI de grade 3 (n= 1 dysfonction hépatique avec ascite (concomitante à une asthénie de grade 3).	NR

Ces résultats comparatifs sont difficilement interprétables. Outre le caractère rétrospectif des inclusions dans cette étude monocentrique, sa méthodologie ne garantit pas la comparabilité des groupes.

Etudes non comparatives

Rayar et al. (2015)²⁸ est une étude non comparative, rétrospective, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer la résécabilité d'un cholangiocarcinome intrahépatique (CCI) chez des patients initialement inopérables, après un traitement de première ligne par THERASPHERE associé à une chimiothérapie systémique (gemcitabine et/ou cisplatine).

La résécabilité de la tumeur était jugée tous les deux mois.

Résultats

Parmi les 45 patients atteints d'un CCI non résécable et traités par THERASPHERE combiné à la chimiothérapie, seulement huit patients respectaient les critères d'éligibilité à une résection définis pour cette étude (patients avec une tumeur isolée, sans métastases extrahépatiques et sur foie non cirrhotique). Trois patients ont développé des complications postopératoires (de grade 3 ou plus). La durée médiane de suivi des 6 patients a été 16,9 mois après l'initiation du traitement médical et de 8,2 mois après résection.

Les résultats sur l'intérêt de THERASPHERE associé à une chimiothérapie dans le « downstaging²⁹ » ont un caractère exploratoire (au regard du design de l'étude, de l'effectif, des critères de sélection) et nécessitent d'être confirmés selon les auteurs par le biais d'autres études (avec effectif plus large, plus long suivi..).

Edeline et al. (2019)³⁰ est une étude non comparative, prospective, multicentrique (7 centres) réalisée en ouvert chez 45 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par THERASPHERE associé à une chimiothérapie systémique en première ligne de traitement.

Cette étude a inclus entre novembre 2013 et juin 2016, 41 patients naïfs de chimiothérapie avec les critères d'inclusion suivants :

- un diagnostic de cholangiocarcinome intrahépatique non résécable,
- une tumeur d'au moins 2 cm,

²⁸ Rayar M, Sulpice L, Edeline J, Garin E, Levi Sandri GB, Meunier B, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3102-8

²⁹ Stratégie de traitement ayant pour objectif la résection secondaire chez des patients initialement inopérables

³⁰ Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, Ayav A, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3702

- une diffusion extra-hépatique absente ou limitée (ganglions lymphatiques hilaires de moins de 3 cm ou moins de 4 nodules pulmonaires ou nodule pulmonaire < 10 mm),
- un état général (indice fonctionnel ECOG \leq 1),
- et une fonction hépatique (bilirubinémie < 3 fois la normale supérieure; cirrhose absente ou de stade Child-Pugh A-B) compatible avec la mise en œuvre d'une embolothérapie, avec un shunt pulmonaire <30 Gy pour un traitement unique ou <50 Gy pour un traitement multiple). Les patients dont la thrombose tumorale impliquait le tronc de la veine porte sont exclus.

Tous les patients étaient traités en première ligne de traitement par radioembolisation avec une chimiothérapie concomitante selon un protocole gemcitabine-cisplatine.

Le critère principal de cette étude était le taux de réponse tumorale à 3 mois (selon RECIST). Le suivi moyen était de 24 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient : la toxicité, la survie (survie globale et survie sans progression), le taux de contrôle de la maladie (défini par la stabilisation de la maladie ou une réponse au traitement à 3 mois), la qualité de vie et la réponse tumorale selon les critères Choi.

Résultats

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		22	14-52
Survie sans progression		14	8-17
Taux de réponse tumorale selon les critères RECIST	16 (39%)	-	26-53

Neuf patients sur les 41 traités (22%) dans le cadre de cette étude ont pu subir une résection chirurgicale consécutivement au traitement par THERASPHERE combiné à une chimiothérapie. Ces résultats sur ce critère non prévu a priori ne peuvent toutefois être considérés qu'à titre exploratoire. La publication ne rapporte pas les résultats en termes de qualité de vie.

Les événements indésirables rapportés les plus fréquents (>10%) et les plus sévères (grade 3 ou plus) étaient : les douleurs abdominales (12%), l'anémie (20%), l'asthénie (22%), la thrombocytopénie (24%) et la neutropénie (51%).

Traitement palliatif de seconde ligne

Etudes non comparatives

Etude Mouli et al. (2013)³¹ est une étude non comparative, rétrospective, monocentrique dont l'objectif principal était la sécurité d'un traitement par THERASPHERE chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable.

Les patients étaient sélectionnés avec un état général (indice fonctionnel ECOG \leq 2), une fonction hépatique préservée et un taux de bilirubine < 2 mg/dl, une éligibilité à suivre une angiographie.

Le critère principal évalué était la toxicité et en critère secondaire la survie globale et la réponse tumorale. La médiane de suivi était de 29 mois.

Résultats

Les données analysées sont issues d'une base de données collectées entre 2003 et 2011 (8 ans). Parmi les 46 patients analysés, environ la moitié (54%) était âgés de moins de 65 ans, une majorité (78%) avait une charge tumorale \leq 25% et ne présentaient pas de

³¹ Mouli S., Memon K, Baker T, Benson Al B., Mulcahy MF, Gupta R, .Ryu RK, Salem .Lewandowski RJ. Yttrium-90 Radioembolization for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Safety, Response, and Survival. Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2013;24:1227–1234.

métastases extrahépatiques (65%) ou d'invasion portale (76%). Dans 98% des cas, les patients avaient un état général préservé (indice fonctionnel 0 ou 1).

Seize (35%) patients avaient reçu préalablement à leur traitement par THERASPHERE une chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés), 5 patients avaient subi une résection, et deux patients avaient chacun subi une transplantation et une ablation par radiofréquence. Trente-neuf patients sont décédés. Le bénéfice en termes de survie n'est pas rapporté.

Résultats cliniques rapportés sur la réponse tumorale à 3 mois :

	n (%)
Selon les critères OMS :	
- réponse partielle	11 (25%)
- stabilisation	33 (73%)
- progression	1 (2%)
Selon les critères EASL :	
- réponse complète	4 lésions (9%)
- réponse partielle	28 lésions (64%)
- progression	0

En terme de tolérance, les événements indésirables rapportés sont une fatigue pour 54% (25), douleurs abdominales diffuses et transitoires pour 28% (13), nausées pour 13% (6), vomissements pour 9% (4), anorexie pour 4% (2), hyperbilirubinémie de grade 3 pour 7% (3), hypoalbuminémie de grade 3 pour 9% (4), ulcère gastro intestinal réfractaire pour 2% (1), ascite pour 15% (7) et épanchement pleural pour 4% (2).

Etude Gangi et al. (2018)³² est une étude non comparative, rétrospective, monocentrique dont l'objectif principal était d'étudier la sécurité d'un traitement par THERASPHERE chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable.

Les patients étaient sélectionnés avec un état général (indice fonctionnel ECOG ≤ 2), un taux de bilirubine < 2 mg/dl, un taux de créatinine sérique ≤ 2 mg/dl, un INR ≤ 1,5 et une thrombocytémie ≥ 50 000/μl.

Les critères d'évaluation étaient notamment la survie globale, la réponse tumorale et la tolérance. La médiane de suivi était de 9,8 mois [2,2-67,5].

Les 85 patients de l'étude ont été inclus entre 2009 et 2016. Les patients inclus avaient un âge médian d'environ 73 ans étaient majoritairement (57,6%) sans métastases extra-hépatiques, la charge tumorale n'est pas rapportée et les patients ne présentaient pas de métastase extra-hépatique pour la majorité (65%). Environ 70% des patients avaient un indice fonctionnel ECOG entre 0 et 1 et environ 30% de 2.

Soixante-et-un patients (71,8%) avaient reçu préalablement à leur traitement par THERASPHERE une chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés) ; 18 patients (21,2%) avaient subi soit une ablation par radiofréquence, soit une résection.

³² Gangi A. et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium- 90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. J Vasc Interv Radiol. 2018 ; 29(8) : 1101-8

Résultats cliniques rapportés :

	n (%)	Délai médian (mois)	IC 95%
Survie globale		12	8,0-15,2
Selon les critères RECIST³³ :			
Réponse partielle	5 (6,2%)		
Réponse complète	-		
Maladie stable	52 (64,2%)		
Progression de la maladie	24 (29,6%)		

Au cours du suivi, un événement indésirable sévère (Grade 3) est reporté : abcès hépatique. Les autres événements indésirables étaient de grade 1 ou 2 : fatigue (42,3%), douleur abdominale (18,8%), perte de poids (7,1%), ascite (5,9%), et autres symptômes (3,5%).

Les résultats de ces études spécifiques de THERASPHERE sont présentés en ANNEXE.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

– Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés au cours du suivi dans les séries relatives au MCHHR sont les suivants :

Une asthénie (50-61%), des douleurs abdominales (25-34%), des nausées (15-21%), et une toxicité biologique grade 3 ou 4 (bilirubine, albumine, PAL et ALAT/ASAT)

– Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés au cours du suivi dans les séries relatives au CCi sont les suivants :

L'asthénie (22-54%), les douleurs abdominales (12-28%), la nausée (13%), l'ascite (5-15%), l'anémie (20%), la thrombocytopenie (24%) et la neutropénie (51%) ainsi que une toxicité biologique grade 3 ou 4 (bilirubine, albumine).

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent de 2014 à 2017 :

Pays	Nb cas rapportés à THERASPHERE	Nb événements indésirables (EI) notés au sein des cas rapportés à THERASPHERE	Nb EI rapportés au nombre d'unités implantées (%)	Nature des EI les plus fréquents (n≥10)
Monde (y compris Europe)	166	443	1,48	Ascite, changement de traitement, défaut de relargage des micro-sphères, douleurs abdominales, asthénie, insuffisance hépatique, progression de la maladie, sous-dosage, problème d'utilisation lié à l'opérateur.
Europe	62	137	2,08	Sous-dosage
France	12	27	4,13	

³³ Critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) : correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

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

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

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

Dans l'indication revendiquée des métastases hépatiques du cancer colorectal, les recommandations récentes (TNSD et ESMO) préconisent une utilisation de la radioembolisation, en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante ou de maladie limitée au foie, résistante à la chimiothérapie systémique.

Par ailleurs, trois études spécifiques observationnelles de faible qualité méthodologique sont disponibles. Dans ces séries de cas, la survie globale varie de 10,6 mois à 14,5 mois. Les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée (deux à trois lignes de traitement) et la majorité des patients avaient une charge tumorale inférieure ou égale à 25% sans métastases extrahépatiques. Dans cette indication, aucune étude n'est disponible comparant THERASPHERE aux soins de support ou aux autres microsphères de radioembolisation disponibles, SIR-SPHERES.

Dans les indications revendiquées du cholangiocarcinome intrahépatique, les dernières recommandations professionnelles (ESMO 2016) relatives à la prise en charge des cancers biliaires ne préconisent pas la radioembolisation comme traitement standard, dans l'attente de données confirmant leur intérêt.

Les données soutenant la demande sont caractérisées par une grande hétérogénéité en termes de caractéristiques des patients, de traitements préalables et de critères de jugement.

En première ligne de traitement palliatif dans cette indication, la demande repose 3 études :

- Une étude comparant radioembolisation par THERASPHERE associée à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule, dont la méthodologie (notamment l'absence de randomisation) ne permet pas de garantir la comparabilité des groupes;
- Une étude non comparative, rétrospective, monocentrique, rapportant l'expérience d'un centre dans une stratégie de downstaging ;
- Une étude non comparative, multicentrique, prospective sur 41 patients traités par THERASPHERE et chimiothérapie rapportant une survie globale médiane de 22 mois et une survie sans progression médiane de 14 mois mettant en évidence la faisabilité d'un downstaging pour 9 patients (22%).

Dans ces 3 études, les patients recevaient une chimiothérapie en plus du traitement par THERASPHERE.

Aucune étude ne compare THERASPHERE à la chimiothérapie en 1ère ligne. Ainsi, dans cette indication, les données cliniques disponibles sont limitées. Elles sont néanmoins favorables en termes de survie au regard de la tolérance rapportée et mettent en évidence l'intérêt potentiel de THERASPHERE dans une stratégie de downstaging, c'est-à-dire la recherche d'une réduction du volume de la tumeur pour permettre une résection secondaire chez des patients initialement non résécables.

En 2ème ligne de traitement palliatif de cholangiocarcinome intrahépatique, la demande repose sur 2 études non comparatives, rétrospectives, monocentriques portant sur 46 et 85 patients. Seule l'une de ces études documente une survie globale médiane de 12 mois (celle-ci n'est pas rapportée dans la seconde étude). Le caractère monocentrique et exclusivement rétrospectif de ces études limite de fait toute interprétation.

Dans cette indication, aucune étude ne compare THERASPHERE à un traitement symptomatique adapté.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

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

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

4.1.2.1.1. METASTASES HEPATIQUES DU CANCER COLORECTAL^{34, 6}

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

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

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

L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement. En cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée. Si les métastases restent non résécables, la poursuite de la chimiothérapie ou une pause thérapeutique doit être discutée avec le patient. Enfin, en cas de progression de la maladie, l'arrêt ou le changement du protocole de chimiothérapie sont les deux seules options restantes.

La mise à jour du TNCD de 2019⁶ introduit les techniques de traitement locorégional telles que la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, la chimioembolisation et la radioembolisation, dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.

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

4.1.2.1.2. CHOLANGIOMCARCINOME INTRAHEPATIQUE^{13, 14, 15,}

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

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

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

³⁴ Société Nationale Française de Gastroentérologie. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, et al. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014 [<http://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>].

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

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

Dans le cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, les données cliniques sont limitées et d'interprétation délicate compte tenu de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients et des traitements préalables. Toutefois, en première ligne de traitement, les données disponibles sont favorables en termes de survie avec, dans ces situations également, une tolérance acceptable. Elles mettent par ailleurs en évidence la faisabilité dans certains cas d'une résection secondaire après traitement par THERASPHERE associé à une chimiothérapie (downstaging). Ainsi, la Commission estime que THERASPHERE peut avoir une place en première ligne de traitement palliatif de cholangiocarcinomes intrahépatiques non résécables en l'absence de diffusion extrahépatique et lorsque la charge tumorale est limitée (situations de la majorité des patients impliqués dans les études spécifiques), lorsque l'état général du patient et sa fonction hépatique permettent d'envisager un tel traitement, en association ou non avec une chimiothérapie.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le THERASPHERE a un intérêt dans :

- **les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique pour les patients répondant à l'ensemble des critères suivants :**
 - **état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) \leq 2];**
 - **absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;**
 - **absence de localisation extra-hépatique ;**
 - **réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques intraveineuses et orales reconnues.**

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

- **le cholangiocarcinome intrahépatique naïf non résécable au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, en première ligne de traitement palliatif, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :**
 - **Un état général préservé (indice fonctionnel \leq 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel \leq 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;**
 - **Une absence de diffusion extra-hépatique;**
 - **Une charge tumorale <50% et score Child-Pugh A-B.**

La Commission souligne toutefois le faible niveau de preuve des études disponibles dans ces 2 indications et, notamment, l'absence de données en termes de qualité de vie.

Dans le traitement palliatif du cholangiocarcinome intrahépatique en 2ème ligne, compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de THERASPHÈRE ne peut être établi.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

- Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer du sein³⁵. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon. Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas. Elles sont le plus souvent hépatiques mais elles peuvent aussi se répandre à d'autres organes (métastases extrahépatiques). Le pronostic du patient dépend du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. Ce cancer se situe au deuxième rang des décès par cancer et représente 11,6% de l'ensemble des décès par cancer³⁶.
- Le cholangiocarcinome intrahépatique (Cci) constitue une entité spécifique au sein des tumeurs biliaires. C'est une tumeur localisée au niveau du foie et le cancer primitif du foie le plus fréquent après le carcinome hépatocellulaire (CHC qui représente environ 90% des cancers du foie). Les cancers biliaires sont relativement rares avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an³⁷.
- La survie globale à cinq ans après résection chirurgicale varie de 15% à 40% selon les séries. La présence de métastases intrahépatiques, d'une invasion vasculaire ou péri-nerveuse, et d'une invasion ganglionnaire est associée à un mauvais pronostic.

Le cancer colorectal métastatique et le cholangiocarcinome intrahépatique sont des affections graves engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En 2018³⁸, 43 336 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués en France (23 216 Hommes et 20 120 femmes). L'âge médian au diagnostic était de 71 ans chez l'homme et de 73 chez la femme. Le taux d'incidence (standardisée monde) en 2018 était de 34,0 pour 100 000 hommes et 23,9 pour 100 000 femmes.

La prévalence partielle à 5 ans, c'est à dire le nombre de personnes ayant eu le diagnostic du cancer au cours des 5 années précédentes et toujours en vie, est de 120 860.

Le nombre de décès par cancer colorectal estimés en 2018 est de 17 117 (9 209 hommes et 7908 femmes). Le taux de mortalité (standardisé monde) en 2018 est de 11,5 pour 100 000 hommes et 6,9 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès en 2012 est de 77 ans chez l'homme et 81 ans chez la femme. La survie nette des patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 est de 79 % à 1 an, 56 % à 5 ans et 50 % à 10 ans.

Il existe très peu de données épidémiologiques spécifiques du cholangiocarcinome intrahépatique. Des données relativement anciennes rapportent une incidence des cholangiocarcinomes de 2 000 nouveaux cas par an en France³⁷, les cholangiocarcinomes strictement intrahépatiques représentant 15% des cas. Les récentes données épidémiologiques publiées par Santé Publique France³⁸ sur les cancers des voies biliaires

³⁵ Institut de Veille Sanitaire. Épidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. BEH thématique 2-3 du 13 janvier 2009. http://www.invs.sante.fr/beh/2009/02_03 [08 janvier 2015]

³⁶ Institut National du Cancer. Institut National du Cancer. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles/41-epidemiologie-cancer-colorectal-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>

³⁷ Hamza S. Épidémiologie des cancers des voies biliaires. 2012. http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/45921/Cancero_dig_2012_1_22_25.pdf

³⁸ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/>;

concernent : les cancers de la vésicule biliaire, les cancers des voies biliaires extrahépatiques et les cancers de l'ampoule de Vater (cholangiocarcinome intrahépatique non compris). Par ailleurs, les données épidémiologiques disponibles concernant le cancer du foie ne permettent pas de distinguer le carcinome hépatocellulaire (CHC) du cholangiocarcinome hépatique (CCi).

04.2.3. IMPACT

Le cancer colorectal métastatique et le cholangiocarcinome intrahépatique sont des situations cliniques graves dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible dans les situations d'échappement thérapeutique des métastases hépatiques du cancer colorectal et compte tenu de l'arsenal limité disponible en première ligne de traitement palliatif du cholangiocarcinome intrahépatique non résécable et de la gravité des pathologies concernées, 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.**

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

Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique

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

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :

- **Un état général préservé (indice fonctionnel \leq 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel \leq 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;**
- **Une absence de diffusion extra-hépatique;**
- **Une charge tumorale <50% et stade Child-Pugh A-B.**

- **Insuffisant en vue de son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans le traitement palliatif de deuxième ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, sans association, chez des patients présentant :**

- **Un état général préservé (indice fonctionnel \leq 1) ;**
- **Une charge tumorale \leq 25% et bilirubinémie \leq 2 mg/dL.**

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

Celles définies à la LPPR, à savoir : 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 oncologie, 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

- Dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique le comparateur retenu est le traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») ;

Il s'agit du comparateur revendiqué et celui retenu par la Commission pour SIR-SPHERES en 2015³⁹.

- Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, le comparateur retenu est la stratégie de référence selon le contexte clinique, à savoir la chimiothérapie ou le traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

06.2. NIVEAU D'ASA

Le cancer colorectal métastatique constitue une situation clinique grave et fréquente. Dans l'indication retenue, aucune donnée spécifique de bon niveau de preuve ne permet pas d'appuyer la revendication de supériorité de THERASPHERE par rapport au traitement symptomatique adapté.

Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, aucune étude comparant THERASPHERE à une chimiothérapie seule n'est disponible ou au traitement symptomatique n'est disponible lorsque la chimiothérapie n'est pas envisageable. La population concernée est toutefois extrêmement limitée. Les premières données mettent en évidence l'intérêt potentiel de THERASPHERE en termes de survie au regard de la

³⁹ Avis de la Commission du 24/03/2015 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2015. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4825_SIR-SPHERES_24_mars_2015_\(4825\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4825_SIR-SPHERES_24_mars_2015_(4825)_avis.pdf)

tolérance rendant possible dans certains cas, une résection secondaire de la tumeur chez des patients initialement non résécables.

Dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport au traitement symptomatique adapté (« best supportive care »).

Dans le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, la Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

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

Comme pour les autres indications retenues pour ce dispositif, 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. Cette étude est déjà en place pour d'autres indications ; elle devra être étendue aux nouvelles indications retenues, l'analyse des résultats par indication étant attendue.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge définie à la LPPR dans l'indication inscrite (01/01/2024)

09 POPULATION CIBLE

La population de patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal est estimée à environ 4 000 nouveaux cas par an⁴⁰.

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

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

Dans cette indication, la population cible a été estimée au maximum à 300 patients par an (avis d'experts).

Concernent le traitement palliatif de première ligne des cholangiocarcinomes intrahépatiques naïfs, les rares données épidémiologiques disponibles aux cancers des voies biliaires décrites au paragraphe 04.2.2 ne permettent pas de déterminer la population cible des patients relevant d'un traitement par THERASPHERE dans les indications retenues. Le demandeur estime cette population au maximum à 120 patients par an.

Dans les 2 nouvelles indications retenues, la population cible est estimée au maximum à 420 patients par an.

⁴⁰ Avis de la Commission du 21/12/2010 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/sir_spheres-21_decembre_2010_2952_avis.pdf

ANNEXE I - Etudes spécifiques de THERASPHERE

Tableau 1 : Métastases hépatiques du cancer colorectal

<i>Auteur</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>N</i>	<i>Caractéristiques patients</i>	<i>Suivi (mois)</i>	<i>Survie globale (mois)</i>	<i>Survie sans progression</i>	<i>CR/PR/SD/PD⁴¹</i>
Métastases hépatiques du cancer colorectal							
Mulcahy (2009)	Non comparative prospective monocentrique	72	MHCCR non résécables ECOG ≤ 1 (88%) et 2 (11%) Charge tumorale ≤ 25% (78%) et 26-50% (19%) Présence de métastases extra-hépatiques (40%) ATCD de tt par chimiothérapie systémique/ thérapie ciblée	26,2 (médiane)	14,5 [9,6;21,9]	NR	Selon les critères OMS PR : 37,5% CR : 3,1% SD : 44,5% PD : 14,8%
Lewandowski (2014)	Non comparative prospective monocentrique	214	MHCCR non résécables et réfractaires CT ECOG ≤ 1 (95%) et 2 (5%) Charge tumorale ≤ 25% (81%) et 26-50% (15%) Présence de métastases extra-hépatiques (42%) ATCD de tt par chimiothérapie /thérapie ciblée et tt logorégional	NR	10,6 [8,5;15,0]	NR	NR
Hickey* (2016)	Non comparative rétrospective multicentrique	531	MHCCR non résécables et réfractaires CT ECOG ≤ 1 (96%) Charge tumorale ≤ 25% (70%) et 26-50% (19%) Présence de métastases extra-hépatiques (38%) ATCD de tt par chimiothérapie /thérapie ciblée et tt logorégional	NR	10,6 [8,8;12,4]	NR	NR

* inclut les patients de l'étude Lewandowski

⁴¹ **CR** : Complete response/ réponse complète, **PR** : Partial response/ réponse partielle, **SD** : stable disease/ maladie stable ; **PD** : progressive disease/maladie progressive

Tableau 2 : Cholangiocarcinome intrahépatique

Auteur	Type d'étude	N	Caractéristiques patients	Suivi (mois)	Survie globale (mois)	Survie sans progression	CR/PR/SD/PD
Cholangiocarcinome intrahépatique							
Edeline (2015)	Comparative non randomisée rétrospective	<u>Groupe traité</u> n=24 RE+CT en 1 ^{ère} L <u>Groupe contrôle</u> n=33 CT	<u>Groupe traité</u> CCi non résécables Diffusion extra hépatique absente ou limitée ECOG ≤ 1 (88%) et 2 (12%) Charge tumorale ≤ 50% Ø Cirrhose ou Child-Pugh A <u>Groupe contrôle</u> Sélection de patients issus de l'étude ABC-02 Tumeur localement avancé Sans diffusion extrahépatique	19 (médiane) vs 15,7 (médiane)	Valeur non atteinte vs 17,9 [14,3;21,5]	16 [12,1;20] vs 11,3 [8,6;14,0]	NR
Rayar (2015)	Non comparative rétrospective monocentrique	45 RE+CT en 1 ^{ère} L	CCi non résécables Tumeur isolée Diffusion extra hépatique absente Ø Cirrhose Charge tumorale (NR)	NR	NR	NR	NR
Edeline (2019)	Non comparative prospective multicentrique	41 RE+CT en 1 ^{ère} L	CCi non résécables Tumeur <2 cm Diffusion extra hépatique absente ou limitée Ø Cirrhose ou Child Pugh A-B ECOG ≤ 1 Charge tumorale (NR)	24 mois (moyenne)	22 [14;52]	14 [8-17]	Taux de réponse 39% (RECIST)
Mouli (2013)	Non comparative Rétrospective monocentrique	46	CCi non résécables ECOG ≤ 1 (98%) Charge tumorale ≤ 25% (78%) Métastases extrahépatiques présentes (35%) Taux de bilirubine < 2mg/dl	29 mois (médiane)	NR	NR	Selon les critères OMS RP : 25% RC : - SD : 73% PD : 2%
Gangi (2018)	Non comparative Rétrospective monocentrique	85	CCi non résécables ECOG ≤ 1 (68,1%) et de 2 (32,9%) Charge tumorale ≤ 25% NR Métastases extrahépatiques absentes (57,9%) Métastases extrahépatiques présentes (42,4%) Taux de bilirubine < 2mg/dl	9,8 mois (médiane)	12 [8,0;15,2]		Selon les critères RECIST RP : 6,2% RC : - SD : 64,2% PD : 29,6%