

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SIR-SPHERES**

Microsphères d'Yttrium 90

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 24 mai 2022

Faisant suite à l'examen du 12 avril 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 26 avril 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 24 mai 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 mai 2022.

Demandeur : SIRTEX Medical Europe GmbH (Allemagne)**Fabricant** : SIRTEX Medical Products Pty Ltd (Australie)

Référence : SIR-Y001

L'essentiel**Indications retenues**

- Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires non résécables, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant :
 - Un état général conservé (score ECOG 0-1),
 - Une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B),
 - Chez qui ni la chimioembolisation transartérielle (TACE) ni le traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- 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 évolutive définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), selon les recommandations en vigueur,
- Réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées.

L'évolution sous chimiothérapie doit être documentée.

Service attendu (SA)**Suffisant**

Comparateur(s) retenu(s)	Traitement symptomatique adapté
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépato-cellulaires. ASA de niveau IV dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport aux avis de la Commission du 24 mars 2015 et du 6 novembre 2018, les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

- Carcinomes hépatocellulaires (CHC) : quatre actualisations de recommandations professionnelles et un rapport d'évaluation technologique,
- Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) : trois actualisations de recommandations professionnelles, un consensus d'experts et un rapport d'évaluation technologique.

Données spécifiques :

- Concernant les deux indications :
 - le rapport intermédiaire de l'étude post-inscription en France multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert chez 192 patients présentant un CHC et 58 patients présentant des MHCCR et suivis en moyenne 355 jours \pm 241 jours (médiane, Q1-Q3 : 295 jours, 170-535 jours).
 - une étude européenne multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert chez 422 patients atteints de CHC et 237 patients atteints de MHCCR et pour laquelle la durée de suivi est non décrite.
 - une étude américaine multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert chez 448 patients atteints de CHC suivis en moyenne 29,6 mois et 441 patients atteints de MHCCR suivis en moyenne 11,2 mois.
- Concernant spécifiquement le carcinome hépatocellulaire
 - une étude rétrospective multicentrique européenne à recrutement consécutif chez 126 patients et pour laquelle la durée de suivi est non décrite.
 - les analyses en sous-groupe de l'essai SARAH précédemment évalué.
- Concernant spécifiquement les métastases hépatiques du cancer colorectal : deux études rétrospectives multicentriques respectivement chez 606 patients avec une durée médiane de suivi de 9,5 mois et 131 patients sans précisions de la durée du suivi.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu (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>L'utilisation de SIR-SPHERES doit être réalisée en conformité avec le décret n°2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.</p> <p>La planification du traitement par SIR-SPHERES 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 ou dans les métastases hépatiques du cancer colo-rectal 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>Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre de l'étude mise en place.</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Le statut de la compatibilité IRM du dispositif implantable SIR-SPHERE n'a pas été identifié.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune nouvelle étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la Commission maintient sa demande de disposer des résultats finaux de l'étude post-inscription en cours. La demande de renouvellement devra également apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de SIR-SPHERES est d'au maximum 1 400 patients par an.</p>

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
1.5 Marquage CE	8
1.6 Description	8
1.7 Fonctions assurées	8
1.8 Actes associés	9
2. Service attendu (SA)	9
2.1 Intérêt du produit	9
2.2 Intérêt de santé publique	34
2.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	35
3. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	36
3.1 Spécifications techniques minimales	36
3.2 Modalités de prescription et d'utilisation	36
4. Amélioration du Service attendu (ASA)	37
4.1 Comparateur retenu	37
4.2 Niveaux d'ASA	37
5. Durée d'inscription proposée	37
6. Population cible	38
Annexes	40

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et 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).

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications et une revalorisation de l'ASA.

1.2 Modèles et références

Un modèle concerné (référence SIR-Y001).

1.3 Conditionnement

Unitaire stérile.

SIR-SPHERES est délivré dans un emballage de Type A selon la réglementation internationale des transports de matières radioactives. SIR-SPHERES est fourni dans un flacon contenant 3 GBq d'Yttrium-90 (au temps de calibration) dans 5 ml d'eau pour injection. Le flacon, fermé par une bague de sertissage, est expédié dans un pot en plomb de 6,4 mm d'épaisseur. Le pot de plomb est logé dans un conteneur en plastique fermé. Le flacon et son contenu doivent être stockés dans leur conteneur de transport à température ambiante (15-25°C).

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

Tableau 1 : indications revendiquées

	Indications LPP	Indications revendiquées
Carcinomes hépatocellulaires (CHC)	Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant : <ul style="list-style-type: none">- 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.	<i>Traitement des carcinomes hépatocellulaires non résécables, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant :</i> <ul style="list-style-type: none">- <i>Un état général conservé (score ECOG 0-1),</i>- <i>Une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B)</i>- Éligibles à un traitement loco-régional.
Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR)	Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- état général conservé [score ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) <= 2] ;	<i>Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.</i> <i>Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none">- <i>état général conservé [score ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) <= 2] ;</i>

- 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.

- absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ;
 - absence de localisation extra-hépatique **progressive** ;
 - réfractaires ou intolérants **à la chimiothérapie**.
 La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

L'indication de la notice est la suivante : « *traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou des métastases hépatiques non résécables provenant d'un cancer colorectal primitif chez les patients réfractaires ou intolérants à une chimiothérapie.* » La notice précise que : « *La sécurité de la résection de la ou des tumeurs est déterminée par examen des caractéristiques de chaque patient, pendant la réunion d'une équipe multidisciplinaire par exemple. Les patients sont considérés réfractaires ou intolérants à la chimiothérapie après au moins un médicament ou une biothérapie. Le bénéfice potentiel de la radiothérapie interne sélective pour contrôler la maladie dans le foie se manifeste chez les patients qui présentent une anatomie vasculaire hépatique et des tissus environnants appropriée, une fonction hépatique ou réserve fonctionnelle hépatique relativement bonne, un shunt pulmonaire faible et une activité prescrite appropriée.* »

1.4.2 IRM compatibilité

Le statut de la compatibilité IRM du dispositif implantable SIR-SPHERES n'a pas été identifié.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹.

1.4.3 Comparateurs et ASA revendiqués

Tableau 2 : comparateurs et ASA revendiqués

Nouvelles indications revendiquées	Comparateurs revendiqués	ASA
<p>« <i>Traitement des carcinomes hépatocellulaires non résécables, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Un état général conservé (score ECOG 0-1),</i> - <i>Une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B)</i> - <i>Éligibles à un traitement loco-régional ».</i> 	<p>« <i>traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») »</i></p>	<p>« <i>ASA III (modérée) »</i></p>
<p>« <i>Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.</i></p> <p><i>Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) <= 2] ;</i> - <i>absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ;</i> - <i>absence de localisation extra-hépatique progressive ;</i> - <i>réfractaires ou intolérants à la chimiothérapie.</i> <p><i>La progression sous chimiothérapie doit être documentée ».</i></p>	<p>« <i>traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») »</i></p>	<p>« <i>ASA III (modérée) »</i></p>

¹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

1.4.4 Historique du remboursement

Cette demande de renouvellement et de modifications des conditions d'inscription pour SIR-SPHERES a été précédée de quatre demandes d'inscription en 2009, 2010, 2015 et 2018 sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

En 2009, le service attendu de SIR-sphères avait été jugé insuffisant (Avis du 07 juillet 2009²) compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de SIR-sphères dans la stratégie thérapeutique.

En 2010, après avis de la CNEDiMTS (Avis du 21 décembre 2010³), SIR-SPHERES avait été désigné éligible à une prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (forfait innovation) pour permettre la production de données cliniques complémentaires. Pour ce dispositif, la mise en œuvre de ce forfait n'a pas abouti.

Une troisième demande d'inscription en 2015 a conduit la CNEDiMTS à rendre un avis suffisant (Avis du 24 mars 2015⁴) chez « les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

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

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée. »

La prise en charge de SIR-SPHERES dans cette indication par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté du 14/02/2017 (Journal Officiel du 16/02/2017) ⁵.

En 2018, la commission a rendu un avis suffisant (Avis du 6 novembre 2018⁶) chez les patients atteints de « métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

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

² Avis de la Commission du 07/07/2009 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/cepp-2074_sir-spheres.pdf

³ 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

⁴ Avis de la Commission du 15/03/2015 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2023879/fr/sir-spheres

⁵ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034050041> (consulté le 12 avril 2022)

⁶ Avis de la Commission du 06/11/2018 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2896412/fr/sir-spheres

La progression sous chimiothérapie doit être documentée. »

La prise en charge de SIR-SPHERES dans cette indication par l'assurance maladie fait suite à l'arrêt de 01/03/2019 (Journal Officiel du 07/03/2019) ⁷.

1.5 Marquage CE

Dispositif médical implantable actif.

Notification par le BSI (0086), Royaume-Uni.

1.6 Description

SIR-SPHERES se compose de microsphères en résine, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'Yttrium-90. Chaque flacon contient 3 GBq d'Yttrium-90. Habituellement, 1 GBq d'Yttrium-90/Kg de tissu fournit une dose de rayonnement de 50Gy. L'Yttrium-90 est un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans émission gamma primaire. Le parcours maximal du rayonnement de la particule est de 11 mm dans les tissus avec un parcours moyen de 2,5 mm et une demi-vie de 64,1 h. La technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) utilisant SIR-SPHERES fait l'objet de préconisations en vue d'une dosimétrie personnalisée.⁸

Une approche personnalisée utilisant la dosimétrie est recommandée lors de la prescription. Une dose absorbée moyenne de 40 Gy ou moins est considérée comme sûre pour le foie non tumoral. Une cible moyenne minimale absorbée de 100 à 120 Gy est recommandée pour le carcinome hépatocellulaire et le cancer colorectal métastatique du foie.⁹

1.7 Fonctions assurées

SIR-SPHERES est une application de la SIRT, aussi appelée "curiethérapie" ou radioembolisation qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur.

Les microsphères scellées, chargées à l'Yttrium-90, sont implantées dans les tumeurs hépatiques via l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères sont distribuées de façon hétérogène dans le foie en raison de la physiologie du flux artériel hépatique, du rapport tumeur/foie normal, de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur. Une fois implantées, ces microsphères vont se loger

⁷ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038203795> (consulté le 12 avril 2022)

⁸ Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1570–84

⁹ Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1570–84

Les préconisations d'un panel de 43 experts financé par SIRTEX MEDICAL sur la dosimétrie personnalisée de la SIRT utilisant SIR-SPHERES ont été publiées. Quarante-sept préconisations relatives à l'utilisation de SIR-SPHERES ont été établies dont les propositions suivantes. Une équipe multidisciplinaire devrait définir la stratégie de traitement (accord fort). L'imagerie 3D avec scanner et angiographie avec CONE-BEAM-CT, et 99mTc-MAA TEMP/CT (scintigraphie (ou tomographie à émission monophonique) après administration intraveineuse de macroagréats d'albumine humaine marqués au 99mTechnétium est recommandée pour l'évaluation du dépôt extrahépatique/intrahépatique, la définition du champ de traitement et le calcul de l'activité des microsphères de résine 90Y nécessaire (modérée/forte accord). Une approche personnalisée, utilisant la dosimétrie (partition et/ou voxels) est recommandée lors de la prescription (accord fort). Une dose absorbée moyenne de 40 Gy ou moins est considérée comme sûre pour le foie non tumoral (accord fort). Une cible moyenne minimale absorbée de 100 à 120 Gy est recommandée pour le carcinome hépatocellulaire et le cancer colorectal métastatique du foie (accord modéré/fort). L'imagerie post-SIRT pour la vérification du traitement avec 90Y-PET/CT (tomographie à émission de positons/scanner) est recommandé (accord fort). Une dosimétrie post-SIRT est également recommandée (accord fort).

de manière préférentielle dans les artérioles des nodules cancéreux et délivrer un rayonnement local de l'ordre de quelques millimètres afin de détruire ces derniers. A usage thérapeutique, 94% des bêta radiations de l'Yttrium-90 sont délivrées en 11 jours. Le niveau de radiation diminue rapidement avec la distance limitant ainsi l'activité à proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain.

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

1.8 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 69 applicable au 01/04/2022), les actes associés à SIR-SPHERES sont référencés sous le chapitre « Chimiothérapie anticancéreuse intraartérielle hépatique ». A noter que l'indication indiquée dans la CCAM relative à ces actes est : « *carcinome hépatocellulaire* ». L'indication métastases hépatiques du cancer colorectal n'est pas précisée pour ces actes.

Tableau 3 : actes associés

Code	Libellé
EDLL001	Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLL002	Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée*

2. Service attendu (SA)

2.1 Intérêt du produit

2.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

2.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué SIR-SPHERES à plusieurs reprises :

Tableau 4 : rappel des avis précédemment émis par la commission

SIR- SPHERES	Avis de la Commission du 7 juillet 2009
Indications revendiquées	<p>La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées. Ces indications étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome hépatocellulaire, après échec ou en cas de contre-indication à la chimioembolisation. - Métastases hépatiques du cancer colorectal : Chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps, mais qui sont définitivement non résécables ; Chez des patients hyper-résistants. - Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines, chez des patients avec une extension hépatique très importante, un mauvais état général et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 (patients non répondeurs à la chimioembolisation).

Service Attendu	Insuffisant
Données fournies	<p>Cinq essais cliniques menés sur les métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal étaient fournis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 études randomisées multicentriques respectivement chez 74 et 21 patients suivis à 3,5 ans et 36 mois, comparant l'association de SIR-SPHERES à un protocole de chimiothérapie versus la chimiothérapie seule en termes de réponse au traitement. - 3 études non comparatives dont deux prospectives et 1 rétrospective réalisées chez 30, 52 et 208 patients suivis à 18,3 mois, 11 mois et jusqu'au décès respectivement, évaluant la réponse au traitement par SIR-SPHERES soit après échec d'une chimiothérapie par 5-FU soit dans le cas de patients réfractaires à l'Oxaliplatine et/ou l'Irinotécan. L'étude rétrospective n'avait pas été retenue en raison d'une trop faible qualité méthodologique. <p>Les études étaient de faible niveau de preuve : faible effectif de patients inclus et nombreux biais méthodologiques. D'autre part, la majorité des patients inclus n'étaient pas en échappement thérapeutique et les protocoles de chimiothérapie ne correspondaient pas aux standards actuels.</p>

SIR- SPHERES	Avis de la Commission du 21 décembre 2010
Indications revendiquées	La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées, à savoir les métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Néanmoins, la Commission considérait que l'intérêt potentiel de SIR-SPHERES justifiait une prise en charge dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données cliniques suffisantes (article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale).
Service Attendu	Insuffisant
Données fournies	<p>Quatre publications relatives au dispositif SIR-SPHERES avaient été retenues.</p> <p>L'étude de Hendlisz et al, randomisée ouverte, multicentrique, chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases non résécables limitées au foie, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotécan, oxaliplatine). L'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression de la métastase hépatique d'un traitement par SIR-SPHERES en association à une chimiothérapie systémique à base de fluoro-uracile (5-FU) par rapport à la même chimiothérapie seule. Les résultats indiquaient un délai de progression médian dans le foie de 5,5 mois chez les patients traités par SIR-SPHERES en association à une chimiothérapie systémique versus 2,1 mois par rapport à la même chimiothérapie seule (risque relatif = 0,38 ; IC à 95% : [0,20-0,72] ; p = 0,003). Le suivi moyen était de 24,8 mois. Les limites de cette étude étaient les suivantes : l'effectif de patients est faible et les patients inclus n'avaient pas bénéficié des traitements de chimiothérapie de référence (notamment le traitement par bevacizumab). De plus, le protocole ayant autorisé la possibilité de cross over entre les bras de traitement est source de biais potentiels.</p> <p>L'étude de Rühl et al., étude comparative non randomisée de deux cohortes appariées chez 58 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes (≥ 20 %) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, Irinotécan, Oxaliplatine) et agents biologiques. L'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression des patients recevant un traitement par SIR-SPHERES comparés à un groupe contrôle recevant un traitement symptomatique adapté. La durée de suivi n'était pas précisée.</p> <p>L'étude de Cosimelli et al., non comparative prospective, multicentrique, chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (Irinotécan, Oxaliplatine). L'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-SPHERES. La durée médiane de suivi était de 11 mois.</p> <p>Une revue Cochrane de 2009 était également disponible. Elle évalue l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seule ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les auteurs soulignent, d'une part, le manque de preuves concernant cette technique, en termes d'amélioration de la survie et de la qualité de vie, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. D'autre part, il est souligné la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de cette technologie.</p> <p>Bien que certaines études étaient en faveur du traitement par SIR-SPHERES, la Commission a estimé que son intérêt thérapeutique devait être confirmé par des essais contrôlés randomisés bien menés chez les patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique.</p>

Remarque

La Commission avait défini les conditions de prescription et d'utilisation et indiqué les caractéristiques de l'étude à mettre en œuvre dans le cadre d'un forfait innovation qui n'a pas abouti.

SIR- SPHERES		Avis de la Commission du 24 mars 2015
Indications retenues		<p>« Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>La progression sous chimiothérapie doit être documentée. »</p>
Comparateurs retenus		ASA de niveau IV
ASA		Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
Données fournies		<p>La demande s'appuyait sur la base des éléments spécifiques suivants :</p> <p>Une étude comparative rétrospective de cohortes non appariées (Bester et al. 2012). L'objectif était de comparer la survie globale d'un groupe traité par SIR-SPHERES (n=339) par rapport à celle des patients issus de la même cohorte (n=51) ne répondant pas aux critères d'inclusion du traitement par SIR-SPHERES et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care »). Les patients concernés étaient atteints de métastases hépatiques prédominantes non résécables, quelle que soit l'origine du cancer, et étaient réfractaires aux traitements de chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés). Le suivi moyen n'était pas précisé. Une analyse en sous-groupes non prévue au protocole a été réalisée chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal.</p> <p>Cinq études non comparatives rétrospectives, réalisées chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques après échec ou intolérance d'une ou plusieurs lignes de traitements de chimiothérapie (et thérapies ciblées pour l'une des études).</p> <p>Au total, par rapport à la précédente évaluation, 6 nouvelles études cliniques spécifiques, 2 revues systématiques de la littérature et 4 rapports d'évaluation technologique ont été analysés. Les études disponibles sont en faveur du traitement par SIR-SPHERES malgré leurs limites méthodologiques (hétérogénéité en termes de critères d'inclusion, de méthode d'évaluation et de traitements antérieurs, faibles effectifs, résultats exploratoires).</p> <p>La Commission estime qu'en l'absence de toute alternative thérapeutique, SIR-SPHERES a un intérêt dans la prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal chez les patients ayant un état général conservé [score ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) \leq 2], l'absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%), l'absence de localisation extra-hépatique et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues. Un encadrement spécifique est recommandé (notamment une discussion pluridisciplinaire dans des centres autorisés par l'autorité de sûreté nucléaire).</p>
Conditions de renouvellement	de	La Commission a ainsi subordonné dans son avis du 24 mars 2015 le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

SIR- SPHERES		Avis de la commission du 06 novembre 2018
Indications retenues		Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, 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
Comparateurs retenus		Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
ASA		ASA de niveau IV

Données fournies	<p>Nouvelles données spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deux études de supériorité contrôlées randomisées multicentriques SIR-SPHERES versus Sorafénib (études SARAH et SIRveNIB) incluant respectivement 459 et 360 patients, atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou intermédiaire, non résécable. Le suivi médian était de 27,9 mois [21,9–33,6] dans le groupe SIRT et 28,1 mois [20,0-35,3] dans le groupe Sorafénib, pour l'étude SARAH. La durée médiane de suivi pour l'ensemble des patients était de 34,9 semaines [0-263] semaines dans l'étude SIRveNIB. - Trois études, rétrospectives, non comparatives évaluant l'efficacité et la tolérance de SIR-SPHERES, chez 103 à 325 patients atteints d'un CHC non résécable. <p>Nouvelles données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quatre recommandations professionnelles spécifiques du carcinome hépatocellulaire (CHC). - Deux rapports 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 <p>La place de la radioembolisation dans les recommandations n'est pas consensuelle.</p> <p>En termes de données spécifiques, la demande d'extension d'indication dans le CHC repose sur deux études contrôlées randomisées multicentriques comparant l'efficacité et la tolérance de la radio-embolisation intra-hépatique à l'Yttrium-90 au sorafénib, traitement de référence du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, chez des patients avec un CHC non résécable de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B/C), avec ou sans envahissement portal, une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7) et un état général conservé (score ECOG 0-1). Ces études n'ont pas permis de conclure sur l'objectif principal (survie globale). Néanmoins les patients traités par SIR-SPHERES présentaient une meilleure tolérance que ceux traités par sorafénib ; SIR-SPHERES aurait un intérêt potentiel en termes de qualité de vie par rapport à ce traitement. Les autres études spécifiques disponibles, rétrospectives et non comparatives apportent des résultats à caractère exploratoire. Ces études indiquent une médiane de survie globale de 12,8 mois à 14,4 mois et des événements indésirables de même type que ceux relevés dans les études comparatives.</p> <p>Au total, les études fournies ne permettent pas à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé d'évaluer l'intérêt de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées. Toutefois, la Commission estime que les données disponibles rapportent un effet potentiel sur la survie qui permet, au vu du profil de tolérance observé et de la qualité de vie qui en découle, de proposer ce traitement dans des situations pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont limitées, voire absentes.</p> <p>Un encadrement spécifique est recommandé (notamment une discussion pluridisciplinaire dans des centres autorisés par l'autorité de sûreté nucléaire).</p>
Conditions de renouvellement	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats du registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

2.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Carcinomes hépatocellulaires (CHC)

Quatre actualisations de recommandations professionnelles et un rapport d'évaluation technologique ont été analysées depuis la dernière évaluation.

Recommandations professionnelles

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)¹⁰, 2021

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) <http://www.tncd.org/> (consulté le 12 avril 2022)

Cette actualisation des recommandations TNCD en 2021 spécifiques du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) indique que la place de la radio-embolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas formellement définie.

A la suite des résultats négatifs précédemment évalués à savoir l'essai SARAH et l'essai SIRveNIB (cf. données spécifiques à SIR-SPHERES), ainsi que de l'essai SORAMIC, de nouvelles analyses rétrospectives de l'essai SARAH avec un seuil de 100Gy ont été réalisées avec pour but de mieux sélectionner les patients candidats à ce type de traitement et d'optimiser la dose de radioactivité administrée à la tumeur en réalisant une dosimétrie personnalisée et non standardisée (Hermann AL et al 2020).¹¹

Le TNCD place la SIRT comme une option palliative dans le traitement des CHC non curables présentant une cirrhose Child-Pugh A en cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec de la chimioembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS ≤ 2) :

- Traitement de première ligne en cas de non-indication ou d'échec à la TACE

La référence de traitement de première ligne est Atézolizumab et Bévacicumab toutes les 3 semaines (grade A).

Si contre-indication à l'association Atézolizumab-Bévacicumab, alors la recommandation est Sorafénib (niveau de recommandation : grade A) ou Lenvatinib (niveau de recommandation : grade A).

Enfin en option, la radioembolisation (SIRT) en cas de CHC avec invasion vasculaire macroscopique portale sans atteinte tronculaire (< VP4) chez les patients OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée et en l'absence de localisation extra-hépatique (grade C).

- En traitement de deuxième ligne

La référence de traitement est le traitement systémique.¹²

Enfin en option, la radioembolisation (SIRT) chez des patients en échec du Sorafénib, OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée en l'absence d'évolution extra-hépatique (grade C).

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), 2022¹³

L'actualisation de ces recommandations considère que :

Chez les patients BCLC-0, lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimio-embolisation trans-artérielle (TACE) ne sont possibles, alors la SIRT peut être proposée chez des patients ayant un nodule unique de taille inférieure ou égale à 8 cm (d'après l'étude LEGACY relative à THERASPHERE de Salem et al 2021)¹⁴. Si le patient n'est pas candidat à un traitement loco-régional, un traitement systémique doit être considéré.

¹¹ Hermann AL, Dieudonne A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, Garin E, Castera L, Lebtahi R, Vilgrain V; SARAH Trial Group. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):673-684

¹² Les données dont on dispose en seconde ligne reposent sur les études post-Sorafénib. Aucune donnée n'est disponible en seconde ligne après utilisation de l'association Atézolizumab-Bévacicumab.

¹³ Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, Kelley R, Galle P, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal A, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J, BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update *Journal of Hepatology* (2022)

¹⁴ Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable hepatocellular carcinoma: the LEGACY study. *Hepatology* 2021;Nov;74:2342– 2352. <https://doi.org/10.1002/hep.31819>.

Chez les patients BCLC A, la SIRT peut être utilisée pour réaliser une lobectomie afin d'augmenter le volume de foie restant chez certains patients. La SIRT (ainsi que l'ablation et la TACE) peut être considérée afin de limiter la progression tumorale chez des patients sur liste d'attente de transplantation hépatique si le temps d'attente prévu est supérieur à 6 mois. La SIRT peut également être proposée chez des patients ayant un nodule unique de taille inférieure ou égale à 8 cm lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimio-embolisation trans-artérielle (TACE) ne sont possibles. Si la SIRT n'est pas réalisable, une thérapie systémique doit être envisagée.

Chez les patients BCLC B, le traitement de référence est la TACE. Le traitement systémique est l'option recommandée pour les patients ne pouvant pas bénéficier de la TACE pour quelque raison que ce soit. Si les patients ne peuvent pas non plus recevoir de traitement systémique, alors les essais cliniques doivent être considérés.

Chez les patients BCLC C, les essais prospectifs de phase III chez les patients présentant une atteinte uniquement hépatique comparant la SIRT avec le Sorafenib (SARAH, et SIRveNIB) ou en combinant avec SIRT + Sorafenib vs Sorafenib seul (SORAMIC) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la SIRT et n'ont pas été conçus pour prouver la non-infériorité. Par conséquent, des recommandations fondées sur des preuves ne peuvent pas être faites jusqu'à ce que des essais positifs soient disponibles.

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2021¹⁵

L'ESMO a publié en 2021 une actualisation de ses recommandations de 2018.

La SIRT n'est pas recommandée en première ligne des traitements des CHC de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B ou C). Elle peut être envisagée comme option dans des circonstances exceptionnelles chez les patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée chez qui ni la chimioembolisation transartérielle (TACE) ni un traitement systémique ne sont possibles [III, C].

Chez les patients BCLC B (tumeurs multinodulaires avec une fonction hépatique préservée et un score ECOG de 0), le traitement de référence est la TACE. Les traitements alternatifs sont : la transplantation [III, A], la résection, la thérapie systémique si les thérapies locales ne sont pas envisageables, et la SIRT (patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée lorsqu'un traitement systémique n'est pas réalisable).

Chez les patients BCLC C (invasion portale, dissémination extra-hépatique, fonction hépatique préservée, score ECOG 0-2), le traitement de référence est la thérapie systémique (en première ligne : Atezolizumab plus Bevacizumab / Option : Sorafenib ou Lenvatinib ; en seconde ligne après Sorafenib : Cabozantinib, ou Regorafenib, ou Ramucirumab [I, A] / Option après Atezolizumab plus Bevacizumab ou Lenvatinib : Sorafenib, Lenvatinib, Cabozantinib, Regorafenib, Ramucirumab [V, C]). La SIRT est envisageable chez des patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée chez un traitement systémique n'est pas réalisable.

¹⁵ ESMO. 2021. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations> (consulté le 12 avril 2022)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021¹⁶

Les ECR (SARAH et SIRveNIB) ont montré que la SIRT n'est pas supérieure au Sorafénib pour le traitement du CHC avancé. La SIRT peut être proposée chez certains patients avec CHC avancé, spécifiquement les patients avec une thrombose segmentaire ou lobaire de la veine porte, plutôt qu'une thrombose totale. Des ECR sont nécessaires pour déterminer les risques et avantages relatifs de la SIRT chez les patients atteints d'une maladie hépatique limitée présentant un CHC non résécable et ayant un impact à long terme sur la fonction hépatique.

Rapport d'évaluation technologique

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021¹⁷

La SIRT avec SIR-SPHERES est recommandée comme option chez les patients atteints de CHC non résécable avancé avec un score Child-Pugh A inéligibles aux traitements trans-artériels conventionnels.

Les auteurs précisent, concernant les deux ECR spécifiques à SIR-SPHERES (SARAH et SIRveNIB), que les patients inclus dans l'essai SARAH avaient un plus mauvais pronostic que les patients en pratique courante en Angleterre ; et que les résultats de l'essai SIRveNIB sont difficilement extrapolables aux patients en pratique courante en Angleterre (l'essai étant réalisé en Asie où l'étiologie principale est l'hépatite B et C alors qu'en Angleterre, l'étiologie majoritaire est plutôt d'origine alcoolique ou d'une stéatose non alcoolique).

Tableau 5 : Synthèses des recommandations professionnelles et évaluation technologique concernant le CHC

Organismes	Conclusions
TNCD 2021	Option palliative dans le traitement des CHC non curables présentant une cirrhose Child-Pugh A en cas de non-indication ou d'échec de la chimioembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS ≤ 2)
ESMO 2021	Option dans des circonstances exceptionnelles chez les patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée chez qui ni chimioembolisation transartérielle (TACE) ni traitement systémique ne sont possibles. Chez les patients BCLC B, le traitement de référence est la TACE. Les traitements alternatifs sont : la transplantation, la résection, la thérapie systémique et la SIRT (patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée lorsqu'un traitement systémique n'est pas réalisable). Chez les patients BCLC C, le traitement de référence est la thérapie systémique. La SIRT est envisageable chez patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée chez un traitement systémique n'est pas réalisable.
BCLC 2022	Chez les patients BCLC C, les essais prospectifs de phase III chez les patients présentant une atteinte uniquement hépatique comparant la SIRT avec le Sorafenib (SARAH, et SIRveNIB) ou en le combinant avec Sorafenib vs Sorafenib seul (SORAMIC) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la SIRT et n'ont pas été conçus pour prouver la non-infériorité.
NCCN 2021	Option chez certains patients avec CHC avancé, spécifiquement les patients avec une thrombose segmentaire ou lobaire de la veine porte, plutôt qu'une thrombose totale.

16 NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers (hepatocellular carcinoma). Juin 2021. [internet] <https://www.nccn.org/> (consulté le 12 avril 2022) - Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, Bachini M, Borad M, Brown D, Burgoyne A, Chahal P, Chang DT, Cloyd J, Covey AM, Glazer ES, Goyal L, Hawkins WG, Iyer R, Jacob R, Kelley RK, Kim R, Levine M, Palta M, Park JO, Raman S, Reddy S, Sahai V, Scheffer T, Singh G, Stein S, Vauthey JN, Venook AP, Yopp A, McMillian NR, Hochstetler C, Darlow SD. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 May 1;19(5):541-565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022. PMID: 34030131.

17 NICE Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA688], 31 March 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688> (consulté le 12 avril 2022)

Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR)

Trois actualisations de recommandations professionnelles, un consensus d'experts et un rapport d'évaluation technologique ont été analysés depuis l'évaluation précédente.

Recommandations professionnelles

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) / Phelip JM et al., 2021¹⁸

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

Elles précisent par ailleurs que ce traitement ne doit être envisagé que si le patient présente ≤ 5 lésions extra-hépatiques n'engageant pas le pronostic vital (ie. maladie hépatique prédominante) 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 (SIRT) 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 résecables et résistantes à la chimiothérapie
- l'essai FOXFIRE GLOBAL Sharma et al. (2017) qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la radioembolisation (SIRT) en première ligne chez des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes non résecables. Il n'y a pas eu de différence significative concernant la survie globale, ni concernant la survie sans progression.

SIR-SPHERES peut également être utilisé dans le cas de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes et fonction hépatique conservée si progression sous Fluoropyrimidines, Irinotécan, Oxaliplatine, Bévacicumab et Cétuximab ou Panitumumab (grade B) (au même titre que Régorafénib en monothérapie (grade A) ou Trifluridine/Tipiracil (grade A)).

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016¹⁹

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

¹⁸ Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Christou N, Chevallier P, Dohan A, Rousseau B, Bouché O. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR). Dig Liver Dis. 2019 Oct;51(10):1357-1363. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.035.

¹⁹ 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

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022²⁰

Le traitement par cathéter dirigé par voie artérielle, en particulier la radiothérapie interne sélective utilisant des microsphères d'Yttrium-90, est une option pour un groupe très spécifique de patients présentant une maladie résistante/réfractaire à la chimiothérapie, avec des métastases hépatiques prédominantes.

Les recommandations publiées dans d'autres langues que le français et l'anglais n'ont pas été retenues^{21,22}, ainsi que la publication de Aranda et al. (2017)²³, la méthodologie d'élaboration des recommandations n'étant pas détaillée et trois des auteurs ayant des liens d'intérêt avec SIRTEX MEDICAL.

Consensus d'experts

Spanish Society of Medical Oncology / Spanish Association of Surgeons / Spanish Society of Radiation Oncology / Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology / Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020²⁴

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif et est le traitement de référence en cas de métastases hépatiques résécables chez un patient qui y est éligible.

La chimiothérapie systémique est le traitement de référence pour les patients atteints d'une maladie non résécable. Les traitements ablatifs (radiofréquence, micro-ondes, cryoablation, et radiothérapie stéréotaxique) sont des alternatives pour les patients dont les métastases sont inopérables en raison de mauvaises conditions cliniques ou de comorbidités. La SIRT, la TACE et les traitements ablatifs peuvent jouer un rôle en milieu palliatif pour les patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale.

Concernant la SIRT, l'indication standard de la SIRT est le traitement palliatif des patients atteints de métastases hépatiques d'origine colo-rectale non résécables, multifocales, localisée sur le foie uniquement ou à dominante hépatique.

La SIRT peut également être une alternative à l'embolisation trans-hépatique percutanée de la veine porte chez les patients qui ne sont pas des candidats à la résection car le foie restant serait insuffisant, en minimisant le risque de progression tumorale dans le lobe traité, chez des patients sélectionnés.

La SIRT peut être utilisée pour le traitement de patients avec MHCCR non résécables en troisième ligne de traitement dans un contexte palliatif.

²⁰ National Comprehensive cancer network. 25 février 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (consulté le 12 avril 2022)

²¹ S3 Leitlinienprogramm Onkologie. Kolorektales Karzinom Version 2.1 [Internet]. 2019 [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (consulté le 12 avril 2022)

²² arrio A del, Carmona-Alferez R, Sarría-Santamera A, Fernandez-Ramos A. Efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y Meta-análisis. oct 2016 [cité 1 juin 2021]; Disponible sur: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/5480> (consulté le 12 avril 2022)

²³ Aranda E, Aparicio J, Bilbao JI, García-Alfonso P, Maurel J, Rodríguez J, et al. Recommendations for SIR-Spheres Y-90 resin microspheres in chemotherapy-refractory/intolerant colorectal liver metastases. Future Oncol Lond Engl. oct 2017;13(23):2065-82.

²⁴ Vera R., González-Flores E., Rubio C et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM Clinical and Translational Oncology (2020) 22:647–662

Rapport d'évaluation technologique

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020²⁵

Les preuves de l'innocuité de la SIRT pour les métastases colorectales non résécables dans le foie montrent qu'il peut y avoir des complications graves, mais elles sont bien connues et peu fréquentes.

Chez les personnes qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou qui ont des métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie, il existe des preuves d'efficacité, mais elles sont limitées, en particulier pour des critères de jugement importants tels que la qualité de vie. Par conséquent, chez ces personnes, cette procédure ne doit être utilisée qu'avec des dispositions particulières.

Chez les personnes qui peuvent recevoir une chimiothérapie, les preuves sur la survie globale et la qualité de vie sont de qualité insuffisante. Par conséquent, chez ces personnes, cette procédure ne doit être utilisée que dans le cadre de la recherche.

La SIRT est recommandée avec des dispositions spéciales pour les patients avec des MHCCR non résécables réfractaires à la chimiothérapie ou intolérants à la chimiothérapie. La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans le cancer hépatobiliaire pouvant proposer la totalité des alternatives thérapeutiques disponibles. Cette procédure ne doit être effectuée que par des cliniciens ayant une formation spécifique en SIRT, y compris des techniques pour minimiser le risque de dommages aux tissus environnants.

La revue systématique avec méta-analyse de Walter et al. (2020)²⁶ n'a pas été retenue car, concernant SIR-SPHERES, elle n'inclut que les trois seules études publiées comparatives précédemment évaluées dans les avis du 21 décembre 2010 et du 24 mars 2015 : l'étude de Hendlitz et al.²⁷, l'étude de Seidensticker et al. (ou encore appelée Rühl et al.)^{28 29}, et l'étude de Bester et al.³⁰ ; et ses résultats ne sont pas en mesure de modifier les conclusions des précédents avis de la Commission.

Tableau 6 : Synthèses des recommandations professionnelles, consensus d'experts et évaluation technologique concernant le MHCCR

Organismes	Conclusions
TNCD 2021	En situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique et de fonction hépatique conservée
ESMO 2016	Chez les patients avec la maladie limitée au foie et résistants aux traitements disponibles par chimiothérapie

²⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for unresectable colorectal metastases in the liver Interventional procedures guidance Published: 4 March 2020 www.nice.org.uk/guidance/ipg672 (consulté le 12 avril 2022)

²⁶ Walter T, Hawkins NS, Pollock RF, Colaone F, Shergill S, Ross PJ. Systematic review and network metaanalyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Oct;146(10):2575–87.

²⁷ Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannootte J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(23):3687-94.

²⁸ Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(5):1066-73.

²⁹ Rühl R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres as a salvage treatment for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases: a matched-pair analysis. Rapport d'étude.

³⁰ Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23 :96-105.

NCCN 2022	Option pour un groupe très spécifique des patients présentant une maladie résistante/réfractaire à la chimiothérapie, avec des métastases hépatiques prédominantes.
Vera et al. 2020	Traitement palliatif les patients atteints de métastases hépatiques d'origine colo-rectale non résécable multifocales, localisée sur le foie uniquement ou à dominante hépatique. Alternative à l'embolisation trans-hépatique percutanée de la veine porte chez les patients qui ne sont pas des candidats à la résection car le foie restant serait insuffisant, en minimisant le risque de progression tumorale dans le lobe traité, chez des patients sélectionnés.
NICE 2020	Chez les personnes qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou qui ont des métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie.

Etude multicentrique prospective non spécifique

La publication de White et al. (2019)³¹, porte sur une étude observationnelle, multicentrique (10 centres) (registre SIRT) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par radioembolisation (SIRT) (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. Elle a inclus 13,3% de patients traités par THERASPHERE et les résultats ne sont pas différenciés par produit.

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 (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 des événements indésirables rapportés.

2.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

Concernant les deux indications :

- le rapport intermédiaire d'une étude multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert (étude post-inscription en France),
- une étude européenne multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert,
- une étude américaine multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert.

Concernant spécifiquement le carcinome hépatocellulaire :

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

- une étude rétrospective multicentrique européenne à recrutement consécutif,
- les analyses en sous-groupe a posteriori de l'essai SARAH précédemment évalué.

Concernant spécifiquement les métastases hépatiques du cancer colorectal :

- deux études rétrospectives multicentriques à recrutement consécutif.

Nouvelles données spécifiques toutes indications

Rapport intermédiaire de l'étude CIRT-FR française multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert (étude post-inscription)

L'étude prospective CIRT-FR (NCT03256994) a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription et est une adaptation de l'étude CIRT (NCT02305459) européenne.

Une publication des résultats intermédiaires sur les 200 premiers patients est disponible, ainsi qu'un rapport intermédiaire daté du 4 Août 2021 (avec protocole final daté de décembre 2019). Les résultats de cette analyse intermédiaires sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

L'objectif principal était d'observer les conditions d'utilisation de SIR-SPHERES en vie réelle. Le suivi prévu était de deux ans.

Les critères de sélection étaient tous les patients majeurs atteints de tumeur primitive ou de métastases hépatiques traités par SIR-SPHERES, ayant signé un consentement éclairé à l'utilisation de leurs données personnelles.

Le critère principal était le classement de l'intention du traitement par SIRT suivant 6 catégories : en première ligne (avec ou sans thérapie systémique) / en seconde ligne ou en ligne ultérieure (avec ou sans thérapie systémique après une première ligne de thérapie systémique) / après des antécédents de traitement loco-régional ou chirurgical / en addition à une thérapie systémique (quelle que soit la ligne) ou à un autre traitement inclus dans une stratégie multimodale à visée curative (résection, ablation ou transplantation) / chez des patients intolérants à la chimiothérapie ou inéligibles à un traitement systémique / ou autre intention.

Les critères secondaires étaient : l'identification des événements indésirables et complications, les analyses de laboratoire, la survie globale (OS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et le décès (toutes causes confondues), la survie sans progression (PFS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra- ou extra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues) évalués par l'investigateur, la survie sans progression intra-hépatique (LPFS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues) évalués par l'investigateur, la qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30, la description des procédures post-SIRT (chirurgicales, ablatives, vasculaires).

Les analyses ont été réalisées en sous-groupe par indication thérapeutique : CHC, MHCCR (et cholangiocarcinome intra-hépatique – qui ne sera pas présentés ici).

La population en intention de traiter (ITT) comprend tous les patients inclus, qu'ils aient reçu la SIRT ou pas. La population ITT modifiée (mITT) comprend tous les patients ITT qui ont effectivement été traités avec SIR-SPHERES. Les patients pour lesquels un traitement par SIR-SPHERES a été envisagé mais pour lesquels il a finalement été décidé qu'ils ne seraient pas traités ne seront pas inclus dans l'analyse. La population mITT est la population utilisée pour l'analyse des critères d'évaluation primaire, secondaires et pour la déclaration d'événements indésirables.

Tous les centres utilisateurs de SIR-SPHERES ont été invités à participer à l'étude, soit 31 centres dont 26 ont accepté. Un nombre restreint de 14 centres ont inclus des patients au moment de cette

analyse intermédiaire avec un taux moyen d'inclusion de $0,7 \pm 1,2$ patients par centre par mois (Min; Max: 0; 5 patients). Un total de 332 patients ont été inclus (population en intention de traiter ou ITT). Cinq patients n'ont pas reçu de traitement par SIRT après leur inclusion et ont été exclus des analyses réalisées en mITT, avec une taille d'échantillon finale de 327 patients, comprenant les sous-groupes suivants : CHC : 192 patients ; MHCCR : 58 patients ; Cholangiocarcinome intra-hépatique (ICC) : 55 patients (non présentés). Cinquante-cinq (55) patients ont donc été traités et inclus pour le traitement du cholangiocarcinome intra-hépatique en l'absence de remboursement pour cette indication.

La durée de suivi de ces patients après leur traitement par SIR-SPHERES était en moyenne de 355 jours \pm 241 jours (médiane, Q1-Q3 : 295 jours, 170-535 jours) soit environ 11 mois (suivi planifié de 24 mois).

La durée moyenne entre les procédures d'évaluation et le traitement par SIR-SPHERES (avant le suivi) était de $12,0 \pm 21,7$ jours.

D'après le demandeur, l'étude post-inscription aurait inclus environ 84,5% des patients traités par SIR-SPHERES en France.

Concernant les caractéristiques à l'inclusion (tableaux ci-dessous) des patients présentant un cancer hépatocellulaire non résécables³² :

- 61 % des patients ne présentaient pas d'occlusion du tronc porte ;
- 92% des patients présentaient un score ECOG 0-1 ;
- 85% des patients étaient compris dans les catégories Child-Pugh A et B ;
- 78,8% des patients atteints de CHC ont bénéficié de traitement antérieur à la SIRT, principalement chimioembolisation transartérielle conventionnelle (TACE : 43,2 %) ; et 9,4% avaient reçu un traitement systémique avant SIR-SPHERES.

Tableau 7 : Caractéristiques à l'inclusion des patients ayant un CHC

Caractéristiques à l'inclusion des patients ayant un CHC N=192	CIRT-FR
Patients inclus (avec CHC)	192
Child-Pugh A ; B	78% ; 18% *
BCLC B ; C	44% ; 46% *
ECOG 0 ; 1	45% ; 47%
Atteinte tumorale bi-lobaire	25%
Thrombose porte	39%
Métastases extra-hépatiques	18%
Antécédents	
Transplantation hépatique	3 (1,7%)
Résection chirurgicale	17 (8,9%)
Ablation tumorale percutanée	30 (15,6%)
TACE	83 (43,2%)
Thérapie systémique	18 (9,4%)

³² Le stade BCL C n'a pas été renseigné à priori, il a été premièrement calculé à partir des informations disponibles et dans un second temps évalué a posteriori par les investigateurs. Les résultats sont variables en fonction de la méthode adoptée et leur interprétation est délicate.

* calculé sur les patients sans données manquantes

Concernant les caractéristiques à l'inclusion (tableau ci-dessous) des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colorectal, 96,6% des patients avaient un antécédent de chimiothérapie, et 88% des patients avaient reçu au moins deux lignes antérieures. 38% des patients présentaient des métastases extra-hépatiques.

Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion des patients ayant des métastases hépatiques d'un cancer colo-rectal

Registre	CIRT-FR
Patients inclus (avec MHCCR)	58
ECOG 0 ; 1 ; 2	38% ; 43% ; 7%
Tumeur primaire in situ	24%
Atteinte hépatique bi-lobaire	62%
Envahissement tumoral >25%	26%
Envahissement tumoral médian	11%
Métastases extra-hépatiques	38%
Antécédents	
Transplantation hépatique	0 (0%)
Résection chirurgicale	15 (25,9%)
Ablation tumorale percutanée	10 (17,2%)
Chimio-embolisation transartérielle	1 (1,7%)
Chimiothérapie intra-artérielle hépatique	5 (8,6%)
Embolisation de la veine porte	7 (12,1%)
Antécédents de chimiothérapie	56 (96,6%)
Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures Moyenne ± écart-type	2,8 ± 1,3
≥2 lignes de chimiothérapie. antérieures	88%

Concernant le critère de jugement principal,

40,1% des patients ayant un CHC (n = 77/192) ont reçu SIR-SPHERES comme traitement de première ligne. Le nombre moyen d'infusions au cours d'un même traitement était de 1,3. Il y a eu 3 échecs de l'administration complète du traitement sur 237 procédures. La durée de séjour à l'hôpital était majoritairement de 2 nuits (48 à 72 heures) (52,3%).

48,3% des patients MHCCR ont été traités par SIR-SPHERES en seconde ligne ou ultérieur.

Aucun résultat clinique n'est présenté en fonction de ces catégories d'intention de traitement par SIRT.

Tableau 9 : Critère de résultat principal – Intention du traitement par SIRT

Critère de résultat principal – Intention du traitement par SIRT	n=192/332 (57,83%)	n=58/332 (17,47%)
A) Traitement par SIRT en première ligne	77 (40,1%)	0
B) Traitement par SIRT en seconde ligne ou ultérieur après une première ligne de thérapie systémique	8 (4,2%)	28 (48,3%)
C) Traitement par SIRT après des antécédents de traitement loco-régional ou chirurgical	91 (47,4%)	1 (1,7%)
D) Addition de la SIRT à une stratégie multimodale à visée curative	7 (3,6%)	16 (27,6%)
E) Traitement par SIRT chez des patients intolérants ou inéligibles à un traitement systémique	3 (1,6%)	0
F) Autre intention	6 (3,1%)	13 (22,4%)

Concernant les critères secondaires pour les patients atteints de CHC, au cours du suivi, 89/192 patients (46,4%) sont décédés et 6% des patients de la population mITT ont été perdus de vue. Les autres patients étaient suivis au moment de l'analyse intermédiaire. La durée médiane de survie globale pour les patients atteints de CHC était de 19,0 mois [IC 95% : 14,9-22,8 mois] (tableau ci-dessous).

La survie sans progression (PFS) médiane était de 7,2 mois [IC 95% : 6,3-8,6 mois].

La survie sans progression intra-hépatique (LPFS) médiane était de 7,9 mois [IC 95% : 6,5-9,4 mois].

La réponse tumorale était évaluée par les investigateurs : des données de réponse tumorale étaient disponibles pour 162 patients (84,4%). Parmi tous les patients, 78 avaient une réponse tumorale objective soit 40,6%, dont 20 patients (10,4%) avec une réponse tumorale complète.

19 patients (9,9%) ont reçu un traitement ultérieur à visée curative (résection chirurgicale R0 [n=1], transplantation hépatique [n=8] ou ablation tumorale percutanée [n=10]).

Tableau 10 : CIRT-FR critères secondaires chez les patients CHC

Tous les patients atteints de CHC N = 192	en mois
OS médiane [IC95%]	19,0 [14,9-22,8]
PFS médiane [IC95%]	7,2 [6,3-8,6]
LPFS médiane [IC95%]	7,9 [6,5-9,4]
Taux de réponse objectif	41%
Traitements à visée curative post SIRT	10%
Événement indésirable grade 3+	19%

Les données de qualité de vie du registre CIRT-FR présentées dans le tableau ci-dessous ne montrent pas de différence concernant la qualité de vie après le traitement avec SIR-SPHERES. Au total, 85 patients (/192) ont répondu au questionnaire à l'inclusion et à la visite à 3 mois ; et 75 patients ont répondu au questionnaire à l'inclusion et à la dernière visite avant progression.

Tableau 11 : CIRT-FR : qualité de vie chez les patients CHC

EORTC QLQ-C30 : Score Global Health Status	N	Score à l'inclusion	Différence à 3 mois	Écart type	p
Différence entre inclusion et visite à 3 mois	85	39,0	-2,9	25,2	0,183

Différence entre inclusion et dernière visite avant progression	75	39,2	-1,6	25,0	0,591
--	----	------	------	------	-------

Concernant les critères secondaires, dans le sous-groupe de patients MHCCR, au cours du suivi, 38/58 patients (65,5%) sont décédés et 6% des patients de la population mITT ont été perdus de vue. Les autres patients étaient suivis au moment de l'analyse intermédiaire. La durée médiane de survie globale pour les patients atteints de MHCCR était de 10,6 mois [IC 95% : 7,9-12,1 mois]. La survie globale n'est pas disponible pour les 10 patients qui répondaient aux indications LPP de SIR-SPHERES.

La réponse tumorale était évaluée par les investigateurs : des données de réponse tumorale étaient disponibles pour 49 patients (84,5%). Parmi tous les patients, 14 avaient une réponse tumorale objective soit 24,1%, dont 4 patients (6,9%) avec une réponse tumorale complète. Deux (2) patients (3,4%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale de leurs métastases hépatiques. Une résection de type R0 a été obtenue chez un patient. Ces deux patients présentaient une réponse partielle au traitement par SIR-SPHERES et leur suivi se poursuivait à la date de l'analyse intermédiaire.

La survie sans progression (PFS) était définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra- ou extra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues) : la PFS médiane était de 3,1 mois [IC 95% : 2,3-3,7 mois].

La survie sans progression intra-hépatique (LPFS) était définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues). La LPFS médiane était de 3,9 mois [IC 95% : 3,0-5,2 mois].

Tableau 12 : critères secondaires chez les patients MHCCR

CIRT-FR MHCCR (n=58)	
Durée de suivi moyenne, mois	11,7 mois
OS médiane, mois [IC95%]	10,6 mois [7,9-12,1]
PFS médiane, mois [IC95%]	3,1 mois [2,3-3,7]
Taux de réponse objectif	24%
Événement indésirable grade 3+	1%

Un total de 38 patients (66%) atteints de MHCCR ont rempli leur questionnaire de qualité de vie (calculé à partir de la question relative au score Global Health Status), 25 patients à l'inclusion et à la visite à 3 mois et 20 patients à l'inclusion et à la dernière visite avant progression.

La qualité de vie des patients n'était pas différente après le traitement par SIR-SPHERES, à 3 mois, et la dernière visite pré-progression.

Tableau 13 : CIRT-FR : Données de qualité de vie chez les patients MHCCR

EORTC QLQ-C30 Score Global Health Status	N	Score à l'inclusion	Différence à 3 mois	Écart type	p-value
différence entre inclusion et visite à 3 mois	25	37.3	5.3	19.2	0.162
différence entre inclusion et dernière visite avant progression	20	37.5	6.7	18.8	0.129

Étude européenne CIRT Helmberger T, 2021.³³

Cette étude européenne CIRT est multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert (NCT02305459), précurseur de l'étude post-inscription CIRT-FR avec mêmes critères de jugement.

Entre août 2014 et avril 2017, les 63 centres utilisateurs de SIR-SPHERES de 8 pays européens (incluant la France) ont été invités à participer à l'étude, dont 29 ont finalement inclus 1 050 patients consécutivement. Vingt-trois patients ont été exclus des analyses. Un total de 1 027 patients a été analysé dont 422 patients atteints de CHC, 237 patients atteints de MHCCR et 368 patients avec d'autres indications. 91% des patients n'était pas des patients français. Aucun patient n'a participé à ces deux registres à la fois : seul un centre français a participé aux 2 registres avec une période de recoupement de 4 mois, mais aucun patient inclus dans CIRT-FR n'a été signalé comme participant également au registre européen CIRT.

Les critères d'évaluation étaient identiques à ceux de l'étude CIRT-FR.

La durée de suivi est non décrite (initialement prévue sur 2 ans).

Concernant le critère principal,

Dans les cohortes de cancers primitifs du foie, le temps median entre le diagnostic et le traitement par SIRT était de 188 jours (IQR 71–590) pour le CHC et 201 (IQR 65–468) pour ICC. 60,0 % des patients ont été traités par SIRT avec des intentions palliatives (non curatives, par exemple pour prolonger l'absence ou le soulagement des symptômes liés au cancer), la réduction de la taille tumorale était prévue dans 29,9 % des cas. Dans la cohorte CHC, les traitements systémiques antérieurs avaient été administrés à 10,7% des patients, et 44,8% un traitement locorégional antérieur tels que la TACE (23,0 %) ou la chirurgie (17,1%).

Dans la cohorte MHCCR, le temps median entre le diagnostic et le traitement par SIRT était de 438 [230-785] jours. L'intention de traitement par SIRT était palliative dans 74,3% (116) des patients et la réduction de la taille tumorale était prévue dans 17,3 %. 95,4 % des patients ont reçu un traitement systémique, et 36,3 % reçu un traitement locorégional avant la SIRT. 13,2 % des patients ont reçu des traitements systémiques en concomitance.

Concernant les critères secondaires,

Parmi l'ensemble des patients inclus dans le registre (n = 1 027), 495 patients (48,2%) sont décédés durant la période de suivi et 349 (33,9%) ont été perdus de vue. Par ailleurs, 26 patients (2,5%) avaient une durée de suivi inférieure à 2 ans sans raison correspondante et 157 patients (15,3%) ont complété la période de suivi de 2 ans.

Dans la cohorte des patients atteints de CHC, 244 décès ont été observés (57,8%). La durée médiane de survie globale était de 16,5 mois [IC 95% : 14,2-19,3 mois].

Dans la cohorte des patients atteints de MHCCR, 175 décès ont été observés (73,8%). La durée médiane de survie globale était de 9,8 mois [IC 95% : 8,3-12,9 mois].

Etude américaine RESiN (ClinicalTrials.gov NCT02685631)

Cette étude multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert, chez des patients atteints de tumeurs hépatiques non résécables traités par SIR-SPHERES a fait l'objet de plusieurs publications, la première est relative à l'incidence de la toxicité à 6 mois après SIRT (Brown D et al. (2021)³⁴), la

³³ Helmberger T, Golfieri R, Pech M, Pfammatter T, Arnold D, Cianni R, et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Jan;44(1):21–35.

³⁴ Brown D et al. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr;12(2):639–57.

seconde concerne une analyse en sous-groupe pour les patients ayant un CHC (Frantz et al, (2021)³⁵), une troisième concerne les patients ayant des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines³⁶. Concernant les MHCCR, le fabricant a fourni un rapport intermédiaire non publié daté du 4 août 2021. Le critère principal n'était pas défini dans le protocole.³⁷

Concernant l'analyse du sous-groupe de patients atteints de CHC (Frantz et al.), 448 patients ont été inclus consécutivement dans le registre entre 2015 et 2019 au moment de l'analyse intermédiaire.

La durée de suivi moyenne était de 29,6 mois. Durant la période de suivi de cette analyse intermédiaire pour les patients atteints de CHC, 157 patients ont eu une progression de la maladie, dont 117 dans la portion de foie traitée. 165 patients (36,8%) sont décédés (dont 80 par suite d'une progression de la maladie et 22 d'une décompensation hépatique). Deux patients sont décédés dans les 30 jours d'une défaillance hépatique attribuable au traitement.

Concernant l'analyse du sous-groupe de patients atteints de MHCCR (rapport intermédiaire non publié daté du 4 août 2021), 441 patients atteints de MHCCR ont été inclus consécutivement dans le registre au moment de l'analyse intermédiaire. Ces patients représentaient 30,9% des 1 426 patients inclus dans le registre RESiN au moment de cette analyse. La durée de suivi moyenne était de 11,2 mois \pm 9,1 mois. Au cours de la période de suivi, 221 patients (50,1%) sont décédés. La durée médiane de survie globale était de 15,1 mois (13,3-18,0). 87 patients avaient une réponse tumorale objective soit 19,7%, dont 9 patients (2,0%) avec une réponse tumorale complète. En excluant les 182 patients sans données évaluable, le taux de réponse objectif était de 33,6% [IC 95% : 27,9%-39,7%] et le taux de contrôle de la maladie était de 75,7% [IC 95% : 70,0%-80,8%]. Dix patients (2,3%) ont ainsi pu bénéficier d'une résection chirurgicale de leurs métastases hépatiques et 18 patients (4,0%) d'une ablation tumorale percutanée. La survie sans progression n'était pas décrite. La survie sans progression intra-hépatique (LPFS) était définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intrahépatique ou le décès (toutes causes confondues). La LPFS médiane était de 6,0 mois [IC 95% : 5,5-7,3 mois].

Etudes menées uniquement dans l'indication relative au CHC

Etude Cappelli et al. (2019)³⁸

Étude rétrospective multicentrique européenne à recrutement consécutif dont l'objectif était d'évaluer le traitement de patients atteints de CHC au stade BCLC B2 par SIR-SPHERES. 147 patients évalués, dont 126 patients inclus dans l'analyse au stade BCLC B2. La durée du suivi n'est pas précisée.

La médiane de survie globale était de 18,4 mois [15,5-21,4], la PFS médiane de 6,2 [4,0-8,4]. Il y a eu 19,8% de traitements à visée curative post-SIRT.

³⁵ Frantz S, Matsuoka L, Vaheesan K, Petroziello M, Golzarian J, Wang E, et al. Multi-Center Evaluation of Survival and Toxicities following Radioembolization: analysis of the RESiN Registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2021 Apr 1

³⁶ Wong TY, Zhang KS, Gandhi RT, Collins ZS, O'Hara R, Wang EA, Vaheesan K, Matsuoka L, Sze DY, Kennedy AS, Brown DB. Long-term outcomes following 90Y Radioembolization of neuroendocrine liver metastases: evaluation of the radiation-emitting SIR-spheres in non-resectable liver tumor (RESiN) registry. *BMC Cancer*. 2022 Mar 1;22(1):224. doi: 10.1186/s12885-022-09302-z.

³⁷ Sur la base clinicaltrial.gov) Le critère principal tel que décrit est la réponse tumorale à 1 an évaluée par l'investigateur à partir des critères mRECIST ou EASL. Les critères secondaires sont les événements indésirables, la survie globale à 2 ans (définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et le décès toutes causes confondues), la survie sans progression à 2 ans (définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression ou le décès toutes causes confondues). Dans la publication de Frantz et al., c'est la survie globale qui est indiqué comme critère principal et les critères secondaires sont la PFS et les événements indésirables.

³⁸ Cappelli A, Sangro P, Mosconi C, Deppe I, Terzi E, Bilbao JI, et al. Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma of intermediate B2 substage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2019;46(3):661-8.

Données relatives aux analyses en sous-groupe de l'essai SARAH³⁹: Hermann et al 2020⁴⁰, Palmer et al 2020⁴¹, Pereira et al 2021⁴²

Rappel des résultats de l'essai pivot SARAH

L'étude est une étude ouverte de supériorité, multicentrique (25 centres en France), contrôlée, randomisée. Cette étude a inclus 459 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou intermédiaire (Stade B/C) non résecable, score de Child-Pugh A ou B < 7, indice de performance ECOG 0-1.

L'objectif principal était de comparer la radioembolisation à l'Yttrium-90 (SIR-SPHERES) au traitement standard par chimiothérapie orale (Sorafénib 800 mg/j), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé avec ou sans thrombose portale non éligibles à un traitement curatif ou en récurrence de CHC après un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec de chimioembolisation après deux cures.

Les patients ont été inclus entre décembre 2011 et mars 2015 et la durée médiane de suivi était de 25,7 mois dans le groupe SIR-SPHERES et de 28,1 mois dans le groupe Sorafénib.

Le critère principal de cette étude était la durée médiane de survie globale et parmi les critères secondaires figuraient la durée médiane de survie sans progression (durée entre le 1er traitement et la progression ou le décès), le taux de réponse objective (ORR) et le taux de contrôle de la maladie (DCR) évalués suivant les critères RECIST v1.1, les événements indésirables notifiés selon les critères du National Cancer Institute (NCI CTCAE version 4.0) sans limite de suivi, la qualité de vie évaluée suivant les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-HCC18.

Dans la population en ITT (analyse principale), la durée médiane de survie globale était de 8,0 mois [IC95% : 6,7-9,9] et 9,9 mois [8,7-11,4] respectivement dans le groupe SIRT et le groupe Sorafénib (HR=1,15 [0,94-1,41], p=0,18).

L'essai SARAH ne permet pas de conclure à la supériorité d'un traitement par rapport au traitement standard par Sorafénib en termes de survie globale (critère de jugement principal).

Dans cette étude, les effets secondaires semblent moindres avec la radioembolisation à l'Yttrium-90 (SIRT) par rapport au traitement par Sorafénib en termes de fréquence et sévérité des événements indésirables.

Par ailleurs, les patients du groupe SIRT avaient un sous-score de qualité de vie du questionnaire QLQ-C30 supérieur (p=0,0048) à ceux du groupe Sorafénib. Néanmoins, les autres sous-scores (fonctionnel et symptômes) du questionnaire QLQ-C30 et les résultats tels que mesurés par le questionnaire QLQ-HCC18 (module complémentaire spécifique du CHC) ne sont pas rapportés. Ils sont indiqués en cours d'analyse/réalisation.

A noter, le protocole de l'étude permettait l'inclusion de patients avec une occlusion complète du tronc porte [18/48 patients avec thrombose portale tronculaire dans le groupe SIR-SPHERES et 18/38 dans le groupe sorafénib], alors même qu'il s'agit d'une contre-indication à SIR-SPHERES. Le taux de bilirubine à l'inclusion est de 3 mg/dl (50 µmol/l). Il dépasse le seuil de 2 mg/dl (35 µmol/l) habituellement préconisé en radio embolisation et pour SIR-SPHERES.

³⁹ Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafénib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1624–36.

⁴⁰ Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. *Radiology.* 2020 Sep;296(3):673–84.

⁴¹ Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V, Pereira H, Chatellier G, Ross PJ. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol.* 2020 Jan;16(1):4315–25.

⁴² Pereira H, Bouattour M, Burgio MD, Assenat E, Grégory J, Bronowicki J-P, et al. Health-related quality of life in locally advanced hepatocellular carcinoma treated by either radioembolisation or sorafenib (SARAH trial). *Eur J Cancer.* 2021 Sep 1;154:46–56.

Lors de la précédente évaluation, le rapport d'étude d'une étude ancillaire, indiquée dans le protocole, avec analyses dosimétriques de type dose-survie était également fourni. Cette analyse dose-survie indiquait notamment qu'une dose absorbée par la tumeur < 100Gy est un facteur prédictif d'une faible durée médiane de la survie globale. La publication (Hermann et al. 2020) de ce rapport d'étude ancillaire déjà évalué dans le précédent avis ne sera donc pas retenue.

Une publication d'une autre étude en sous-groupe, non indiquée dans le protocole, de l'essai SARAH est fournie (Pereira et al 2021) dont l'objectif était de comparer la qualité de vie dans la population de l'essai SARAH. Un total de 285 patients étaient inclus dans l'analyse (SIR-SPHERES : 122 ; Sorafénib : 163). La qualité de vie était évaluée à partir de la date de randomisation avec le questionnaire EORTC QLQ-C30 jusqu'à la progression de la maladie ou la sortie d'étude du patient. Les taux de réponse aux questionnaires étaient similaires dans les deux groupes : 77,5% versus 80,4% respectivement dans les groupes SIR-SPHERES et Sorafénib (p=0.25). A la visite à 1 mois, les taux de réponse étaient de 87,7% dans le groupe SIR-SPHERES (107/122 patients) versus 89,0% dans le groupe Sorafénib (145/163). Les taux de réponse déclinaient ensuite de façon similaire dans les deux groupes. Le délai médian avant détérioration du statut global (Score Global Health Status) était de 3,9 mois (3.7-4.3) dans le groupe SIRT et de 2,6 (2.0-3.0) mois dans le groupe Sorafénib.

Enfin, une analyse post hoc non prévue au protocole de Palmer et al. est également fournie avec pour objectif de déterminer si un envahissement tumoral hépatique faible (défini comme moins de 25% du volume total hépatique) et une fonction hépatique optimale (définie comme un score ALBI 1) étaient des critères pertinents pour sélectionner les patients atteints de CHC non résécable pour un traitement loco-régional par SIR-SPHERES ou un traitement systémique par Sorafénib. Dans la population en ITT de l'essai SARAH, 37 (16%) patients du groupe SIR-SPHERES et 48 (22%) patients du groupe Sorafénib avaient un envahissement tumoral hépatique \leq 25% et un score ALBI 1 et ont été inclus dans l'analyse. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les sous-groupes de traitement. La survie globale médiane était de [IC95%] 21,9 [15,2-32,5] mois pour le sous-groupe SIRT (n=37) et 17,0 [11,6-20,8] pour les patients du sous-groupe Sorafénib. Dans ces sous-groupes 14% des patients du sous-groupe SIR-SPHERES et 2% des patients du sous-groupe Sorafénib ont reçu un traitement à visée curative après traitement.

Le niveau de preuve des résultats observés dans les différents sous-groupes ancillaires ou post hoc d'une seule étude rend l'interprétation des résultats délicate, dans l'indication revendiquée. Ils ont un caractère exploratoire et ne permettent pas de conclusions robustes.

Les études monocentriques à collecte rétrospective des données Wallace et al (2020), Van Thai et al (2021), Aberle S (2020) n'ont pas été retenues. Cette argumentation ne s'appuie pas sur les résumés, posters ou présentations de congrès ; les thèses ; les articles généraux de type narratif, éditorial ou avis d'auteur ; les documents et publications rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français ; les lettres de recommandations d'experts ; les études précliniques. Ces éléments ne sont en effet pas retenus.

Études menées uniquement dans l'indication relatives au MHCCR

Étude MORE (NCT01815879) ou Kennedy et al 2017⁴³

L'étude MORE multicentrique à recrutement consécutif et analyse rétrospective des données a fait l'objet de plusieurs publications.^{44,45,46} Son objectif était d'évaluer les résultats du traitement de patients atteints de MHCCR prédominantes, non résécables avec progression ou intolérance à la chimiothérapie, traités avec SIR-SPHERES. Les deux critères évalués étaient la survenue d'effets indésirables et la survie globale. 606 patients ont été inclus avec une durée médiane de suivi de 9,5 mois. A la fin du suivi de l'étude, 574/606 patients (94,7%) étaient décédés. La survie globale médiane tous patients confondus étaient de 10 (9,2 – 11,8) mois.

Étude Weiner et al 2018⁴⁷

Cette étude bicentrique à collecte rétrospective des données avait pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs de la survie globale chez les patients atteints de MHCCR prédominantes, non résécables, avec progression ou intolérance à la chimiothérapie et traités par SIR-SPHERES.

131 patients ont été inclus. La durée du suivi n'est pas précisée. La survie médiane était de 10,7 mois (9,4-12,7). Elle était de 8,7 (5,5-10,7) chez les patients présentant des métastases extra-hépatiques et de 12,6 (10,1 – 15,9) chez les patients n'en ayant pas.

Les études rétrospectives monocentriques Damnn et al. 2016⁴⁸, Saxena et al 2015⁴⁹ n'ont pas été retenues.

2.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Rapport intermédiaire de l'étude CIRT-FR française multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert (étude post-inscription)

Un évènement indésirable lié à la SIRT a été observé chez 35,4 % des patients atteints de CHC (dont 6,2% de grade 3+) et 10,3% des patients atteints de MHCCR (dont 1,7% de grade 3+) dans l'étude CIRT-FR.

⁴³ Kennedy A, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, Ehrenwald E, Kaiser A, et al. Updated survival outcomes and analysis of long-term survivors from the MORE study on safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Oncol.* août 2017;8(4):614-24.

⁴⁴ Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Baseline hemoglobin and liver function predict tolerability and overall survival of patients receiving radioembolization for chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* févr 2017;8(1):70-80.

⁴⁵ Narsinh KH, Van Buskirk M, Kennedy AS, Suhail M, Alsaikhan N, Hoh CK, et al. Hepatopulmonary Shunting: A Prognostic Indicator of Survival in Patients with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma Treated with 90Y Radioembolization. *Radiology.* janv 2017;282(1):281-8.

⁴⁶ Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell D, Drooz A, et al. Safety and Efficacy of Radioembolization in Elderly (≥ 70 Years) and Younger Patients With Unresectable Liver-Dominant Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* juin 2016;15(2):141-151.e6.

⁴⁷ Weiner AA, Gui B, Newman NB, Noshier JL, Yousseff F, Lu S-E, et al. Predictors of Survival after Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* août 2018;29(8):1094-100

⁴⁸ Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M, et al. Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. *BMC Cancer.* 20 juill 2016;16:509.

⁴⁹ Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol.* mars 2015;22(3):794-802.

Tableau 14 : Événements indésirables mentionnés au rapport intermédiaire de l'étude CIRT-FR pour les patients ayant un CHC

Patients CHC	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Non gradé
Patients avec un EI	129 (67,2%)	29 (15,1%)	8 (4,2%)	0	33 (17,2%)
Nombre total d'EI	382	37	16	0	168
Patients avec un EI lié à la SIRT					
Patients avec un EI lié à la SIRT	68 (35,4%)	10 (5,2%)	2 (1,0%)	0	24 (12,5%)
Type d'EI lié à la SIRT :					
Fatigue	29 (15,1%)	3 (1,6%)	1 (0,5%)	0	10 (5,2%)
Douleurs abdominales	19 (9,9%)	1 (0,5%)	0	0	13 (6,8%)
Hépatique et du système porte	15 (7,8%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	9 (4,7%)
Digestif	12 (6,3%)	2 (1,0%)	0	0	3 (1,6%)
Constitutionnel	11 (5,7%)	2 (1,0%)	0	0	5 (2,6%)
Neurologique	8 (4,2%)	1 (0,5%)	0	0	2 (1,0%)
Fièvre	5 (2,6%)	2 (1,0%)	0	0	3 (1,6%)
Cardio-pulmonaire	5 (2,6%)	0	0	0	4 (2,1%)
Analytique	5 (2,6%)	0	0	0	3 (1,6%)
Nausée	4 (2,1%)	0	0	0	2 (1,0%)
Vomissement	3 (1,6%)	0	0	0	3 (1,6%)
Hémorragie	2 (1,0%)	0	0	0	2 (1,0%)
Gastrite	2 (1,0%)	0	0	0	0
Infection	1 (0,5%)	0	0	0	0
Ulcère gastro-intestinal	1 (0,5%)	0	0	0	0
Rénal	1 (0,5%)	0	0	0	1 (0,5%)
Autre type, non classé	28 (14,6%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	16 (8,3%)

Tableau 15 : Événements indésirables mentionnés au rapport intermédiaire de l'étude CIRT-FR pour les patients ayant un MHCCR

Patients MHCCR	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Non gradé
Patients avec un EI	29 (50,0%)	12 (20,7%)	1 (1,7%)	0	3 (5,2%)
Nombre total d'EI	78	20	1	0	21
Patients avec un EI lié à la SIRT					
Patients avec un EI lié à la SIRT	6 (10,3%)	1 (1,7%)	0	0	1 (1,7%)
Type d'EI lié à la SIRT :					
Hépatique et du système porte	3 (5,2%)	1 (1,7%)	-	-	1 (1,7%)
Fatigue	2 (3,4%)	-	-	-	-
Douleurs abdominales	1 (1,7%)	-	-	-	-
Digestif	1 (1,7%)	-	-	-	-
Constitutionnel	1 (1,7%)	-	-	-	-
Fièvre	1 (1,7%)	-	-	-	-

Autre type, non classé	2 (3,4%)	-	-	-	2 (3,4%)
------------------------	----------	---	---	---	----------

Etude CIRT européenne Helmberger et al (2021)

Les événements indésirables graves (grade 3 et 4) survenus dans les 30 jours suivant le traitement ont été trouvés chez moins de 2,5 % des malades. Les événements indésirables graves tels qu'une gastrite, des ulcérations gastro-intestinales, une cholécystite radique et une hépatite radio-induite (REILD) sont survenus chez moins de 0,3 % de la cohorte totale de patients.

Etude américaine RESiN

Dans le sous-groupe CHC, un total de 76 évènements de grade 3+ a été identifié dans la cohorte (15,4 % toxicités de grade 3 et 1,6 % de grade 4). La toxicité hépatique courante était l'encéphalopathie hépatique (11/448, 2,5 %), l'hyperbilirubinémie (10/448, 2,2 %) et l'ascite (9/448, 2,0%). L'évènement extra-hépatique le plus fréquent était la thrombopénie (2% de grade 3 et 0,4% de grade 4). Dans le sous-groupe MHCCR, 6,8% des patients ont présentés des évènements de grade 3+.

Matérovigilance

Les données issues de la matérovigilance transmises par le demandeur rapportent 31 cas concernant des dispositifs commercialisés dans le monde entier entre 2016 et 2020 (de type hépatite radio-induite ou REILD, décès, ulcère gastro-intestinal, douleurs abdominales, sous-dosage, éruption cutanée, pancytopenie, déposition incorrecte des microsphères, distorsion stomacale, hypertension porte, toux, difficultés à respirer) et aucun cas en France.

2.1.1.5 Bilan des données

Au total, dans l'indication relative aux carcinomes hépatocellulaires,

- **Les recommandations récentes placent en général la radioembolisation (SIRT) en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimioembolisation transartérielle conventionnelle (TACE) et à une chimiothérapie systémique et de fonction hépatique conservée. La SIRT n'est pas recommandée en première ligne des traitements des CHC de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B ou C). Les recommandations du BCLC mentionnent la possibilité exceptionnelle d'utiliser la SIRT pour les patients éligibles BLCL 0 /A. La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée pouvant proposer la totalité des alternatives thérapeutiques disponibles. Cette procédure ne doit être effectuée que par des cliniciens ayant une formation spécifique en SIRT, y compris des techniques pour minimiser le risque de dommages aux tissus environnants.**
- **Concernant l'étude post-inscription, les résultats concernant le critère principal d'évaluation sont difficilement interprétables. 78,8% des patients atteints de CHC ont bénéficié de traitement antérieur à la SIRT, principalement d'une TACE (43,2 %) ; et 9,4% avaient reçu un traitement systémique avant SIR-SPHERES. La survie globale observée était de 19 mois. 10% des patients ont pu bénéficier d'un autre traitement après la SIRT (ablation percutanée, transplantation hépatique, résection). Les données relatives aux effets indésirables observés montrent qu'il peut y avoir des complications graves, mais relativement peu fréquentes. Les données de qualité de vie sont limitées et difficilement interprétables. Elles ne semblent pas dégradées après le traitement, sans pour autant être améliorée.**

- Les résultats des deux études prospectives multicentriques non comparatives confirment les résultats observés dans l'étude CIRT-FR.
- Les analyses en sous-groupes a posteriori de l'étude SARAH apportent des résultats à caractères exploratoires.
- Dans cette indication, aucune étude spécifique n'est disponible comparant SIR-SPHERES à un traitement loco-régional comme la TACE, ni aux nouvelles thérapies systémiques, ni aux autres microsphères de radioembolisation disponibles telles que THERASPHERE.

Au total, dans l'indication relatives aux métastases hépatiques du cancer colorectal,

- Les recommandations récentes préconisent une utilisation de la radioembolisation (SIRT), en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante ou de maladie limitée au foie, résistante à la chimiothérapie systémique. La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée pouvant proposer la totalité des alternatives thérapeutiques disponibles. Cette procédure ne doit être effectuée que par des cliniciens ayant une formation spécifique en SIRT, y compris des techniques pour minimiser le risque de dommages aux tissus environnants.
- Concernant l'étude post-inscription, les résultats intermédiaires montrent que 96,6% des patients avaient un antécédent de chimiothérapie, et 88% des patients avaient reçu au moins deux lignes antérieures. 38% des patients présentaient des métastases extra-hépatiques. Les résultats du critère principal d'évaluation sont difficilement interprétables. La survie globale observée était de 10,9 mois. Les données relatives aux effets indésirables observés montrent qu'il peut y avoir des complications graves, mais relativement peu fréquentes. Les données de qualité de vie sont limitées et difficilement interprétables. Elles ne semblent pas dégradées après le traitement, sans pour autant être améliorée.
- Les résultats des deux études prospectives multicentriques non comparatives confirment les résultats observés dans l'étude CIRT-FR.
- Les autres études spécifiques disponibles, rétrospectives et non comparatives, apportent des résultats difficilement interprétables et de faible qualité.
- Dans cette indication, aucune étude spécifique n'est disponible comparant SIR-SPHERES aux thérapies systémiques de type Régorafénib ou Trifluridine/Tipiracil, ni à la TACE, ni aux autres microsphères de radioembolisation disponibles telles que THERASPHERE.

2.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient doit être élaborée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et doit se faire en tenant compte de la taille, de la localisation de la tumeur, de l'extension tumorale, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, de l'état général du patient et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...).

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

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 n'est pas accessible à un traitement curateur à un stade BCLC B et C, le traitement de référence est la chimioembolisation artérielle (TACE).

En cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec de la chimioembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS \leq 2), le traitement de référence de première ligne est Atézolizumab et Bévacicumab.

Si cette association est contre-indiquée, alors sont recommandés le Sorafénib ou le Lenvatinib.

En option, la SIRT peut être utilisée en cas de CHC avec invasion vasculaire macroscopique portale sans atteinte tronculaire (< VP4) chez les patients OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée et en l'absence de localisation extra-hépatique.

En seconde ligne, après traitement par Sorafénib : Régorafénib ou Cabozantinib et après traitement par Atézolizumab-Bévacicumab : inhibiteur de tyrosine kinase (Sorafénib, Lenvatinib, Régorafénib, Cabozantinib).

THERASPHERE⁵⁰ peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C après échec ou en cas de non-éligibilité au Sorafénib, chez les patients avec thrombose portale, ayant un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B). Dans ces indications, SIR-SPHERES est une alternative à THERASPHERE.

Métastases hépatiques du cancer colorectal

Le traitement de référence est la résection chirurgicale. Elle est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou « de nécessité » (R1) 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. Les techniques de destruction focalisée peuvent être une alternative en cas de petites (< 3 cm) métastases non résécables, en nombre limité (< 5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

Lorsque la résection n'est pas possible, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative constitue la stratégie de référence. Les conditions suivantes sont recommandées : sans attendre qu'apparaissent des symptômes ; à des doses adaptées à la tolérance ; preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive ; patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ; patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels ; métastases non résécables ; pas de défaillance viscérale grave.

En situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique, la SIRT peut être utilisée.

Au vu des données, la Commission estime que SIR-SPHERES a une place dans la prise en charge des carcinomes hépato-cellulaires et des métastases hépatiques du cancer colorectal.

⁵⁰ Avis de la Commission du 20/02/2018 relatif à THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5476_THERASPHERE_20_f%C3%A9vrier_2018_\(5476\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5476_THERASPHERE_20_f%C3%A9vrier_2018_(5476)_avis.pdf) (consulté le 12 avril 2022)

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à SIR-SPHERES dans les indications retenues relatives aux carcinomes hépato-cellulaires et aux métastases hépatiques du cancer colo-rectal.

2.2 Intérêt de santé publique

2.2.1 Gravité 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 20%.⁵¹

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

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et au 2ème rang chez la femme. 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 50 à 60% des cas et 80%–90% de ces patients ont des métastases hépatiques non résécables. 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 chez l'homme et au 3ème rang chez la femme.^{52,53}

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

2.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à environ 10 600, dont 77 % chez l'homme. Le cancer du foie représente 13 % des cancers digestifs, et il est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième cancer le plus fréquent chez la femme parmi eux. Avec 8 697 décès estimés en 2018 dont 72 % chez l'homme, le cancer du foie est au quatrième rang des décès par cancer chez l'homme et au septième rang chez la femme. Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 9 600 nouveaux cas par an. Ce type de cancer du foie se développe le plus souvent sur une cirrhose hépatique (80% à 90% des cas)

⁵¹ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/li-ivbd.html>

⁵² Santé Publique France. Cancer du colon rectum. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum> [consulté le 12 avril 2022]

⁵³ National Comprehensive cancer network. 25 février 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (consulté le 12 avril 2022)

d'étiologie diverse (hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain.^{54,55}

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colo-rectal. En 2018, l'incidence du cancer colo-rectal est d'environ 43 300 nouveaux cas par an. Les métastases (toutes localisations confondues mais principalement hépatiques) sont observées dans environ 50% des cas de cancer colo-rectal.^{56,57}

2.2.3 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. SIR-SPHERES permet d'élargir l'arsenal thérapeutique limité disponible.

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

SIR-SPHERES répond à un besoin partiellement couvert dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires et dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

La Commission considère que SIR-SPHERES a un intérêt en santé publique :

- Compte tenu de la gravité du carcinome hépatocellulaire et, à ce stade de la maladie, où la prise en charge des patients chez qui ni chimioembolisation transartérielle (TACE) ni traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), repose principalement sur les soins de support ;
- Compte tenu de la gravité du cancer colorectal métastatique et en l'absence d'alternative disponible lorsque les patients sont en échappement thérapeutique.

2.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription et le renouvellement d'inscription de SIR-SPHERES sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

- **Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires non résécables, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant :**

⁵⁴ Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Carcinome hépatocellulaire https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap_07-chc_2021-06-03.pdf (consulté le 12 avril 2022)

⁵⁵ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Santé publique France, 2019 file:///C:/Users/a.pacull/Downloads/Rapport_Vol1_Tumeurs_Solides_juillet_2019.pdf (consulté le 12 avril 2022)

⁵⁶ Thésaurus national de cancérologie digestive, Chap 4 sur le cancer colorectal métastatique <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique> (consulté le 12 avril 2022)

⁵⁷ 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/>;

- Un état général conservé (score ECOG 0-1),
- Une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B),
- Chez qui ni la chimioembolisation transartérielle (TACE) ni le traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

- Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

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

- État général conservé [score ECOG \leq 2],
- Absence d'envahissement tumoral hépatique important ($<$ 25%),
- Absence de localisation extra-hépatique évolutive définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) selon les recommandations en vigueur,
- Réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées.

L'évolution sous chimiothérapie doit être documentée.

3. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

3.1 Spécifications techniques minimales

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

3.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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

La planification du traitement par SIR-SPHERES doit être réservée aux équipes multidisciplinaires comprenant : un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radiophysicien et un radiopharmacien. Cette activité doit être réalisée dans des centres disposant de l'infrastructure suffisante pour être autorisés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne.

La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans le carcinome hépato-cellulaire ou dans les métastases hépatiques du cancer colo-rectal comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

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

IRM compatibilité

Le statut de la compatibilité IRM du dispositif implantable SIR-SPHERES n'a pas été identifié.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)⁵⁸.

4. Amélioration du Service attendu (ASA)

4.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est le traitement symptomatique adapté (« *best supportive care* »).

La prise en charge des patients des carcinomes hépatocellulaires non résécables, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et chez qui ni chimioembolisation transartérielle (TACE) ni traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), repose principalement sur traitement symptomatique adapté.

La prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique chez des patients réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées, et ayant un état général conservé (score ECOG ≤ 2), sans envahissement tumoral hépatique important (< 25%), et sans localisation extra-hépatique évolutive définie en RCP selon les recommandations en vigueur, repose principalement sur un traitement symptomatique adapté.

4.2 Niveaux d'ASA

Le carcinome hépatocellulaire est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Les données disponibles confirment l'intérêt de SIR-SPHERES pour les patients chez qui ni la chimioembolisation transartérielle (TACE) ni le traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutiques sont très rares et très graves. Il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques. Les données disponibles confirment l'intérêt de SIR-SPHERES chez les patients sans envahissement tumoral hépatique important (< 25%), et sans localisation extra-hépatique évolutive définie en RCP selon les recommandations en vigueur.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de SIR-SPHERES par rapport au traitement symptomatique adapté dans les deux indications retenues relatives au traitement des carcinomes hépatocellulaires et aux métastases hépatiques du cancer colorectal.

5. Durée d'inscription proposée

5 ans

⁵⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMITS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6. Population cible

La population cible de SIR-SPHERES est celle :

- des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade BCLC B/C sans occlusion complète du tronc porte, ayant un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et chez qui ni la chimioembolisation transartérielle (TACE) ni le traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- des patients atteints métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique, réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées, et ayant un état général conservé (score ECOG \leq 2), sans envahissement tumoral hépatique important ($<$ 25%), et sans localisation extra-hépatique évolutive définie en RCP selon les recommandations en vigueur.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique. Il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative précisément aux indications retenues.

Concernant l'indication retenue dans le traitement des CHC, cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

L'incidence du cancer du foie est estimée à environ 11 000 nouveaux cas.

Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 9 900 nouveaux cas par an.

D'après les évaluations de la Commission de la Transparence⁵⁹, 50% des carcinomes hépatocellulaires seraient découverts à un stade intermédiaire ou avancé (BCLC B/C), parmi lesquels 50% sont diagnostiqués à un stade Child Pugh A, et 80% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé et en stade Child Pugh A sont en échec à un traitement chirurgical ou loco-régional.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour estimer la proportion de patients sans thrombose portale complète, ayant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique non altérée et chez qui ni chimioembolisation transartérielle (TACE) ni traitement systémique ne sont retenus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

A défaut, la population cible peut être approchée :

- La population cible de l'Atézolizumab en association au Bévacicumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, est estimée au maximum à 1 950 patients par an⁵⁹. La population cible du Sorafénib était évaluée à 1 500 patients.^{60,61}
- Pour les patients non éligibles à l'Atézolizumab en association au Bévacicumab ou non éligibles au Sorafénib, en assimilant la proportion de ces patients à celle pour laquelle le

⁵⁹ Avis de la CT relatif à TECENTRIQ du 3/02/2021. HAS 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19001_TECENTRIQ_PIC_EI_AvisDef_CT19001.pdf

⁶⁰ Avis de la CT relatif à NEXAVAR du 5/03/2008. HAS 2008. [CT-5225 NEXAVAR \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/CT-5225_NEXAVAR)

⁶¹ Avis de la CT relatif à NEXAVAR du 23/10/2019. HAS 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-10897_NEXAVAR_PIS_RI_thyroide_CHC_Avis2_CT10897.pdf

traitement a dû être arrêté dans les étude pivot du fait des évènements indésirables (respectivement 10 et 16% dans l'étude IMbrave150 et 31,6% dans l'étude 10554), soit au maximum 500 patients.^{59,60}

- Pour les patients en échec à la première ligne, la population cible est estimée par la Commission de la Transparence à environ 600 patients par an (sur avis d'expert).^{60,61}

La marge d'incertitude sur cette estimation est toutefois importante compte tenu du fait que les situations et indications des thérapies systémiques (Atézolizumab +Bévacizumab, Sorafenib et Régorafenib) ne sont pas strictement superposables à celles retenues pour SIR-SPHERES.

Concernant le CHC, la population cible de SIR-SPHERES est estimée au maximum à 1 100 patients par la mise en œuvre du traitement par SIR-SPHERES impliquant une décision concertée entre le patient et les professionnels impliqués en RCP.

La population de patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal est estimée à environ 4 000 nouveaux cas par an⁶².

Il n'est pas possible de définir précisément la taille de la population cible dans laquelle SIR-SPHERES, 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%),
- sans localisation extra-hépatique évolutive définie en RCP selon les recommandations en vigueur,
- réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées.

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

A titre informatif, la population rejointe évaluée par le nombre d'actes « d'injection intra-artérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée » à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dans les établissements publics et privés, était au maximum de 585 entre 2018 et 2020. Par ailleurs les données de consommations des dispositifs en sus par code LPP (secteur ex-DG) (SIR-SPHERES et THERASPHERE) était au maximum de 477 dispositifs entre 2018 et 2020. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Tableau 16 : données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dans les établissements publics et privés

Actes	2018	2019	2020
EDLL001	401	524	585

Au total, dans les deux indications retenues, la population cible est estimée au maximum à 1 400 patients par an.

⁶² HAS. Avis de la CNEDIMTS sur SIR-SPHERES. 21 décembre 2010. <http://www.has-sante.fr>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Rapport d'étude clinique CIRT-FR version 1.0 du 4 août 2021 (clinicaltrials.gov : NCT03256994)
Type de l'étude	Étude multicentrique, prospective, observationnelle en ouvert (registre post-inscription)
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 1er août 2017 Dernier patient inclus : 31 juillet 2020 Gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire : 11 mai 2021
Objectif de l'étude	Objectif primaire : observer l'utilisation clinique de la SIRT avec les microsphères d'yttrium-90 en résine SIR-SPHERES et l'impact du traitement sur la pratique clinique. Objectif secondaire : évaluer les résultats cliniques de la SIRT avec les microsphères d'yttrium-90 en résine SIR-SPHERES en termes de tolérance, efficacité, qualité de vie et suivant d'autres considérations techniques et liées au traitement.
Critères de sélection	Patient majeur (≥ 18 ans) Tumeur primitive ou métastases hépatiques Traitement par SIR-SPHERES Patient ayant signé un consentement éclairé à l'utilisation de ses données personnelles
Cadre et lieu de l'étude	France, 31 centres invités, 14 centres actifs
Critères de résultat	Critère de résultat principal tel que décrits dans le protocole de l'étude (simplifié) : classement de l'intention de n du traitement par SIRT suivant 6 catégories : Traitement par SIRT en première ligne ; Traitement par SIRT en seconde ligne ou ultérieur ; Traitement par SIRT après des antécédents de traitement loco-régional ou chirurgical ; Addition de la SIRT à une stratégie multimodale à visée curative (résection, ablation ou transplantation secondaire) ; Traitement par SIRT chez des patients intolérants ou inéligibles à un traitement systémique ; Autre intention. Critères de résultat secondaires : Événements indésirables, complications du traitement, analyses de laboratoire Survie globale (OS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et le décès (toutes causes confondues) Survie sans progression (PFS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra- ou extra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues) Survie sans progression intra-hépatique (LPFS) définie comme la durée entre le premier traitement par SIR-SPHERES et la progression intra-hépatique ou le décès (toutes causes confondues) Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 avec module HCC-18
Méthode d'analyse des résultats	OS, PFS, LPFS : Analyses de Kaplan-Meier avec stratifications en sous-groupes et tests du log-rank OS : Modèle de régression de Cox QOL : t-test apparié ou test de Wilcoxon
Résultats relatifs au sous-groupe CHC	
Nombre de sujets analysés	327 patients évaluable, dont 192 patients atteints de CHC
Durée du suivi	Durée moyenne de 355 jours \pm 241 jours (médiane, Q1-Q3 : 295 jours, 170-535 jours).

Caractéristiques des patients	Caractéristiques à l'inclusion	Patients (n=192)
	Âge moyen, ans ± écart-type	67,3 ± 10,6
	Sexe	
	Femmes	25 (13,0%)
	Hommes	167 (87,0%)
	Cirrhose	144 (75,0%)
	Étiologie du CHC (plusieurs étiologies possibles)	
	Alcoolique	46 (31,9%)
	Hépatite C	31 (21,5%)
	Hépatite B	5 (3,5%)
	Stéatose non-alcoolique (NASH)	29 (20,1%)
	Autre	33 (22,9%)
	Classe Child-Pugh	
	A	133 (69,3%)
	B	31 (16,1%)
	C	7 (3,6%)
	Donnée manquante	21 (10,9%)
	Score ALBI	
	1	24 (12,5%)
	2	126 (65,6%)
	3	10 (5,2%)
	Donnée manquante	32 (16,7%)
	Fonction hépatique	
	Albumine moyenne, g/L ± [Q1-Q3]	56,2 ± 288,1
	Bilirubine sérique moyenne, mg/dL [Q1-Q3]	1,0 ± 0,8
	Stade BCLC évalué par l'investigateur	
	A	18 (9,4%)
	B	80 (41,7%)
	C	84 (43,8%)
	Donnée manquante	10 (5,2%)
	Stade BCLC calculé	
	A ou B	38 (19,8%)
	C ou D	153 (79,7%)

Donnée manquante	1 (0,5%)
Score ECOG	
0	86 (44,8%)
1	91 (47,4%)
2	10 (5,2%)
3	1 (0,5%)
Donnée manquante	4 (2,1%)
Nombre de tumeurs hépatiques	
1	88 (45,8%)
2-3	55 (28,6%)
>3	30 (15,6%)
Non évaluable	18 (9,4%)
Donnée manquante	1 (0,5%)
Atteinte tumorale hépatique	
Uni-lobaire	144 (75,0%)
Bi-lobaire	48 (25,0%)
Thrombose porte	
Absente (Vp0)	117 (60,9%)
Segmentaire / de branche (Vp1, Vp2)	51 (26,6%)
Lobaire (Vp3)	17 (8,9%)
Tronculaire (Vp4)	7 (3,6%)
Envahissement tumoral hépatique	
Médian, % [Q1-Q3]	8,6 [2,9-19,7]
Envahissement > 25%	36 (18,8%)
Donnée manquante	11 (5,7%)
Métastases extra-hépatiques	34 (17,7%)
Localisation des métastases extra-hépatiques	
Pulmonaires	6 (17,6%)
Osseuses	2 (5,9%)
Lymphatiques	1 (2,9%)
Cérébrales	1 (2,9%)
Autres	29 (85,3%)
Durée moyenne entre le diagnostic et la SIRT, mois ± écart-type	20,1 ± 28,8

Antécédents	
Transplantation hépatique	3 (1,7%)
Résection chirurgicale	17 (8,9%)
Ablation tumorale percutanée	30 (15,6%)
TACE	83 (43,2%)
Thérapie systémique	18 (9,4%)
Caractéristiques du traitement	Procédures (n=237)
Nombre moyen de traitements par patient	1,23
Embolisations prophylactiques avant le traitement	
Oui	20 (8,4%)
Non	80 (33,8%)
Donnée manquante	137 (57,8%)
Type d'administration	
Bi-lobaire avec une seule infusion	2 (0,8%)
Bi-lobaire avec plusieurs infusions en un seul traitement	5 (2,1%)
Bi-lobaire avec plusieurs traitements séquentiels	45 (19,0%)
Lobe droit uniquement	122 (51,5%)
Lobe gauche uniquement	63 (26,6%)
Infusions au cours d'un même traitement	
Nombre moyen	1,30
1	70 (29,5%)
2	28 (11,8%)
3	1 (0,4%)
Donnée manquante	138 (58,2%)
Radioactivité médiane administrée par traitement, GBq [Q1-Q3]	1,1 [0,7–1,3]
Radioactivité complètement administrée (≥90% de la prescription)	234 (98,7%)
Causes de l'échec de l'administration complète du traitement :	
Dissection vasculaire	0

Hémostase	0
Spasme vasculaire	0
Autre raison	3 (100%)
Durée de séjour à l'hôpital	
0 nuit (moins de 24 heures)	3 (1,3%)
1 nuit (de 24 à 48 heures)	81 (34,2%)
2 nuits (de 48 à 72 heures)	124 (52,3%)
≥3 nuits (≥72 heures)	29 (12,2%)

La mesure du stade BCLC n'a initialement pas été collectée dans le registre. Elle a été approximée à partir des critères individuels utilisés dans cette classification : les patients sans thrombose porte, sans métastases extra-hépatiques, avec des scores ECOG 0 et Child-Pugh A ont été considérés comme BCLC A ou B, les autres comme BCLC C ou D).

Il a également été demandé aux investigateurs de renseigner le stade BCLC des patients inclus a posteriori.

Effet thérapeutique

Critère de résultat principal – Intention du traitement par SIRT n=192

A) Traitement par SIRT en première ligne	77 (40,1%)
B) Traitement par SIRT en seconde ligne ou ultérieur	8 (4,2%)
C) Traitement par SIRT après des antécédents de traitement loco-régional ou chirurgical	91 (47,4%)
D) Addition de la SIRT à une stratégie multimodale à visée curative	7 (3,6%)
E) Traitement par SIRT chez des patients intolérants ou inéligibles à un traitement systémique	3 (1,6%)
F) Autre intention	6 (3,1%)

Survie globale	N	OS médiane, en mois	IC 95%	p-value
Tous les patients	192	19,0	14,9-22,8	-
Classe Child-Pugh				0.016
A	133	22,4	17,7-NR	
B	31	13,0	4,8-NR	
C	7	8,9	6,8-17,7	
Grade ALBI				0.099
1	24	22,8	17,7-NR	

2	126	17,9	12,4-22,7	
3	10	14,3	3,5-NR	
BCLC (évalué par l'investigateur)				0.040
A	18	22,8	13,4-NR	
B	80	21,4	17,7-NR	
C	84	14,4	10,4-19,2	
BCLC (calculé)				0.351
A-B	38	21,2	16,4-NR	
C-D	153	18,7	13,4-NR	
ECOG				0.158
0	86	22,4	17,7-28,3	
≥1	102	17,5	3,9-28,3	
Thrombose porte				0.185
Oui	75	17,9	12,2-22,7	
Non	117	19,2	16,4-NR	
Métastases extra-hépatiques				0.469
Oui	34	20,4	12,4-NR	
Non	158	18,7	14,4-22,8	
Antécédent de TACE				0.558
Oui	83	21,4	14,3-NR	
Non	109	17,9	14,3-24,1	
Traitement à visée curative post-SIRT*				0.006
Oui	19	NR	NR-NR	
Non	166	18,2	14,7-22,4	
Survie globale - Modèle de régression de Cox			HR	IC 95%
Traitement à visée curative post-SIRT (oui vs. non)			0.185	0.045-0.765
Grade ALBI (continu)			2.386	1.430-3.980
				<0.001

Figure 1 : CIRT-FR - Survie globale (CHC)

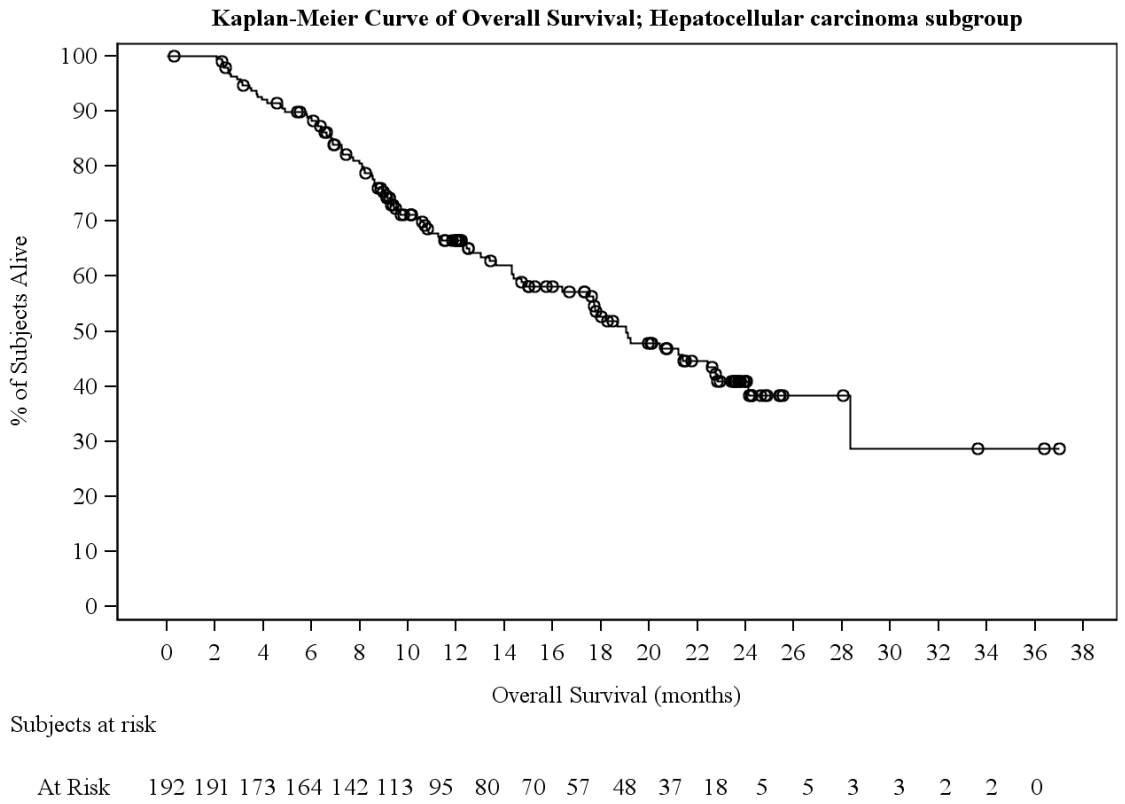


Figure 2 : CIRT-FR - Survie globale par stade BCLC (CHC)

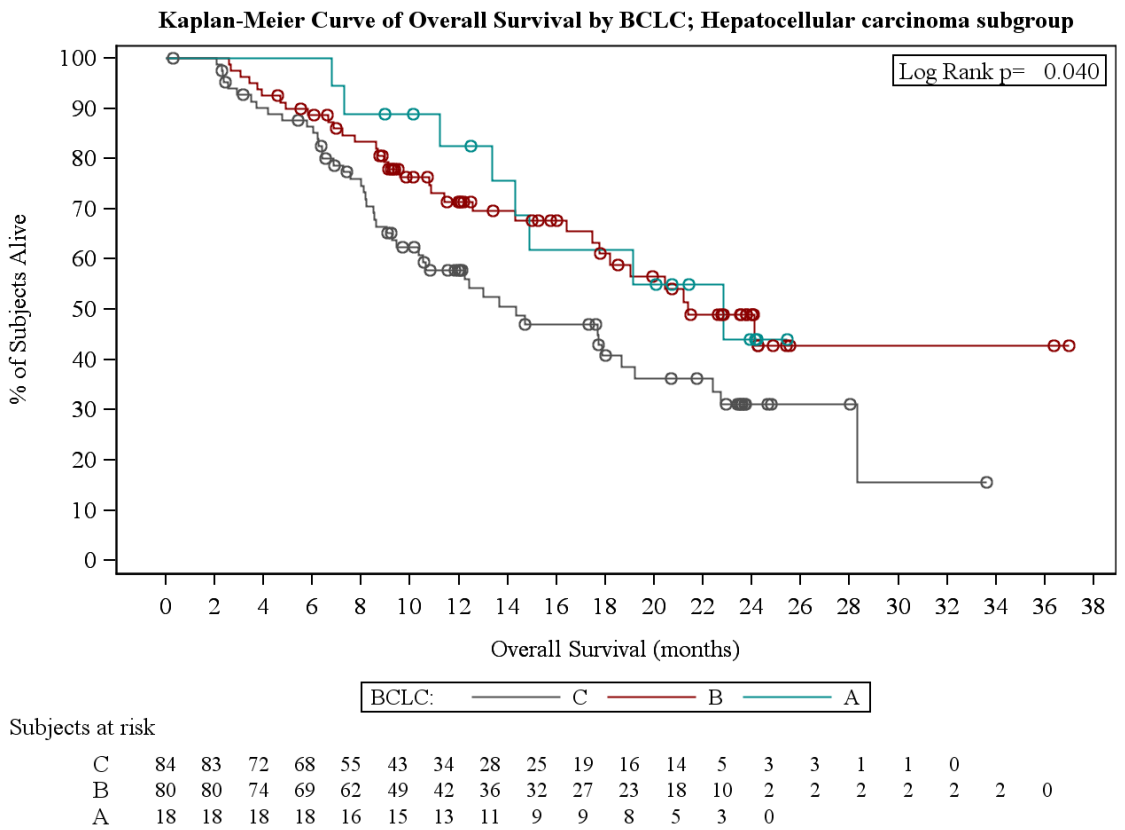
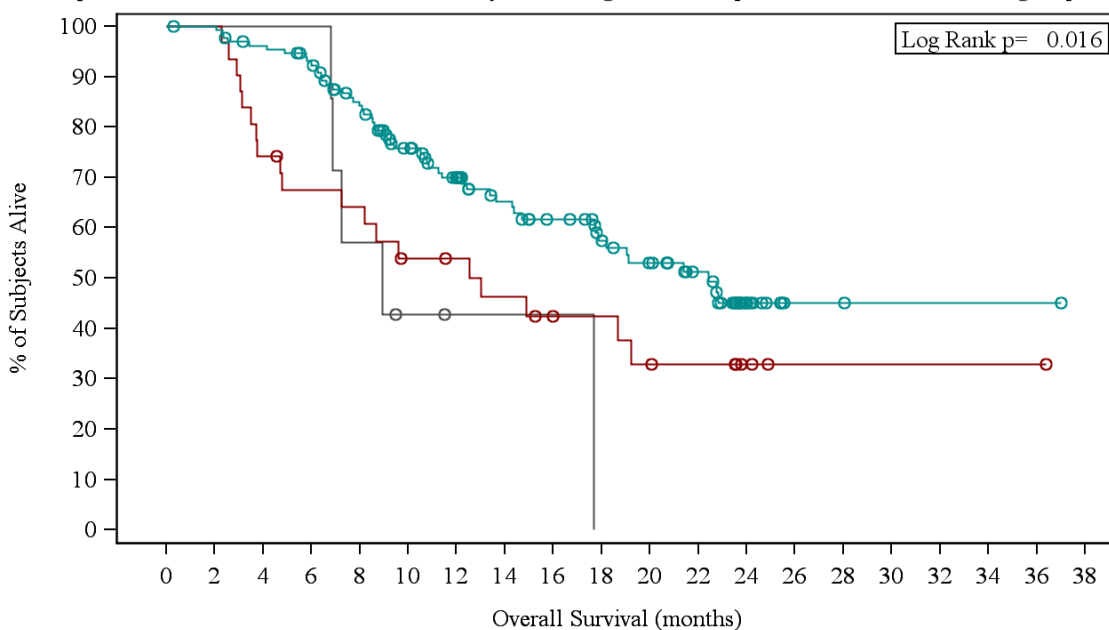


Figure 3 : CIRT-FR - Survie globale par score Child-Pugh

Kaplan-Meier Curve of Overall Survival by Child-Pugh Class; Hepatocellular carcinoma subgroup



Child-Pugh Class: — C (9+) — B (7-8) — A (5-6)

Subjects at risk

C (9+)	7	7	7	7	4	2	1	1	1	0									
B (7-8)	31	31	23	20	19	15	14	12	10	9	7	6	3	1	1	1	1	1	0
A (5-6)	133	132	125	119	102	83	68	55	48	40	34	26	10	2	2	1	1	1	0

Réponse tumorale hépatique	Patients (n=192)
Réponse complète (CR)	20 (10,4%)
Réponse partielle (PR)	58 (30,2%)
Maladie stable (SD)	21 (10,9%)
Maladie progressive (PD)	63 (32,8%)
Non évaluable (NE)	30 (15,6%)

EORTC QLQ-C30 différence entre inclusion et visite à 3 mois	N	Score à l'inclusion	à	Différence à 3 mois	Écart type	p-value
Score fonctionnel physique	91	83,2	-5,7	18,6	0,002	
Score fonctionnel de rôle	91	80,4	-6,6	30,2	0,037	
Score fonctionnel émotionnel	85	77,3	-3,2	23,5	0,269	
Score fonctionnel cognitif	85	85,5	-4,5	24,0	0,072	
Score fonctionnel social	86	83,3	-0,4	31,8	0,691	
Score Global Health Status	85	39,0	-2,9	25,2	0,183	

EORTC QLQ-C30 différence entre inclusion et dernière visite avant progression	N	Score à l'inclusion	à Différence à 3 mois	Écart type	p-value
Score fonctionnel physique	78	82,2	-4,7	17,7	0.012
Score fonctionnel de rôle	78	81,2	-6,0	32,2	0.142
Score fonctionnel émotionnel	75	78,0	-0,6	24,2	0.743
Score fonctionnel cognitif	75	86,4	-2,9	19,6	0.119
Score fonctionnel social	75	84,2	-2,4	29,5	0.331
Score Global Health Status	75	39,2	-1,6	25,0	0.591

Two-sided one-sample paired t-test p-values (or Wilcoxon signed rank test p-values)

Événements indésirables

Patients avec des événements indésirables liés ou non à la SIRT	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Non gradé
Patients avec un EI	129 (67,2%)	29 (15,1%)	8 (4,2%)	0	33 (17,2%)
Nombre total d'EI	382	37	16	0	168
Patients avec un EI lié à la SIRT	68 (35,4%)	10 (5,2%)	2 (1,0%)	0	24 (12,5%)
Type d'EI lié à la SIRT :					
Fatigue	29 (15,1%)	3 (1,6%)	1 (0,5%)	0	10 (5,2%)
Douleurs abdominales	19 (9,9%)	1 (0,5%)	0	0	13 (6,8%)
Hépatique et du système porte	15 (7,8%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	9 (4,7%)
Digestif	12 (6,3%)	2 (1,0%)	0	0	3 (1,6%)
Constitutionnel	11 (5,7%)	2 (1,0%)	0	0	5 (2,6%)
Neurologique	8 (4,2%)	1 (0,5%)	0	0	2 (1,0%)
Fièvre	5 (2,6%)	2 (1,0%)	0	0	3 (1,6%)
Cardio-pulmonaire	5 (2,6%)	0	0	0	4 (2,1%)
Analytique	5 (2,6%)	0	0	0	3 (1,6%)
Nausée	4 (2,1%)	0	0	0	2 (1,0%)
Vomissement	3 (1,6%)	0	0	0	3 (1,6%)
Hémorragie	2 (1,0%)	0	0	0	2 (1,0%)
Gastrite	2 (1,0%)	0	0	0	0

	Infection	1 (0,5%)	0	0	0	0
	Ulcère gastro-intestinal	1 (0,5%)	0	0	0	0
	Rénal	1 (0,5%)	0	0	0	1 (0,5%)
	Autre type, non classé	28 (14,6%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	16 (8,3%)
Résultats relatifs au sous-groupe MHCRC						
Nombre de sujets analysés	327 patients évaluable, dont 58 patients atteints de MHCCR					
Durée du suivi	Durée moyenne de 355 jours ± 241 jours (médiane, Q1-Q3 : 295 jours, 170-535 jours).					
Caractéristiques des patients	Caractéristiques à l'inclusion		Patients (n=58)			
	Âge moyen, ans ± écart-type		62,4 ± 11,6			
	Sexe					
	Femmes		25 (43,1%)			
	Hommes		33 (56,9%)			
	Cirrhose		0 (0%)			
	Fonction hépatique					
	Albumine moyenne, g/L ± écart-type		34,3 ± 6,0			
	Bilirubine sérique moyenne, mg/dL ± écart-type		0,7 ± 0,5			
	Score ECOG					
	0		22 (37,9%)			
	1		25 (43,1%)			
	2		4 (6,9%)			
	3		1 (1,7%)			
	Donnée manquante		6 (10,3%)			
	Tumeur primaire in situ		14 (24,1%)			
	Nombre de tumeurs hépatiques					
	1		8 (13,8%)			
	2-5		19 (32,8%)			
	6-10		7 (12,1%)			
	>10		3 (5,2%)			
	Non évaluable		18 (31,0%)			

Donnée manquante	3 (5,2%)
Atteinte tumorale hépatique	
Uni-lobaire	22 (37,9%)
Bi-lobaire	36 (62,1%)
Envahissement tumoral hépatique	
Médian, % [Q1-Q3]	10,8 [5,0-29,7]
Envahissement > 25%	15 (25,9%)
Donnée manquante	7 (12,1%)
Métastases extra-hépatiques	22 (37,9%)
Localisation des métastases extra-hépatiques	
Pulmonaires	14 (63,6%)
Lymphatiques	5 (22,7%)
Osseuses	2 (9,1%)
Cérébrales	0 (0%)
Autres	8 (36,4%)
Donnée manquante	1 (4,5%)
Durée moyenne entre le diagnostic et la SIRT, mois ± écart-type	34,3 ± 31,8
Antécédents de traitement des métastases hépatiques	
Transplantation hépatique	0 (0%)
Résection chirurgicale	15 (25,9%)
Ablation tumorale percutanée	10 (17,2%)
Chimio-embolisation transartérielle	1 (1,7%)
Chimiothérapie intra-artérielle hépatique	5 (8,6%)
Embolisation de la veine porte	7 (12,1%)
Antécédents de chimiothérapie	56 (96,6%)
Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures	
Moyenne ± écart-type	2,8 ± 1,3
0 (patient naïf de chimiothérapie)	2 (3,4%)
1	5 (8,6%)
2	22 (37,9%)
3	13 (22,4%)

4	8 (13,8%)
5	2 (3,4%)
6	3 (5,2%)
>6	3 (5,2%)
Chimiothérapie concomitante	11 (19,0%)
Caractéristiques du traitement	
	Procédures (n=63)
Nombre moyen de traitements par patient	1,09
Embolisations prophylactiques avant le traitement	
Oui	12 (19,0%)
Non	43 (68,3%)
Donnée manquante	8 (12,7%)
Type d'administration	
Bi-lobaire avec une seule infusion	9 (14,3%)
Bi-lobaire avec plusieurs infusions en un seul traitement	20 (31,7%)
Bi-lobaire avec plusieurs traitements séquentiels	6 (9,5%)
Lobe droit uniquement	20 (31,7%)
Lobe gauche uniquement	8 (12,7%)
Infusions de SIR-SPHERES au cours d'un même traitement	
Nombre moyen	1,64
1	26 (41,3%)
2	23 (36,5%)
3	6 (9,5%)
Donnée manquante	8 (12,7%)
Radioactivité médiane administrée par traitement, GBq [Q1-Q3]	1,5 [1,0–1,8]
Radioactivité complètement administrée (≥90% de la prescription)	61 (96,8%)
Causes de l'échec de l'administration complète du traitement :	
Dissection vasculaire	0
Hémostase	0

	Spasme vasculaire		0		
	Autre raison		2 (3,2%)		
	Durée de séjour à l'hôpital				
	0 nuit (moins de 24 heures)		0 (0%)		
	1 nuit (de 24 à 48 heures)		35 (55,6%)		
	2 nuits (de 48 à 72 heures)		15 (23,8%)		
	≥3 nuits (≥72 heures)		12 (19,0%)		
	Donnée manquante		(1,6%)		
Effet thérapeutique	Critère de résultat principal – Intention du traitement par SIRT		Patients (n=58)	n=192	
	A) Traitement par SIRT en première ligne		0	77 (40,1%)	
	B) Traitement par SIRT en seconde ligne ou ultérieur		28 (48,3%)	8 (4,2%)	
	C) Traitement par SIRT après des antécédents de traitement loco-régional ou chirurgical		1 (1,7%)	91 (47,4%)	
	D) Addition de la SIRT à une stratégie multimodale à visée curative		16 (27,6%)	7 (3,6%)	
	E) Traitement par SIRT chez des patients intolérants ou inéligibles à un traitement systémique		0	3 (1,6%)	
	F) Autre intention		13 (22,4%)	6 (3,1%)	
	Survie globale	N	OS médiane, en mois	IC 95%	p-value
	Tous les patients	58	10,6	7,9-12,1	-
	Âge				0.444
	≥70 ans	17	11,2	3,5-14,0	
	<70 ans	41	10,5	7,0-13,5	
	ECOG				0.477
≥1	30	10,8	6,1-12,1		
0	22	10,4	5,6-14,0		

Métastases extra-hépatiques				0.047	
Oui	22	9,0	3,5-11,6		
Non	36	11,4	7,0-15,8		
Envahissement tumoral hépatique				0.027	
>25%	15	5,1	1,6-8,0		
≤25%	36	11,4	8,2-15,8		
Atteinte tumorale hépatique				0.001	
Bi-lobaire	36	8,0	5,4-11,2		
Uni-lobaire	22	NR	10,4-NR		
Tumeur primaire in situ				0.015	
Oui	14	7,0	3,2-10,8		
Non	44	11,6	8,0-14,0		
Traitement à visée curative post-SIRT*				0.049	
Oui	2	NR	NR-NR		
Non	51	10,6	8,0-12,1		
Conforme aux critères du remboursement**				0.070	
Oui	10	NR	1,8-NR		
Non	48	10,4	6,1-11,6		
Survie globale - Modèle de régression de Cox			HR	IC 95%	p-value
Envahissement tumoral hépatique (>25% vs ≤25%)			2.05	1.01-4.19	0.048
Atteinte tumorale hépatique (Bi-lobaire vs Uni-lobaire)			4.02	1.61-10.01	0.003

Figure 4 : CIRT-FR - Survie globale (MHCCR)

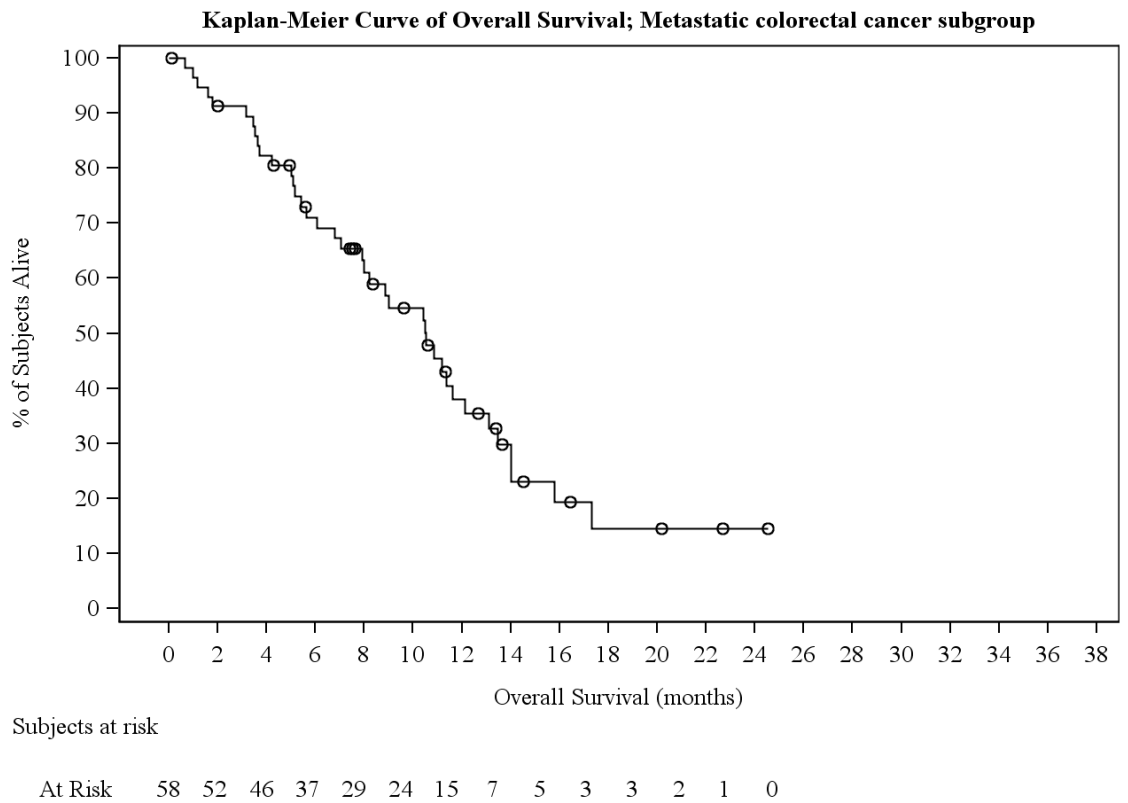


Figure 5 : CIRT-FR - Survie globale suivant la présence de métastases extra-hépatiques (MHCCR)

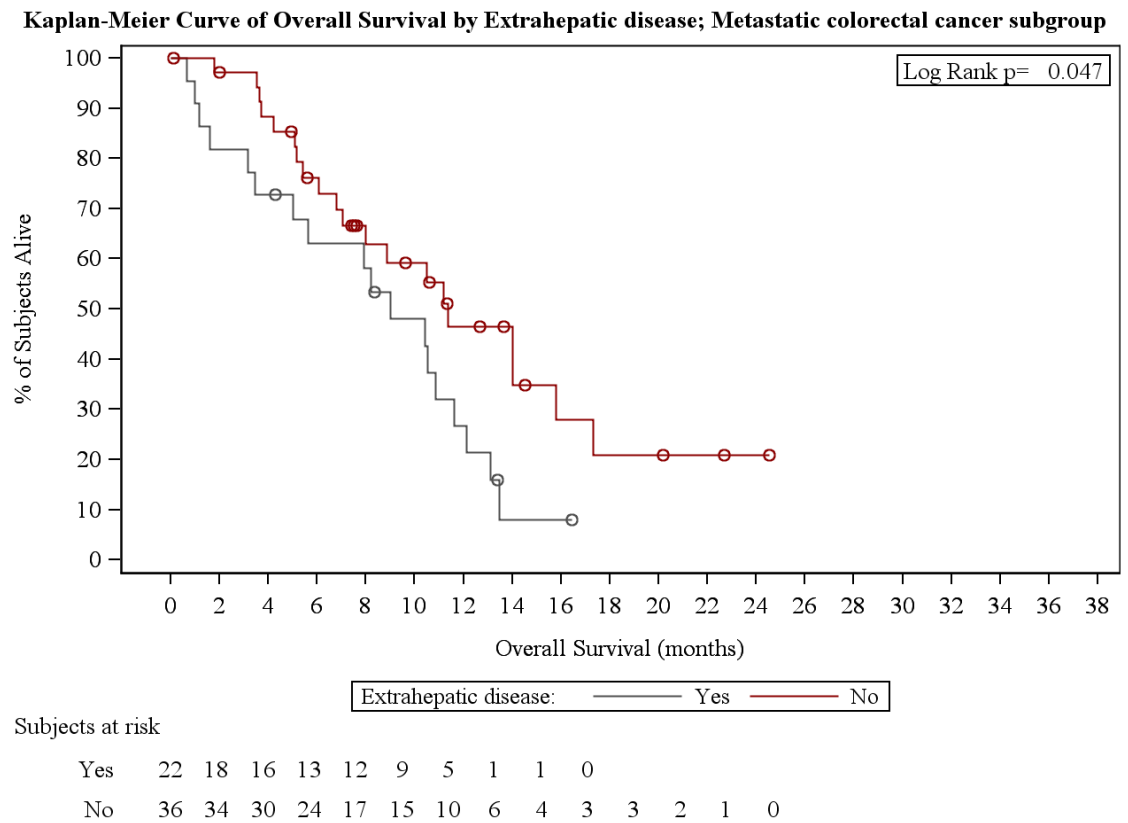
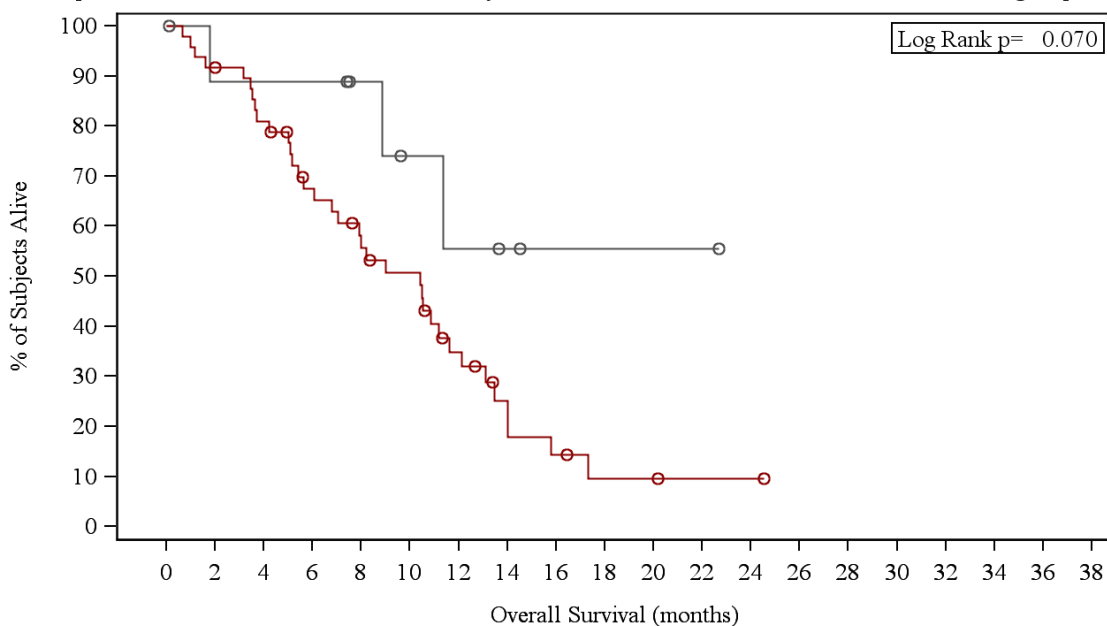


Figure 6 : CIRT-FR - Survie globale suivant la conformité aux critères du remboursement (MHCCR)

Kaplan-Meier Curve of Overall Survival by Reimbursement; Metastatic colorectal cancer subgroup



CRC w/in Reimbursement: — Yes — No

Subjects at risk

Yes	10	8	8	8	6	4	3	2	1	1	1	1	0
No	48	44	38	29	23	20	12	5	4	2	2	1	1

Réponse tumorale hépatique	Patients (n=58)
Réponse complète (CR)	4 (6,9%)
Réponse partielle (PR)	10 (17,2%)
Maladie stable (SD)	3 (5,2%)
Maladie progressive (PD)	32 (55,2%)
Non évaluable (NE)	9 (15,5%)

ID patient	Traitement secondaire à visée curative reçu	Meilleure réponse tumorale	Statut au moment de l'analyse intermédiaire
150	Résection chirurgicale R0	PR	Suivi du patient en cours
245	Résection chirurgicale	PR	Suivi du patient en cours

EORTC QLQ-C30 différence entre inclusion et visite à 3 mois	N	Score à l'inclusion	à 3 mois	Différence à 3 mois	Écart type	p-valeur
Score fonctionnel physique	25	82.4	-4.5	-4.5	16.2	0.137
Score fonctionnel de rôle	25	80.7	-10.0	-10.0	26.4	0.070
Score fonctionnel émotionnel	25	75.3	3.3	3.3	14.6	0.230

Score fonctionnel cognitif	25	90.0	-5.3	23.9	0.328
Score fonctionnel social	25	70.7	4.7	33.5	0.565
Score Global Health Status	25	37.3	5.3	19.2	0.162
EORTC QLQ-C30 différence entre inclusion et dernière visite avant progression					
	N	Score à l'inclusion	Différence à 3 mois	Écart type	p-valeur
Score fonctionnel physique	20	82.7	-9.0	14.1	0.010
Score fonctionnel de rôle	20	84.2	-15.0	27.5	0.025
Score fonctionnel émotionnel	20	78.3	1.3	13.6	0.719
Score fonctionnel cognitif	20	91.7	-5.8	17.3	0.219
Score fonctionnel social	20	72.5	5.8	28.8	0.440
Score Global Health Status	20	37.5	6.7	18.8	0.129

Figure 7 : CIRT-FR - Évolution du score Global Health Status du questionnaire EORTC QLQ-C30 (MHCCR)

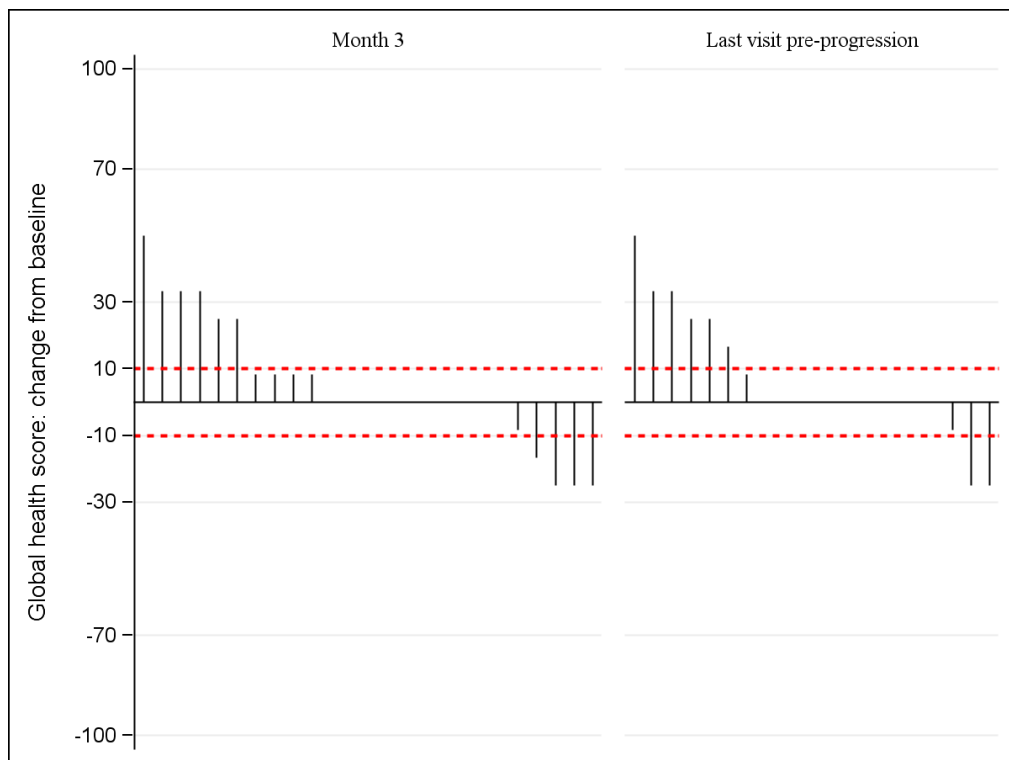


Figure 8 : CIRT-FR - Évolution des scores fonctionnels du questionnaire EORTC QLQ-C30 (MHCCR)

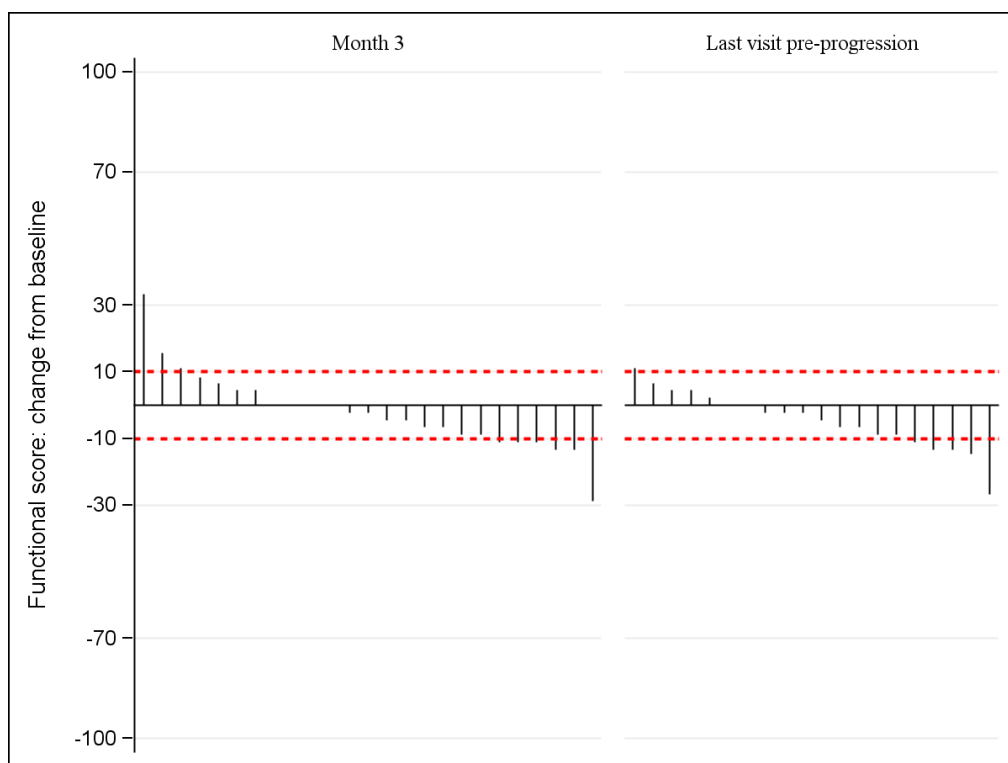
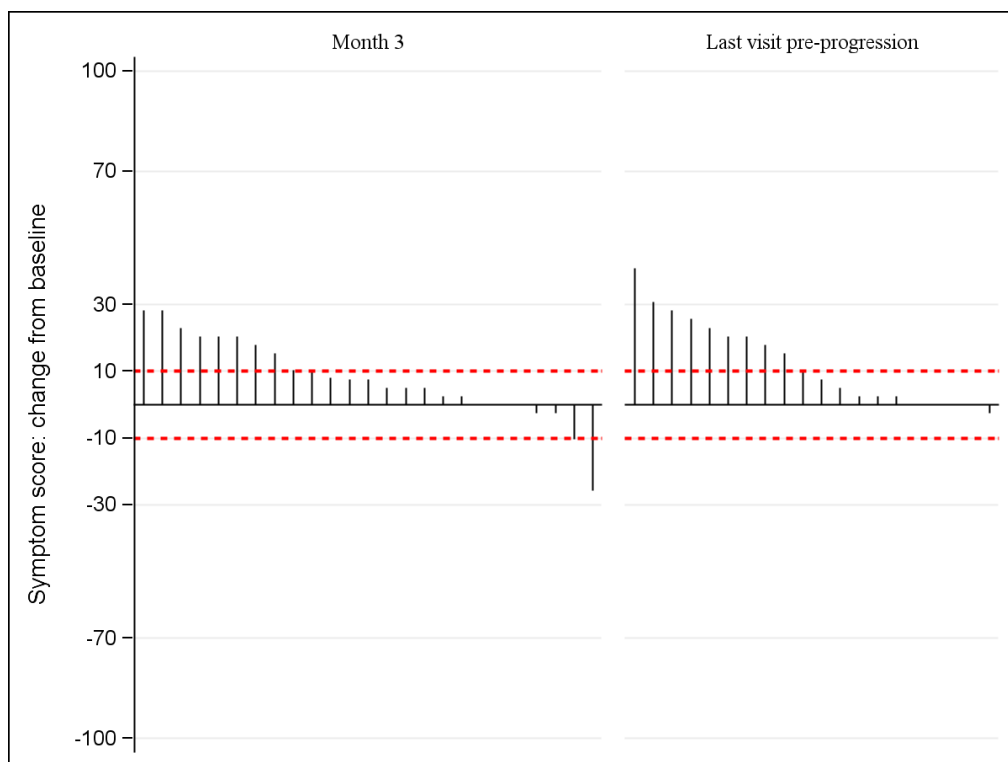


Figure 9 : CIRT-FR - Évolution des scores de symptômes du questionnaire EORTC QLQ-C30 (MHCCR)



Événements indésirables

Patients avec des événements indésirables liés ou non à la SIRT	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Non gradé
Patients avec un EI	29 (50,0%)	12 (20,7%)	1 (1,7%)	0	3 (5,2%)

Nombre total d'EI	78	20	1	0	21
Patients avec un EI lié à la SIRT	6 (10,3%)	1 (1,7%)	0	0	1 (1,7%)
Type d'EI lié à la SIRT :					
Hépatique et du système porte	3 (5,2%)	1 (1,7%)	-	-	1 (1,7%)
Fatigue	2 (3,4%)	-	-	-	-
Douleurs abdominales	1 (1,7%)	-	-	-	-
Digestif	1 (1,7%)	-	-	-	-
Constitutionnel	1 (1,7%)	-	-	-	-
Fièvre	1 (1,7%)	-	-	-	-
Autre type, non classé	2 (3,4%)	-	-	-	2 (3,4%)