

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****THERASPHERE****Microsphères d'Yttrium-90**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 octobre 2024

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 octobre 2024.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : BIOCOMPATIBLES UK LIMITED (Royaume-Uni)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : – Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; – Une absence de diffusion extra-hépatique ; – Une charge tumorale $< 50\%$ et un score Child-Pugh A-B.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Chimiothérapie systémique seule ou traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 28/01/2020, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques :

- Les recommandations l'ESMO (2023), du TNCD (2022), du NCCN (2024) et de l'ACR (2022).

Données spécifiques :

- Un rapport intermédiaire de l'étude post-inscription dont l'objectif était de collecter les données relatives à la survie et la qualité de vie concernant l'utilisation en vie réelle de THERASPHERE en France ;
- Une étude de Edeline *et al.* (2024) dont l'objectif était de comparer les données de 84 patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique avancé traités en 1ère ligne, soit par chimiothérapie systémique seule, soit par association avec la SIRT avec un suivi médian de 24,8 mois pour le groupe SIRT + chimiothérapie et un suivi médian de 15,7 mois pour le groupe chimiothérapie seule.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable THERASPHERE est IRM compatible sans conditions.

THERASPHERE est un implant de radioembolisation et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Comme pour les autres indications retenues pour ce dispositif, la Commission maintient sa demande de disposer des données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment des résultats finaux de l'étude post-inscription lors du prochain renouvellement d'inscription.

Population cible

La population cible de THERASPHERE, dans l'indication du cholangiocarcinome intrahépatique, est au maximum de 120 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	19
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	20
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	21
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	21
6.1 Comparateur retenu	21
6.2 Niveau d'ASR	22
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	22
8. Durée d'inscription proposée	22
9. Population cible	22
Annexes	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2024

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).

1.2 Modèles et références

La demande concerne les références suivantes (identiques à celles précédemment inscrites sur la LPPR, seul le libellé a été modifié) :

Modèles	Références	Nouvelles références
Modèles standard		
Yttrium - 90 TheraSphere (3 GBq)	10092192	M00139551CE0300
Yttrium - 90 TheraSphere (5 GBq)	10092193	M00139551CE0500
Yttrium - 90 TheraSphere (7 GBq)	10092194	M00139551CE0700
Yttrium - 90 TheraSphere (10 GBq)	10092195	M00139551CE1000
Yttrium - 90 TheraSphere (15 GBq)	10092196	M00139551CE1500
Yttrium - 90 TheraSphere (20 GBq)	10092197	M00139551CE2000
Modèles adaptés		
Yttrium - 90 TheraSphere (3.5 GBq) Custom Dose	10094415	M00139551CE0350
Yttrium - 90 TheraSphere (4 GBq) Custom Dose	10094416	M00139551CE0400
Yttrium - 90 TheraSphere (4.5 GBq) Custom Dose	10094417	M00139551CE0450
Yttrium - 90 TheraSphere (5.5 GBq) Custom Dose	10094418	M00139551CE0550
Yttrium - 90 TheraSphere (6 GBq) Custom Dose	10094419	M00139551CE0600
Yttrium - 90 TheraSphere (6.5 GBq) Custom Dose	10094420	M00139551CE0650
Yttrium - 90 TheraSphere (7.5 GBq) Custom Dose	10094421	M00139551CE0750
Yttrium - 90 TheraSphere (8 GBq) Custom Dose	10094422	M00139551CE0800
Yttrium - 90 TheraSphere (8.5 GBq) Custom Dose	10094423	M00139551CE0850
Yttrium - 90 TheraSphere (9 GBq) Custom Dose	10094424	M00139551CE0900
Yttrium - 90 TheraSphere (9.5 GBq) Custom Dose	10094425	M00139551CE0950
Yttrium - 90 TheraSphere (10.5 GBq) Custom Dose	10094426	M00139551CE1050
Yttrium - 90 TheraSphere (11 GBq) Custom Dose	10094427	M00139551CE1100
Yttrium - 90 TheraSphere (11.5 GBq) Custom Dose	10094428	M00139551CE1150
Yttrium - 90 TheraSphere (12 GBq) Custom Dose	10094429	M00139551CE1200
Yttrium - 90 TheraSphere (12.5 GBq) Custom Dose	10094430	M00139551CE1250
Yttrium - 90 TheraSphere (13 GBq) Custom Dose	10094431	M00139551CE1300
Yttrium - 90 TheraSphere (13.5 GBq) Custom Dose	10094432	M00139551CE1350
Yttrium - 90 TheraSphere (14 GBq) Custom Dose	10094433	M00139551CE1400
Yttrium - 90 TheraSphere (14.5 GBq) Custom Dose	10094434	M00139551CE1450
Yttrium - 90 TheraSphere (15.5 GBq) Custom Dose	10094435	M00139551CE1550
Yttrium - 90 TheraSphere (16 GBq) Custom Dose	10094436	M00139551CE1600

Yttrium - 90 TheraSphere (16.5 GBq) Custom Dose	10094437	M00139551CE1650
Yttrium - 90 TheraSphere (17 GBq) Custom Dose	10094438	M00139551CE1700
Yttrium - 90 TheraSphere (17.5 GBq) Custom Dose	10094439	M00139551CE1750
Yttrium - 90 TheraSphere (18 GBq) Custom Dose	10094440	M00139551CE1800
Yttrium - 90 TheraSphere (18.5 GBq) Custom Dose	10094441	M00139551CE1850
Yttrium - 90 TheraSphere (19 GBq) Custom Dose	10094442	M00139551CE1900
Yttrium - 90 TheraSphere (19.5 GBq) Custom Dose	10094443	M00139551CE1950

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le dispositif THERASPHERE est fourni dans une fiole de 1,0 mL à fond en « V » emballée sous écran acrylique. Cette fiole est stérilisée à l'autoclave et conditionnée en emballage unitaire.

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

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

	Indication LPP	Indication revendiquée
Cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récidive après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : – Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; – Une absence de diffusion extra-hépatique ; – Une charge tumorale $< 50\%$ et un score Child-Pugh A-B.	<i>Identique par rapport à l'indication LPPR actuelle.</i>

L'indication du marquage CE est la suivante : « *THERASPHERE est utilisé dans le traitement des tumeurs hépatiques malignes* ».

La notice précise que : « *THERASPHERE est relativement contre-indiqué sur les patients :*

- *présentant un envahissement de la veine porte principale à un degré tel qu'ils ou elles ne pourraient pas tirer de bénéfice du traitement par THERASPHERE ;*
- *présentant un remplacement tumoral du foie $> 70\%$;*
- *ayant un score de Child-Pugh C (CP C), dans le cas de patients atteints d'un CHC, dont la cirrhose hépatique sous-jacente limite fortement le degré de fonction hépatique normale ;*

- ayant des comorbidités ou un mauvais état de santé général (p. ex., score sur l'échelle de performances ECOG > 2) pouvant en faire un mauvais candidat au traitement par rayonnement locorégional ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : « *chimiothérapie ou traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie* ».

1.4.3 ASR revendiquée

Une ASR de niveau IV (mineure) est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Cette demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription (extension d'indication, revalorisation d'ASA pour les indications du carcinome hépato-cellulaire et des métastases hépatiques et modification du libellé des références) pour THERASPHERE a été précédée d'une demande d'extension des indications en 2020 et de deux demandes d'inscription respectivement en 2011 et 2018 sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

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

Puis THERASPHERE a de nouveau été évalué par la Commission en date du 20 février 2018². La Commission a émis un avis favorable quant à son inscription dans l'indication : « *traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib* ». Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 19 décembre 2018³ (Journal officiel du 21/12/2018).

La dernière évaluation de THERASPHERE par la Commission date du 28/01/2020⁴ et portait sur les métastases hépatiques du cancer colorectal et les cholangiocarcinomes intrahépatiques. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁵ du 20/03/2020 (Journal officiel du 26/03/2020).

¹ Avis de la Commission du 31/05/2011 relatif à THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1060262/fr/therasphere-31-mai-2011-3508-avis

² Avis de la Commission du 20/02/2018 relatif à THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2831677/fr/therasphere

³ Arrêté du 19/12/2018 portant inscription des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG International au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/12/2018. <https://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 10/09/2024]

⁴ Avis de la Commission du 28/01/2020 relatif à THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3197013/fr/therasphere-avis-de-la-cnedimts-du-28/01/2020

⁵ Arrêté du 20/03/2020 portant modification des conditions d'inscription des microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE du groupe BTG International inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 26/03/2020. <https://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 10/09/2024]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III DMIA, notification par TÜV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

THERASPHERE se compose de microsphères en verre, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 30 microns et contenant de l'Yttrium-90. L'Yttrium-90 est un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire. La durée de vie moyenne de l'Yttrium-90 est de 3,85 jours. Le parcours moyen dans les tissus est de 2,5 mm et la demi-vie de 64,1 heures.

La technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) utilisant THERASPHERE fait l'objet de préconisations en vue d'une dosimétrie personnalisée^{6,7,8}.

3.3 Fonctions assurées

THERASPHERE est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée "curiethérapie" qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

Les microsphères scellées et chargées à l'Yttrium-90 sont implantées dans les tumeurs hépatiques via l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères sont distribuées de façon hétérogène dans le foie en raison de la physiologie du flux artériel hépatique, du rapport tumeur/foie normal, de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur. Une fois implantées, ces microsphères vont se loger de manière préférentielle dans les artéioles des nodules cancéreux et délivrer un rayonnement local de l'ordre de quelques millimètres afin de détruire ces derniers. À usage thérapeutique, 94% des bêta radiations de l'Yttrium-90 sont délivrées en 11 jours. Le niveau de radiation diminue rapidement avec la distance limitant ainsi l'activité à proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain.

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 76), l'acte associé à la technique de radiothérapie sélective interne est référencé sous le chapitre « Chimiothérapie anticancéreuse intraartérielle hépatique ».

⁶ Salem R, Padia SA, Lam M, Chiesa C, Haste P, Sangro B et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(2):328-343.

⁷ Les préconisations d'un comité de 14 experts financé par BOSTONS SCIENTIFIC sur la dosimétrie personnalisée de la SIRT utilisant THERASPHERE ont été publiées. Une approche personnalisée utilisant la dosimétrie est recommandée pour l'approche curative (lobectomie radique) et les approches palliatives. Une étude randomisée récente, DOSISPHERE-01, montre que la réponse tumorale chez les patients ayant une réserve hépatique $\geq 30\%$ est optimisée lorsque la dose minimale absorbée par la tumeur est ≥ 205 Gy et que la dose absorbée par les tissus sains est ≤ 120 Gy. Le ciblage d'une dose absorbée de 40 à 70 Gy à l'ensemble du tissu hépatique sain peut être effectué en toute sécurité chez un patient Child-Pugh A.

⁸ Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T et al. DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(1):17-29.

À noter que l'indication mentionnée dans la CCAM relative à cet acte est : « *carcinome hépatocellulaire* ». L'indication cholangiocarcinome intrahépatique n'est pas précisée pour ces actes.

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

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La commission a déjà évalué le dispositif THERASPHERE dans différentes indications à plusieurs reprises. Seul le précédent avis dans l'indication du cholangiocarcinome intrahépatique est développé ci-dessous :

Avis	Indication	SA / ASA / comparateur	Données disponibles
28/01/2020⁴ Modification des conditions d'inscription (extention d'indication aux CCI)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : – Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ; – Une absence de diffusion extra-hépatique ; – Une charge tumorale < 50% et un score Child-Pugh A-B.	SA suffisant ASA IV / traitement symptomatique adapté	8 nouvelles études spécifiques : – 2 études prospectives non comparatives monocentriques – 1 étude rétrospective multicentrique non comparative – 1 étude rétrospective multicentrique non comparative – 4 études rétrospectives monocentriques

À noter que la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription de toutes les indications à la transmission des résultats d'une étude rapportant les résultats en termes de survie et de qualité de vie sur l'ensemble des patients traités par THERASPHERE.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Le demandeur a fourni les nouvelles données non spécifiques suivantes, dans le cholangiocarcinome intrahépatique :

- Les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (2023)⁹ sur les cancers des voies biliaires ;

⁹ Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2023;34(2):127–40.

- Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR) sur les cancers des voies biliaires (2022)¹⁰.

Par ailleurs, il a été identifié une version plus récente des recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2024)¹¹, les recommandations du TNCD (2023)¹² ainsi que les recommandations de l'*American College of Radiology* (ACR) (2022)¹³.

→ Recommandations

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024)¹¹

Les patients atteints d'un CCI doivent être évalués en vue de thérapies potentiellement curatives (résection et, pour les petites lésions, ablation). Un traitement locorégional (ablation, thérapies intra-artérielles et radiothérapie) peut être envisagé chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou qui sont en attente d'autres traitements.

Les options de traitement pour les patients atteints d'une maladie non résécable ou métastatique comprennent dans l'ordre :

1. une thérapie systémique ;
2. une participation à un essai clinique ;
3. une thérapie locorégionale (radiothérapie ou thérapies intra-artérielles) ;
4. des soins palliatifs.

La thérapie intra-artérielle n'est recommandée que dans le cadre d'un essai clinique ou dans des centres expérimentés, dans des cas soigneusement sélectionnés, pour les patients atteints d'une maladie avancée confinée au foie.

Par ailleurs, le NCCN précise également :

- Les tumeurs hépatiques peuvent faire l'objet de thérapie intra-artérielle à condition que l'apport à la tumeur puisse être isolé sans traitement non ciblé excessif ;
- Certains patients présentant une maladie extra-hépatique limitée (ganglion lymphatique hilaire ≤ 3 cm ou ≤ 5 nodules pulmonaires de ≤ 1 cm chacun) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie intra-artérielle en association avec un traitement systémique ;
- La thérapie intra-artérielle peut être utilisée seule ou suivie d'une chimiothérapie systémique dans le but de prolonger la survie ou d'obtenir une résection à visée curative ;
- Lors d'un traitement par Yttrium-90, une dosimétrie personnalisée/une segmentectomie d'irradiation pour atteindre > 205 Gy à la tumeur peut améliorer les résultats ;
- L'Yttrium-90 est contre-indiqué chez les patients dont la bilirubine > 3 mg/dL.

European Society for Medical Oncology (ESMO) (2023)⁹

La chirurgie radicale est le seul traitement à visée curative du cholangiocarcinome [III, A].

¹⁰ Malka D, Blanc JF, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Coriat R, de Baère T et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Juillet 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>].

¹¹ NCCN. Biliary Tract Cancers. Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2024.

¹² Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Camus-Duboc M et al. Cancer des voies biliaires. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Septembre 2023, en ligne [<http://www.tncd.org>].

¹³ Expert Panel on Interventional Radiology; Knavel Koepsel EM, Smolock AR, Pinchot JW, Kim CY, Ahmed O et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Liver Cancer: 2022 Update. J Am Coll Radiol. 2022;19(11S):S390-S408.

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

- une association de chimiothérapies (cisplatine et gemcitabine ± durvalumab) est recommandée chez les patients avec un état général préservé (indice fonctionnel 0 ou 1) [I, A] ;
- une monothérapie (gemcitabine) est recommandée en cas d'indice fonctionnel de 2 [IV, B].

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

L'ESMO indique que les thérapies intra-artérielles telles que la radioembolisation (microsphères d'Yttrium 90), en association avec la chimiothérapie, peuvent être considérées comme une option, pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique non métastatique inopérable [III, C]^{14,15,16,17}.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (2023)¹²

Selon le TNCD, les traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, embolisation, chimioembolisation, radioembolisation) sont proposés aux patients avec cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, soit en première intention, soit après progression tumorale sous traitement systémique. Le niveau de preuve de l'efficacité de ces traitements est faible, les études disponibles étant quasiment toutes non randomisées et le plus souvent monocentriques, à collecte rétrospective, de petite taille et hétérogènes, notamment quant à la sélection des patients (traitements antérieurs, taille et nombre de lésions traitées, présence d'une invasion macrovasculaire ou d'une maladie extra-hépatique...), aux techniques employées et aux critères de jugement (Edeline *et al.* (2021)¹⁴).

Les recommandations du TNCD 2023 sont les suivantes :

- **En 1ère ligne :**
 - Il n'est pas recommandé de réaliser un traitement intra-artériel seul si les traitements standards sont possibles ;
 - Les traitements intra-artériels hépatiques (radioembolisation, chimioembolisation, chimiothérapie) et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être discutés en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable (ou chez un patient non opérable) sans maladie extra-hépatique ;
 - Les traitements intra-artériels hépatiques seront combinés à une chimiothérapie systémique (avis d'experts) ;
 - Le choix de la technique dépend de leur disponibilité et de l'expertise locale (grade C).
- **En 2ème ligne et au-delà :**
 - Les traitements intra-artériels hépatiques (radioembolisation, chimioembolisation, chimiothérapie) et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être discutés en cas de cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable (ou chez un patient non opérable) en traitement de recours après échec des traitements standards systémiques en l'absence de progression extra-hépatique (grade C) ;

¹⁴ Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, Jacobs T, Hubner RA, Palmer D et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev* 2021; 99:102258.

¹⁵ Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C, Zhong JH, Cescon M, Pinna AD et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int.* 2017;37(7):1056-1064.

¹⁶ Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):51-59.

¹⁷ Cercek A, Boerner T, Tan BR, Chou JF, Gönen M, Boucher TM et al. Assessment of Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Combination With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):60-67.

- Le choix de la technique dépend de leur disponibilité et de l'expertise locale (grade C).

American College of Radiology (ACR) (2022)¹³

L'ACR indique que dans les cas de cholangiocarcinome intrahépatique (cholangiocarcinome lobaire hépatique périphérique < 3 cm sans dilatation des canaux biliaires, invasion vasculaire macroscopique, lymphadénopathie régionale ou métastases à distance), la radioembolisation peut être appropriée. Elles basent ses recommandations sur une étude monocentrique qui suggère une amélioration de la survie chez les patients atteints de cholangiocarcinome périphérique¹⁸.

En général, la résection chirurgicale ou l'ablation percutanée du foie est appropriée pour un cholangiocarcinome lobaire intrahépatique périphérique < 3 cm.

Pour le cholangiocarcinome canalaire (cholangiocarcinome hilaire > 3 cm avec des marges mal définies, une invasion vasculaire et une lymphadénopathie périportale), les thérapies systémiques sont généralement appropriées.

La radioembolisation peut être bénéfique pour les CCI non résécables après l'échec d'une chimiothérapie de 1ère ligne (cisplatine + gemcitabine)^{19,20}.

Synthèse des conclusions des recommandations professionnelles

Au total, les dernières recommandations professionnelles (NCCN 2024, ESMO 2023, TNCD 2023 et ACR 2022) relatives à la prise en charge des cancers biliaires placent la radioembolisation comme traitement à visée palliative pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques non résécables ou en échec d'une première ligne de chimiothérapie. Les données sur lesquelles se basent ces recommandations sont de faible qualité méthodologique (études hétérogènes à collecte rétrospective des données).

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

La firme a fourni les nouvelles données suivantes :

- Un rapport intermédiaire²¹ de l'étude post-inscription dont l'objectif était de collecter les données relatives à la survie et la qualité de vie concernant l'utilisation en vie réelle de THERASPHERE en France ;
- Une étude de Edeline *et al.* (2024)²² dont l'objectif était de comparer les données de 84 patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique avancé traités en 1ère ligne, soit par chimiothérapie systémique seule, soit par association avec la SIRT avec un suivi médian de 24,8 mois pour le groupe SIRT + chimiothérapie et un suivi médian de 15,7 mois pour le groupe chimiothérapie seule.

¹⁸ Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-91.

¹⁹ Jia Z, Paz-Fumagalli R, Frey G, Sella DM, McKinney JM, Wang W. Resin-based yttrium-90 microspheres for unresectable and failed firstline chemotherapy intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:481-9.

²⁰ Padia SA. Y90 Clinical Data Update: Cholangiocarcinoma, Neuroendocrine Tumor, Melanoma, and Breast Cancer Metastatic Disease. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019;22(2):81-86.

²¹ Rapport intermédiaire du 15 octobre 2023. Boston Scientific. A Prospective, Post Approval, Multiple Centre, Open- Label, Non-Interventional, Registry Study to Evaluate Effectiveness of TheraSphere in Clinical Practice in France (PROACTIF). 2023.

²² Edeline J, Bridgewater J, Campillo-Gimenez B, Neveu E, Phelip JM, Neuzillet C et al. Chemotherapy with or without selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: Data from clinical trials. *Hepatology.* 2024;79(1):96-106.

Étude post-inscription PROACTIF – Rapport intermédiaire du 15 octobre 2023

Les résultats de cette analyse intermédiaire sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

L'étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription lors de son avis du 20/02/2018².

Un rapport sur les résultats intermédiaires daté du 15 octobre 2023 (avec protocole final daté de juin 2020) et portant sur 840 patients inclus avant le 31 janvier 2023 a été fourni.

L'étude est encore en cours à ce jour. Les derniers patients ont été inclus le 31 décembre 2023 et l'étude sera terminée le 31 décembre 2024, à l'issue des 12 mois de suivi des patients.

Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, en vie réelle réalisée en France dont l'objectif est de collecter les données relatives à la survie et la qualité de vie concernant l'utilisation de THERASPHERE.

Méthode

Tous les patients pour lesquels un traitement par THERASPHERE a été prescrit et remboursé en France étaient éligibles à cette étude.

Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la qualité de vie mesurée par le questionnaire FACT-Hep²³.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- Ré-hospitalisations à 30 jours ;
- Sécurité ;
- Attentes / objectifs du traitement et si ces objectifs ont été atteints ;
- Caractéristiques des patients et du traitement ;
- Réponse de la tumeur au traitement ;
- Comparaison des résultats en fonction des caractéristiques à l'inclusion des patients, de la tumeur et de la procédure ;
- Traitements post-THERASPHERE.

Aucun calcul de l'échantillon n'a été réalisé. Il était prévu de recruter plus de 500 patients dans une trentaine de sites.

Résultats

Seuls les résultats des patients atteints de cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) sont décrits ci-dessous.

Entre décembre 2018 et janvier 2023, 956 patients toutes indications confondues ont été sélectionnés dans 32 centres français (sur 38 centres existants en France) et 840 ont été inclus dans le registre (116 patients exclus en raison d'opposition de recueil des données et d'inclusion dans d'autres essais cliniques avec THERASPHERE). Un total de 128 (15%) patients (âge moyen de 68 ans ; 52,3% d'hommes) était traité pour des CCi. La durée moyenne de suivi était de 7,37 mois et le taux de perdus de vue avant le suivi à 12 mois de 3,1% pour les patients atteints avec une CCi.

Aucun registre de non-inclusion n'est prévu.

²³ FACT-HEP (Functional Assessment of Cancer Therapy – Hepatobiliary) : auto-questionnaire de 45 items spécifique des cancers hépatobiliaires. Comprend 4 dimensions (bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel) ainsi que d'une sous-échelle spécifique au cancer hépatobiliaire de 18 items (douleurs dorsales et abdominales, symptômes gastro-intestinaux, anorexie, la perte de poids et jaunisse). Tous les items sont évalués sur une échelle de 5 points allant de 0 = pas du tout à 4 = beaucoup. Des scores plus élevés sur toutes les échelles du FACT-Hep reflètent une meilleure qualité de vie ou une diminution des symptômes.

Les principales caractéristiques de ces patients et de la tumeur sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Caractéristiques des patients	CCi (N=128)
Antécédent alcool	32 (25,0%)
Hypertension artérielle	54 (42,2%)
Diabète	33 (25,8%)
Antécédent tabagisme	37 (28,9%)
Pathologie coronarienne	15 (11,7%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	11 (8,6%)
Insuffisance rénale	8 (6,3%)
Accident vasculaire cérébral	6 (4,7%)

La plupart des patients souffraient d'une maladie hépatique sous-jacente : fibrose hépatique (9,4%) ou cirrhose hépatique (21,1%).

Caractéristiques de la tumeur	CCi (N=128)
Diamètre lésion index, mm	104
Moyenne ± ET	71,4 (± 34,40)
Médiane	70,0
≤ 5 cm	30 (28,8%)
> 5 cm	74 (71,2%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	57 (44,5%)
A5	45 (35,2%)
A6	12 (9,4%)
B7	3 (2,3%)
B8/9	/
Score ECOG, n (%)	
0	79 (61,7%)
1	36 (28,1%)
2	4 (3,1%)
Non documenté dans CRF	9 (7,0%)

L'activité administrée (GBq) aux patients CCi était en moyenne de 2,8 GBq.

- Critères de jugement principaux
 - Survie globale

A la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les 128 patients atteints de CCi, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 17,2 mois (IC95% : 13,4-23,9) avec 78/128 patients (60,9%) censurés.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, le taux de survie globale estimé est de 87,9% (IC95% : 80,0-92,8) à 6 mois et de 70,8% (IC95% : 60,4-79,0) à 12 mois.

- Qualité de vie (FACT-Hep)

Un questionnaire a été remis au patient dans le mois précédant l'administration de THERASPHÈRE, puis à chaque visite de suivi jusqu'au décès ou au retrait du patient de l'étude.

A 4 mois, n=24 patients ont rempli le questionnaire. La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -3,98 (T1, T3 : -11,32 ; 9,18). Au vu du faible effectif, ces données sont difficilement interprétables. Il n'y a pas de données à 12 mois.

- Critères de jugement secondaires
 - Sécurité

Dans la population CCI, 8,6% des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave. Le nombre de patients ayant au moins un événement lié au dispositif ou à la procédure était de 7 (5,5%).

Au total, 1 patient CCI est décédé. Son décès était lié à la procédure d'administration et/ou au dispositif (ascite (n=1)).

n (%)	CCI (N=128)
– Nb patients avec au moins un événement	11 (8,6%)
– Troubles hépatobiliaires	4 (3,1%)
– Ascite	2 (1,6%)
– Troubles gastro-intestinaux	2 (1,6%)
– Douleur abdominale	1 (0,8%)
– Infections et infestations	3 (2,3%)
– Septicémie	2 (1,6%)
– Troubles généraux et affections au site d'administration	3 (2,3%)
– Fièvre	1 (0,8%)

Commentaire

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI rapportent une survie globale médiane de 17,2 mois (avec 60,9% des patients censurés). Concernant la qualité de vie, les résultats sont difficilement interprétables au vu du petit effectif analysé (n=24). De plus, il s'agit de résultats préliminaires dont l'analyse de la qualité de vie n'a pas pu être réalisée jusqu'à 12 mois de suivi.

Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHÈRE.

Néanmoins, les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés et l'inflation du risque alpha n'a pas été prise en compte. La significativité de la qualité de vie FACT-Hep n'a pas été recherchée et aucun objectif de résultat n'a par ailleurs été défini.

En l'état, les données fournies ne répondent que partiellement à la demande initiale quant à l'obtention de données cliniques sur la survie globale et la qualité de vie à 12 mois minimum.

Étude de Edeline et al. (2024)

Il s'agit d'une étude d'émulation dont l'objectif était de comparer les données de patients atteints de cholangiocarcinome intra hépatique avancé traités en 1ère ligne, soit par chimiothérapie systémique seule, soit par association avec la SIRT à partir d'études prospectives avec un suivi médian de 24,8 mois pour le groupe SIRT + chimiothérapie et un suivi médian de 15,7 mois pour le groupe chimiothérapie seule.

Méthode

Cette étude est une émulation d’essai cible visant à reproduire un hypothétique essai contrôlé randomisé avec des données observationnelles. Un score de propension a été utilisé pour assurer la comparabilité des groupes. Les données manquantes ont été imputées.

Les données individuelles des patients issues des études prospectives ABC-01/-02²⁴, ABC-03²⁵, BINGO²⁶, PRODIGE 38 AMEBICA²⁷ et MISPHEC²⁸ ont été recueillies. Les données des patients atteints de CCI avancé traités par chimiothérapie seule dans les cinq premières études ont été comparées aux données des patients traités par SIRT (THERASPHERE) et chimiothérapie de l’étude MISPHEC.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme le temps entre le début du suivi et le décès, quelle qu’en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires incluaient la survie sans progression définie comme le temps entre le début du suivi et la progression ou le décès, quelle qu’en soit la cause, selon ce qui survient en premier et le taux de résection.

Résultats

Sur les 664 patients inclus dans les études ABC-01, ABC-02, ABC-03, BINGO et PRODIGE 38 AMEBICA, 75 (11%) d’entre eux avaient un CCI avancé²⁹. Au total, 84 patients (âge moyen 62 ans ; 61% d’hommes) avec une chimiothérapie CISGEM ou GEMOX ont été inclus rétrospectivement dans l’étude dont 43 issus des études ABC-01, ABC-02, ABC-03, BINGO et PRODIGE 38 AMEBICA ainsi que les 41 patients de l’étude MISPHEC. Leurs caractéristiques sont décrites ci-dessous.

Caractéristiques n (%)	Groupe 1 N = 43	Groupe 2 (MISPHEC) N = 41
Hommes	26 (60%)	26 (63%)
Âge moyen	61 ans (55, 68)	67 ans (56, 72)
ECOG statut de performance		
0	21 (49%)	26 (65%)
1	22 (51%)	14 (35%)
Inconnu	0	1
Régime de chimiothérapie		
CISGEM	32 (74%)	41 (100%)
GEMOX	11 (26%)	0

²⁴ L’essai ABC-01 est un essai randomisé de phase II précédant l’essai randomisé de phase III ABC-02 qui compare chez des patients avec cholangiocarcinome avancé un traitement par gemcitabine versus un traitement par gemcitabine et cisplatine.

²⁵ L’étude ABC-03 est une étude de phase II contrôlée randomisée comparant l’association gemcitabine et cisplatine avec ou sans cediranib (n=124).

²⁶ L’étude BINGO est une étude de phase II contrôlée randomisée comparant l’association gemcitabine-oxaliplatine avec ou sans cetuximab (n=150).

²⁷ L’étude PRODIGE 38 AMEBICA est une étude de phase II/III comparant l’association gemcitabine et cisplatine avec l’association oxaliplatine, irinotecan, acide folinique et fluorouracile (n=190).

²⁸ L’essai MISPHEC a été décrit dans l’avis de la CNEDIMTS du 28 janvier 2020 relatif à THERASPHERE. Il s’agit d’une étude non comparative, prospective, multicentrique réalisée en ouvert chez 42 patients atteints d’un cholangiocarcinome intra hépatique non résécable. L’objectif de cette étude était d’évaluer l’efficacité et la sécurité d’un traitement par THERASPHERE associé à une chimiothérapie systémique en première ligne de traitement.

²⁹ 12 patients dans les études ABC-01/02, 21 dans l’étude ABC-03, 19 dans l’étude AMEBICA et 21 dans l’étude BINGO. 2 patients ont été exclus pour censure du biais du temps immortel (1 patient) ou non-respect des critères d’inclusion de MISPHEC (bilirubine élevée, 1 patient).

– Survie globale

La survie globale médiane était de 21,7 mois (IC95% : 14,1-non atteint) chez les patients traités par l'association chimiothérapie et THERASPHERE et de 15,9 mois (IC95% : 9,8-18,9) chez les patients traités par chimiothérapie seule.

A 12 et 24 mois, la survie globale était respectivement de 77% (59-87) et de 41% (25-55) pour le traitement associant THERASPHERE à la chimiothérapie et de respectivement 59% (42-73) et 32% (17-47) pour la chimiothérapie seule.

– Survie sans progression

La survie sans progression médiane était de 14,3 mois (7,8-non atteint) dans le groupe THERASPHERE + chimiothérapie et de 8,4 mois (5,9-12,1) pour le groupe chimiothérapie seule.

A 12 et 24 mois, la survie sans progression était respectivement de 54% (37-69) et 38% (23-54) pour les patients traités par THERASPHERE et chimiothérapie et de respectivement de 37% (22-52) et 14% (3-34) pour le groupe chimiothérapie seule.

– Taux de résection

Pour le groupe traité par chimiothérapie + THERASPHERE, une résection secondaire a été réalisée pour 8% des patients et pour le groupe chimiothérapie seule, ce taux était de 3%.

Commentaire

Les résultats de cette étude décrivent une survie globale médiane de 21,7 mois et une survie sans progression médiane de 14,3 mois pour les 84 patients atteints d'un CCI avancé traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie malgré un faible échantillon de patients.

4.1.1.4 Etudes en cours

➔ Études dans les indications revendiquées

Aucune étude spécifique à THERASPHERE n'est en cours dans l'indication du CCI.

➔ Études dans d'autres indications

À ce jour, 8 études spécifiques à THERASPHERE sont en cours :

- Une étude à collecte des données prospective, multicentrique, nommée SIRTCL, qui vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de la SIRT (THERASPHERE) associée à XELOX (capécitabine + oxaliplatine), au bevacizumab et à l'atezolizumab (inhibiteur de points de contrôle immunitaire) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique à prédominance hépatique. Cette étude française a pour objectif d'évaluer la survie sans progression à 9 mois, selon le critère RECIST 1.1, chez 52 patients.
- Une étude internationale, à collecte des données prospective, randomisée, nommée STOP-HCC, qui a pour objectif de comparer l'association de THERASPHERE avec Sorafenib par rapport au Sorafenib seul, pour le traitement des CHC non résécables. L'objectif principal consiste à évaluer la survie globale, chez plus de 500 patients. Cette étude est terminée et BOSTON SCIENTIFIC travaille sur la publication.
- Une étude à collecte des données prospective, multicentrique, nommée ROWAN, qui évalue l'efficacité et la sécurité de THERASPHERE administré avant l'initiation de Durvalumab et de Tremelimumab chez les patients atteints de CHC non éligibles à la chirurgie, ni à l'ablation

thermique et ni à la transplantation hépatique au moment de leur inclusion. Le critère principal porte sur le taux de réponse objective : réponses complètes et partielles évaluées par le critère mRECIST. Cette étude prévoit le recrutement de 100 patients aux Etats-Unis et en Espagne.

- Une étude à collecte des données prospective, randomisée, multicentrique, nommée MANDARIN, compare l'efficacité et la sécurité de THERASPHERE par rapport à la TACE chez des patients chinois ayant un CHC non résécable. Les critères principaux d'évaluation sont le délai de progression de la maladie et les événements indésirables jusqu'à 60 jours.
- Une étude pilote, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association pembrolizumab avec THERASPHERE chez les patients atteints de CHC non éligible à la chirurgie, ni à la transplantation. La survie sans progression à 6 mois est le critère principal d'évaluation pour les 30 patients, inclus exclusivement aux Etats-Unis.
- Une étude contrôlée randomisée monocentrique, en ouvert, nommée REALM, qui vise à comparer la SIRT avec THERASPHERE et l'ablation par micro-ondes chez 50 patients atteints d'un CHC solitaire ≤ 3 cm non résécable. Le critère de jugement principal est la progression de la maladie à 1 an (NCT05953961).
- Une étude multicentrique non comparative, à collecte des données prospective, nommée VOYAGER, dont l'objectif est de déterminer la sécurité de THERASPHERE PCA chez des patients atteints d'un cancer de la prostate cliniquement localisé (NCT06192758).
- Une étude multicentrique non comparative, à collecte des données prospective, nommée FRONTIER, visant à évaluer la sécurité et la faisabilité technique de THERASPHERE GBM chez 12 patients atteints de glioblastome récurrent (NCT05303467).

4.1.1.5 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études retenues, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

En France, entre mai 2021 et juin 2024, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 2,10% de signalements par rapport au nombre d'unités vendues avec comme principales typologies d'évènements : hospitalisation prolongée (n=29), douleur (n=16), ascite (n=14), exposition aux rayonnements (n=12), fièvre (n=8), dysfonction hépatique (n=7), nécrose (n=7), ulcère (n=6) et décès (n=5).

En Europe, entre mai 2021 et juin 2024, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 0,44% de signalements par rapport au nombre d'unités vendues avec comme principales typologies d'évènements : hospitalisation prolongée (n=37), douleur (n=16), ascite (n=16), exposition aux rayonnements (n=13), fièvre (n=12), dysfonction hépatique (n=7), nécrose (n=7), ulcère (n=7) et décès (n=5).

Dans le monde, entre mai 2021 et juin 2024, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 0,16% de signalements par rapport au nombre d'unités vendues avec comme principales typologies d'évènements : hospitalisation prolongée (n=49), douleur (n=35), exposition aux rayonnements (n=34), inflammation (n=24), dyspnée (n=23), ascite (n=22), fièvre (n=22), troubles digestifs (n=20) et décès (n=18).

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur en juillet 2021, sur une action de sécurité relative à des lots spécifiques de kits d'administration de THERASPHERE.

« Cette notification fait suite à des réclamations concernant des fuites et des desserrages au niveau du raccord du cathéter. Elle vient consolider les instructions d'assemblage des kits d'administration mentionnées dans la notice d'utilisation. À cet effet, il est conseillé aux utilisateurs de continuer à suivre le mode d'emploi afin de s'assurer qu'une connexion solide est établie entre l'embout luer et le cathéter du patient avant et pendant l'administration de THERASPHERE ».

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, les dernières recommandations professionnelles (NCCN 2024, ESMO 2023 et TNCD 2023) relatives à la prise en charge des cancers biliaires placent la radioembolisation comme traitement à visée palliative pour les cholangiocarcinomes intrahépatiques non résécables ou en échec d'une première ligne de chimiothérapie.

Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription rapportent une survie globale médiane de 17,2 mois. Concernant la qualité de vie, les résultats sont difficilement interprétables au vu du petit effectif analysé (n=24). En l'état, les données fournies ne répondent que partiellement à la demande initiale quant à l'obtention de données cliniques sur la survie globale et la qualité de vie à 12 mois minimum.

L'étude d'Edeline *et al.* rapporte une survie globale médiane de 21,7 mois et une survie sans progression médiane de 14,3 mois pour les 84 patients atteints d'un CCI avancé traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie malgré un faible échantillon de patients.

En termes de sécurité, les données ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE.

En conclusion, la Commission a trouvé un intérêt à THERASPHERE dans l'indication revendiquée.

4.1.2 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...).

➔ Traitement à visée curative

Le traitement de référence en cas de tumeur résécable est la résection chirurgicale à visée curative^{9,12}. Le risque de récurrence après exérèse est important (80% à 3 ans^{30,31}) et la capecitabine est le traitement adjuvant recommandé (peut-être complété par de la radiothérapie chez des patients sélectionnés)⁹.

➔ Traitement à visée palliative

Chez les patients inopérables ou atteints d'une maladie localement avancée, un traitement palliatif de première ligne par chimiothérapie systémique est recommandé :

³⁰ Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Surg. 2014;149(6):565-74.

³¹ Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. JAMA Surg. 2020;155(9):823-831.

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

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

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

Les traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, embolisation, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être proposés aux patients avec un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, soit en première intention, soit après progression tumorale sous traitement systémique. Il est possible de les combiner avec une chimiothérapie. Une résection chirurgicale ou une ablation percutanée devront être discutées en cas de réponse tumorale d'une maladie initialement non résécable.

Plus rarement, on peut avoir recours à des traitements à l'intérieur des voies biliaires par voie endoscopique (photothérapie).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à THERASPHERE en première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le cholangiocarcinome (CCA) ou cancer des voies biliaires est un cancer qui se développe à partir des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Il représente le second cancer primitif du foie après le carcinome hépatocellulaire (CHC qui représente environ 90% des cancers du foie). Les cholangiocarcinomes ou cancers des voies biliaires peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes différents : les cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi), les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie et la majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic. Par conséquent, son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intrahépatique¹⁰. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an et 5 ans sont respectivement de 25% et 7%³².

Le cholangiocarcinome intrahépatique est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Il existe très peu de données épidémiologiques spécifiques du cholangiocarcinome strictement intrahépatique. La prévalence des cholangiocarcinomes est inconnue mais représente environ 3% des tumeurs gastrointestinales et 10-15% de toutes les malignités hépatobiliaires³³. Selon le réseau européen dédié aux cholangiocarcinomes, EURO-CHOLANGIO-NET, l'incidence en Europe serait comprise entre 0,3 à 6 / 100 000 individus par an. Les cholangiocarcinomes péri-hilaires sont le sous-

³² Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(9):557-588.

³³ ORPHANET. Cholangiocarcinome. Disponible à l'adresse : [Orphanet: Cholangiocarcinome](https://orphanet.org/fr/diseases/orphanet/cholangiocarcinome)

type de cholangiocarcinomes le plus courant avec une incidence de 50-60%, suivis par les cholangiocarcinomes distaux avec une incidence de 20-30% et enfin les CCI avec une incidence de 10-20%^{34,35}. Le pic d'incidence des cholangiocarcinomes se situe entre 60 et 70 ans et concerne le plus souvent les hommes³⁶.

Le CCI est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée entre 1 328 à 1 825 nouveaux cas. L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Comme pour les autres cholangiocarcinomes, il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2)³⁷.

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, THERASPHERE répond à un besoin thérapeutique mal couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de l'arsenal limité disponible en première ligne de traitement palliatif du cholangiocarcinome intrahépatique non résécable et de la gravité de la pathologie, la Commission considère que THERASPHERE a un intérêt en santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans l'indication suivante :

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

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

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

³⁴ European Cholangiocarcinoma Network. EURO-CHOLANGIO-NET and the fight against cholangiocarcinoma (CCA). 2023. Disponible à l'adresse : <https://eurocholangionet.eu/wp-content/uploads/2023/01/infographic-1.pdf> [consulté le 10/09/2024]

³⁵ Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019;39 Suppl 1:19-31.

³⁶ Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 2023;107064.

³⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 21/07/2021 relatif à PEMAZYRE, pemigatinib. HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La planification du traitement par THERASPHERE doit être réservée aux équipes multidisciplinaires comprenant un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radiophysicien et un radiopharmacien.

Cette activité doit être réalisée dans des centres disposant de l'infrastructure suffisante pour être autorisés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne.

La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique 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.

Cet acte doit être réalisé dans le cadre de l'autorisation d'activité de soins de traitement du cancer encadrée par :

- Décret n°2022-689 du 26 avril 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de soins de traitement du cancer.
- Décret n°2022-693 du 26 avril 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins de traitement du cancer.
- Arrêté du 26 avril 2022 portant modification de l'arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable THERASPHERE est IRM compatible sans conditions.

THERASPHERE est un implant de radioembolisation et ne contient pas d'éléments métalliques, magnétiques ou conducteurs.

La Commission souligne l'importance 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)³⁸.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

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

³⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

6.2 Niveau d'ASR

Les nouvelles données cliniques fournies mettent en évidence l'intérêt de THERASPHERE en termes de survie au regard de la tolérance rendant possible dans certains cas, une résection secondaire de la tumeur chez des patients initialement non résécables.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service rendu (ASR IV) de THERASPHERE par rapport à la chimiothérapie systémique seule ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Comme pour les autres indications retenues pour ce dispositif, la Commission maintient sa demande de disposer des données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment des résultats finaux de l'étude post-inscription lors du prochain renouvellement d'inscription.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible est celles des patients traités en première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie.

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/diagnostique/de compensation du handicap.

Le CCi est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée entre 1 328 à 1 825 nouveaux cas. Selon l'avis de la Commission de la Transparence sur PEMAZYRE³⁹, environ 80%^{40,41} des cholangiocarcinomes intra-hépatiques ne sont pas éligibles à une chirurgie à visée curative (résection locale) et relèveraient donc d'un traitement systémique (le même qu'en situation métastatique), soit 1 062 à 1 460 patients. On rajoute à cette estimation le nombre de patients initialement au stade localisé (266 à 365) et ayant évolué vers un stade métastatique environ 40% (106 à 146 patients), soit

³⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 21/07/2021 relatif à PEMAZYRE, pemigatinib. HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf

⁴⁰ Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021;397(10272):428–44.

⁴¹ Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel A-M, Mederacke Y-S, Fischer M, Manns MP, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. Liver Int. 2019;39(5):914–23.

un total de 1168 à 1606 patients. La proportion de patients recevant un traitement de 2ème ligne est de 33% à 46%, soit 60 à **120 patients**^{41,42,43}.

À titre informatif, une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée⁴⁴. Les séjours au cours desquels un acte d'injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée a été réalisé (code EDLL002) ont été sélectionnés.

Acte	2019	2020	2021	2022	2023
EDLL002	416	470	613	759	829

Par ailleurs, les données de consommation des dispositifs en sus⁴⁵ par code LPP (secteur ex-DG) des dispositifs SIR-SPHERES et THERASPHERE sont présentées ci-dessous :

	2019	2020	2021	2022	2023
THERASPHERE	135	281	448	546	654
SIR-SPHERES	201	196	218	222	177
Total	336	477	666	768	831

La population cible de THERASPHERE, dans l'indication du cholangiocarcinome intrahépatique, est au maximum de 120 patients par an.

⁴² Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. Anticancer Res. 2020;40(6):3013–30.

⁴³ Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. Cancer. 2015;121(18):3290–7

⁴⁴ MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH (scansante.fr)

⁴⁵ DM pris en charge en sus des GHS | Stats ATIH (scansante.fr)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Rapport intermédiaire daté du 15/10/2023 A Prospective, Post Approval, Multiple Centre, Open-Label, Non-Interventional, Registry Study to Evaluate Effectiveness of THERASPHERE in Clinical Practice in France. PROACTIF
Type de l'étude	Étude post-inscription réalisée à la demande de la CNEDIMTS Étude à collecte des données prospective, non interventionnelle, multicentrique, en vie réelle
Date et durée de l'étude	1er patient inclus (rétrospectivement) en décembre 2018. Derniers patients inclus en décembre 2023 ; l'étude sera terminée le 31 décembre 2024 à l'issu des 12 mois de suivi de ces patients. Sont présentés dans ce rapport intermédiaire les données des patients inclus avant le 31 janvier 2023.
Objectif de l'étude	Collecter les données relatives à la survie et la qualité de vie concernant l'utilisation en vie réelle de THERASPHERE en France.
METHODE	
Critères d'inclusion des patients	Tous les patients pour lesquels un traitement par THERASPHERE a été prescrit et remboursé en France sont éligibles à cette étude.
Cadre et lieu de l'étude	Au total, il existe 38 centres en France ayant l'agrément de l'ASN : – 32 centres inclus, – 5 seront inclus rétrospectivement, – 1 centre a refusé par manque de ressource À noter que 2 centres sont sur le point d'obtenir l'agrément ASN.
Produit étudié	Microsphères de verre d'yttrium-90 THERASPHERE
Critère de jugement principal	– Survie globale – Qualité de vie (questionnaire FACT-HEP)
Critères de jugement secondaires	– Ré-hospitalisations à 30 jours – Sécurité – Attentes / objectifs du traitement et si ces objectifs ont été atteints – Caractéristiques des patients et du traitement – Réponse de la tumeur au traitement – Comparaison des résultats en fonction des caractéristiques à l'inclusion des patients, de la tumeur et de la procédure – Traitements post-THERASPHERE
Taille de l'échantillon	L'étude a pour objectif de recueillir les données de tous les patients répondant aux critères d'éligibilité et ne s'opposant pas à la collecte de leurs données (population traitée). De plus, tous les patients répondant aux critères d'éligibilité, pour lesquels la non-opposition n'a pas été recueillie et qui sont décédés, seront également inclus dans la population traitée. Il est attendu une population > 500 patients.
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Toutes les analyses sont effectuées sur la population traitée et par sous-groupe en fonction de l'indication (CHC, MHCRC et CCI), le cas échéant. Analyse des co-variables par une régression de Cox "univariable" pour la survie globale et par indication. Régression de Cox effectuée pour le délai de détérioration de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-Hep. Concernant la morbidité et la mortalité, le plan de sécurité de l'étude Proactif prévoit les seuils d'alerte suivants : décès lié au traitement : 0,12% et insuffisance hépatique liée au traitement : 0,55%.

L'insuffisance hépatique liée au traitement est l'association d'au moins 2 des événements suivants : ascite de grade ≥ 2 , bilirubine élevée de grade ≥ 2 , hémorragie de grade ≥ 2 , œdème de grade ≥ 2 , hypoalbuminémie de grade ≥ 2 et encéphalopathie de grade ≥ 2 .

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	956 patients sélectionnés en France 840 patients inclus 116 patients ont été exclus de la population traitée pour les raisons suivantes : – opposition à la collecte de leurs données médicales (n=64), – la non-opposition n'a pas été documentée et le patient est en vie (n=34), – le patient a reçu gratuitement un flacon de THERASPHERE (flacon compassionnel, patient inclus dans un essai clinique avec THERASPHERE fourni ; n = 18).
---------------------------	--

Durée du suivi	La durée moyenne de suivi était de 7,16 mois (7,37 mois pour les patients CCI). Le taux de perdu de vue avant le suivi à 12 mois est de 1,3% (3,1% pour les patients CCI).
----------------	--

Caractéristiques des patients	Sur la population traitée (n=840), 128 patients (15%) avec des CCI. THERASPHERE a été utilisé dans les indications inscrites sur la LPPR pour 99,3% (n=834) des patients.
-------------------------------	---

Caractéristiques des patients	CCI (N=128)
Age (ans) (n)	125
Moyenne (ET)	68,0 ($\pm$ 10,78)
Médiane	70,0
Groupe d'âge, n (%)	
≥ 18 à < 65 ans	37 (28,9%)
≥ 65 à < 75 ans	47 (36,7%)
≥ 75 ans	41 (32,0%)
Données manquantes	3 (2,3%)
Sexe, n (%)	
Homme	67 (52,3%)
Femme	61 (47,7%)
Inconnu	0
IMC kg/m ² (n)	126
Moyenne (ET)	26,58 ($\pm$ 5,098)
Médiane	25,80
Comorbidités, n (%)	
Absence	34 (26,6%)
Antécédent alcool	32 (25,0%)
Hypertension artérielle	54 (42,2%)
Diabète	33 (25,8%)
Antécédent tabagisme	37 (28,9%)
Pathologie coronarienne	15 (11,7%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	11 (8,6%)
Insuffisance rénale	8 (6,3%)
Accident vasculaire cérébral	6 (4,7%)
Hyperuricémie	2 (1,6%)
Stent ou chirurgie membre inférieurs	4 (3,1%)
Artérite membres inférieurs	2 (1,6%)
Stent ou chirurgie membres supérieurs ou tête / cou	4 (3,1%)
Artérite membres supérieurs ou tête / cou	1 (0,8%)

La plupart des patients souffraient d'une maladie hépatique sous-jacente : fibrose hépatique (9,4%) ou cirrhose hépatique (21,1%).

Caractéristiques de la tumeur	CCI (N=128)
Charge tumorale (%), n	35%
Rapport volume total tumeur / volume foie entier	
Moyenne $\pm$ ET	20,4 ($\pm$ 14,44)
Médiane	20,0

Nb total lésions, n (%)	
1	58 (45,3%)
2 à 4	37 (28,9%)
5 à 10	13 (10,2%)
> 10	10 (7,8%)
Non documenté dans CRF	10 (7,8%)
Diamètre lésion index, mm	104
Moyenne $\pm$ ET	71,4 ($\pm$ 34,40)
Médiane	70,0
$\leq$ 5 cm	30 (28,8%)
> 5 cm	74 (71,2%)
Distribution tumeur, n (%)	
Unilobaire / Bilobaire	74/33
Foie gauche (Segments II-III-IV)	67 (52,3%)
Foie droit (Segments V-VI-VII-VIII)	73 (57,0%)
Segment I	15 (11,7%)
Non documenté dans CRF	18 (14,1%)
Présence thrombose veine porte ? n (%)	
Non	97 (75,8%)
Oui	22 (17,2%)
TVP 1	5 (22,7%)
TVP 2	5 (22,7%)
TVP 3	12 (54,5%)
TVP 4	0
Présence maladie extra-hépatique, n (%)	
Oui	7 (5,5%)
Non	112 (87,5%)
Non évalué	0
Non documenté dans CRF	9 (7,0%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	57 (44,5%)
A5	45 (35,2%)
A6	12 (9,4%)
B7	3 (2,3%)
B8/9	/
Score ECOG, n (%)	
0	79 (61,7%)
1	36 (28,1%)
2	4 (3,1%)
Non documenté dans CRF	9 (7,0%)

Une tumeur était rapportée pour 45,3% des patients et 2 à 4 tumeurs pour 28,9% d'entre eux. La taille médiane de la lésion index (lésion de plus grand diamètre) était de 70,0 mm (de 5 à 180 mm).

Résultats inhérents au critère de jugement principal

– Survie globale

A la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les patients atteints de CCI, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 17,2 mois (IC95% : 13,4-23,9) avec 78 patients (60,9%) censurés.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, le taux de survie globale estimé est de 87,9% (IC95% : 80,0-92,8) à 6 mois et de 70,8% (IC95% : 60,4-79,0) à 12 mois.

– Qualité de vie FACT-Hep

Un questionnaire a été remis au patient dans le mois précédant l'administration de THERASPHERE, puis à chaque visite de suivi jusqu'au décès ou au retrait du patient de l'étude.

Sur les 128 patients CCI, 65 avaient un score de base.

Une visite de suivi post-traitement est organisée, généralement 2 à 4 mois après le traitement. Par conséquent, aucun autre suivi n'est prévu pour ces patients puisque la durée médiane du suivi dans le groupe CCI est de 7,37 mois. Le moment le plus fiable pour l'analyse de la qualité de vie est le 4ème mois après le traitement.

A 4 mois, n=24 patients ont rempli le questionnaire :

	La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -3,98 (T1, T3 : -11,32 ; 9,18).																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	– Attentes / objectifs par rapport au traitement par THERASPHERE 67/128 (52,3%) patients avec un CCI ont atteint leur objectif de traitement. – Réponse tumorale qualitative Le contrôle de la maladie a été obtenu chez environ 65% des patients atteints de CCI selon le critère RECIST 1.1 dont 24 (43,6%) patients avaient une réponse complète ou partielle et 12 (21,8%) un CCI stable. Selon le critère mRECIST, il était d'environ 75% incluant 13 patients (50%) avaient une réponse complète ou partielle et 7 (26,9%) un CCI stable. – Délai de réponse Résultats communs aux 3 indications : Le délai médian de la meilleure réponse globale pour l'ensemble de la population traitée était de 3,25 mois selon mRECIST et de 3,42 mois selon RECIST1.1. Les résultats étaient comparables pour les 3 indications. – Délai de progression Le délai médian avant progression était de 4,37 mois et, selon les analyses de Kaplan-Meier, de 7,1 mois (IC95% : 5,3-9,7). A 12 mois, 35,5% (IC95% : 21,4-49,8) des patients n'avaient pas progressé. – Ré-hospitalisations 5 patients ont nécessité une ré-hospitalisation dans les 30 jours suivant THERASPHERE. – Traitement post-THERASPHERE 39 (30,5%) patients CCI ont reçu un traitement anticancéreux post-THERASPHERE. Pour le CCI, 1 patient a été transplanté et 4 patients ont été réséqués. Traitement néoadjuvant à la chirurgie (commun aux CHC et CCI) : Parmi les patients atteints de CHC et de CCI traités avec un objectif curatif, 102 patients ont subi une intervention chirurgicale (17 patients transplantés, 58 patients ayant subi une résection et 27 patients pour lesquels aucun type de chirurgie n'a été documenté). En plus de ces 102 patients, 61 patients avaient un objectif thérapeutique de pont vers la chirurgie/réduction de la taille décrit comme "atteint" par les investigateurs, mais aucune information sur la chirurgie n'a encore été documentée dans la base de données. Au total, 20% (163/798) de patients atteints de CHC ou CCI non résécables ont pu être opérés après le traitement néoadjuvant par THERASPHERE.																
Effets indésirables	Dans la population CCI, 8,6% des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave. Au total, 1 patient CCI est décédé. Son décès était lié à la procédure d'administration et/ou au dispositif (ascite (n=1)). Événements indésirables survenus sur la population traitée : <table> <tr> <th>n (%)</th><th>CCI (N=128)</th></tr> <tr> <td>Nb patients ayant au moins 1 EI</td><td>11 (8,6%)</td></tr> <tr> <td>Nb total d'EI</td><td>15</td></tr> <tr> <td colspan="2">Stade maximal de sévérité (selon CTCAE V5.0)</td></tr> <tr> <td>Grade 2</td><td>1 (0,8%)</td></tr> <tr> <td>Grade ≥ 3</td><td>10 (7,8%)</td></tr> <tr> <td>Grade 3</td><td>8 (6,3%)</td></tr> <tr> <td>Grade 4</td><td>1 (0,8%)</td></tr> </table>	n (%)	CCI (N=128)	Nb patients ayant au moins 1 EI	11 (8,6%)	Nb total d'EI	15	Stade maximal de sévérité (selon CTCAE V5.0)		Grade 2	1 (0,8%)	Grade ≥ 3	10 (7,8%)	Grade 3	8 (6,3%)	Grade 4	1 (0,8%)
n (%)	CCI (N=128)																
Nb patients ayant au moins 1 EI	11 (8,6%)																
Nb total d'EI	15																
Stade maximal de sévérité (selon CTCAE V5.0)																	
Grade 2	1 (0,8%)																
Grade ≥ 3	10 (7,8%)																
Grade 3	8 (6,3%)																
Grade 4	1 (0,8%)																

Grade 5	1 (0,8%)
Imputabilité du dispositif ou de la procédure	
Aucune	3 (2,3%)
Possible	2 (1,6%)
Probablement	1 (0,8%)
Certainement	5 (3,9%)
Nb de patients ayant au moins un EI lié au dispositif ou procédure	8 (6,3%)
Nb total de EIG lié au dispositif ou procédure	11
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG	10 (7,8%)
Nombre total d'EIG	13
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG lié au dispositif ou à la procédure	7 (5,5%)
Nombre total d'EIG liés au dispositif ou à la procédure	9
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI ayant entraîné le décès	1 (0,8%)
Nombre total d'EI liés au dispositif/à la procédure ayant entraîné le décès	1

Selon le système MedDRA :

n (%)	CCi (N=128)
Nb patients avec au moins un évènement	11 (8,6%)
Troubles hépatobiliaires	4 (3,1%)
Ascite	2 (1,6%)
Troubles gastro-intestinaux	2 (1,6%)
Douleur abdominale	1 (0,8%)
Infections et infestations	3 (2,3%)
Septicémie	2 (1,6%)
Troubles généraux et affections au site d'administration	3 (2,3%)
Fièvre	1 (0,8%)

Commentaires

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI rapportent une survie globale médiane de 17,2 mois (avec 60,9% des patients censurés). Concernant la qualité de vie, les résultats sont difficilement interprétables au vu du petit effectif analysé (n=24). De plus, il s'agit de résultats préliminaires dont l'analyse de la qualité de vie n'a pas pu être réalisée jusqu'à 12 mois de suivi.

Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHÈRE.

Néanmoins, les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés et l'inflation du risque alpha n'a pas été prise en compte. La significativité de la qualité de vie FACT-Hep n'a pas été recherchée et aucun objectif de résultat n'a par ailleurs été défini.

En l'état, les données fournies ne répondent que partiellement à la demande initiale quant à l'obtention de données cliniques sur la survie globale et la qualité de vie à 12 mois minimum.

THERASPHÈRE, 8 octobre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr