

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****THERASPHERE****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 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	Traitement des carcinomes hépato-cellulaires non résécables de stade BCLC 0/A ou stade B/C chez des patients ayant : – un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ; – chez qui les autres options thérapeutiques recommandées ne sont pas retenues en RCP.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres options thérapeutiques recommandées
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA 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 20/02/2018, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Les recommandations du NCCN (2024), du TNCD (2021/2023), de l'ACR (2022), du BCLC (2022) et de l'ESMO (2021) ;

- Un rapport technologique du NICE (2024) sur la radiothérapie interne sélective dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

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 contrôlée randomisée monocentrique de supériorité en ouvert de Dhondt *et al.* (2022) chez 72 patients dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de la SIRT avec THERASPHERE par rapport à la TACE, dans le traitement du CHC non résécable de stade précoce ou intermédiaire (BCLC A non éligible à l'ablation, à l'hépatectomie partielle ou à la transplantation ou CHC de stade B) avec un suivi médian de 28 mois dans le groupe SIRT et de 15,6 mois dans le groupe TACE ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité en ouvert de Garin *et al.* (2020) chez 60 patients qui visait à comparer l'efficacité d'une approche dosimétrique personnalisée par rapport à une approche dosimétrique standard pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires par SIRT avec THERASPHERE avec un suivi médian de 27,2 mois. Seuls les éventuels événements indésirables ont été décrits dans la partie 4.1.1.4 Événements indésirables.
- Une étude multicentrique à collecte rétrospective des données de Lam *et al.* (2022) qui visait à évaluer la corrélation entre la dose absorbée par la tumeur ou par les tissus sains et les résultats cliniques, chez 209 patients ayant un CHC traité par THERASPHERE avec un suivi médian de 13,3 mois. Seuls les éventuels événements indésirables seront décrits dans la partie 4.1.1.4 Événements indésirables.
- Une étude multicentrique à collecte rétrospective des données de Salem *et al.* (2021) dont l'objectif était d'évaluer le contrôle local de la tumeur et la durée de la réponse après traitement par THERASPHERE chez 162 patients présentant un CHC unique non résécable avec un suivi médian de 29,9 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **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 carcinome hépatocellulaire, est estimée au maximum à 1 200 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	7
3. Caractéristiques du produit	8
3.1 Marquage CE	8
3.2 Description	8
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Acte associé	9
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	28
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	29
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	30
5.1 Spécifications techniques minimales	30
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	30
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	31
6.1 Compérateurs retenus	31
6.2 Niveaux d'ASA	31
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	31
8. Durée d'inscription proposée	31
9. Population cible	31
Annexes	34

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).

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

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	Libellés des références déjà inscrites	Nouveaux libellés des 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 et de modification des conditions d'inscription concerne l'indications suivante :

	Indication LPP	Indication revendiquée
Carcinomes hépatocellulaires (CHC)	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.	<i>Traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non résécables chez des patients ayant :</i> – <i>un état général conservé (score ECOG 0-1) ;</i> – <i>une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ;</i> – <i>un stade BCLC 0/A chez qui une autre technique d'ablation n'est pas retenue en RCP ;</i> – <i>ou un stade BCLC B/C chez qui les autres traitements loco-régionaux ou systémiques ne sont pas retenus en RCP.</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 : « *le traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau III (modérée) 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).

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]

La dernière évaluation de THERASPHERE par la Commission date du 28/01/2020⁴. 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).

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

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]

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.

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 Acte associé

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 antinéoplasique intraartérielle hépatique ».

À noter que l'indication mentionnée dans la CCAM relative à cet acte est : « *carcinome hépatocellulaire* ».

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 attendu (SA)

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 évalué le dispositif THERASPHERE a plusieurs reprises dans l'indication du carcinome hépatocellulaire :

Avis	Indications	SA / ASA / comparateur	Données disponibles
31/05/2011¹ Inscription	Carcinome hépatocellulaire non résécable, avec/sans PVT – en 1ère intention chez les patients qui ne sont pas candidats aux traitements curatifs et aux traitements palliatifs disponibles – en 2ème intention chez les patients après échec d'un traitement palliatif disponible (TACE, sorafénib, lipiodol radioactif...)	SA insuffisant	– 1 étude comparative non randomisée chez 28 patients (suivi NR) – 3 études comparatives de cohortes non appariées rétrospectives monocentriques (suivi NR pour 2 études) – 11 études non comparatives dont 7 prospectives et 4 rétrospectives
20/02/2018² Inscription	Traitement palliatif du Carcinome hépatocellulaire de stade B/C avec thrombose portale, score ECOG (0-1), Child Pugh (A ou B), non éligibles ou en échec au sorafénib	SA suffisant ASA IV / traitement symptomatique adapté	11 nouvelles études spécifiques : – 1 randomisée prospective ouverte 48 patients (suivi 17,2 mois) – 2 études prospectives comparatives non randomisées – 3 études comparatives rétrospectives – 5 études non comparatives 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 CHC :

- Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (2023)⁹ sur les carcinomes hépatocellulaires ;
- Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR) (2021¹⁰/2023¹¹) sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Les recommandations de l'*American College of Radiology (ACR)* (2022)¹² sur les cancers hépatiques ;
- Les préconisations du *TheraSphere Global Dosimetry Steering Committee (DSC)* (2022)⁶ sur le carcinome hépatocellulaire. *Compte tenu du fait que ces préconisations sont issues d'un panel d'expert financé par BOSTON SCIENTIFIC, elles n'ont pas été retenues par la Commission.*
- Les recommandations du *Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC)* (2022)¹³ sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Le guide de l'*European Association of Nuclear Medicine (EANM)* (2022)¹⁴ sur la procédure de radioembolisation pour le traitement du cancer du foie et des métastases hépatiques. *Compte tenu de l'absence de recommandation, ce document n'a pas été retenu par la Commission.*
- Les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)* (2021)¹⁵ sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Un rapport technologique du *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (2021)¹⁶ sur la radiothérapie interne sélective dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Par ailleurs, il a été identifié les recommandations du NCCN (2024)¹⁷ ainsi qu'une mise à jour du NICE (2024)¹⁸ sur la SIRT.

⁹ NCCN. Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023.

¹⁰ Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021; 45(2):101590.

¹¹ JF Blanc, AS Baumann, V Boige, K Boudjema, M Bouattour, G Crehange et al. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023, en ligne [http://www.tncd.org]

¹² American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Management of Liver Cancer. 2022.

¹³ Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-693.

¹⁴ Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen Pet al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(5):1682-1699.

¹⁵ Vogel A, Martinelli E, Chau I, Daniele B, Llovet J.M, ESMO Guidelines Committee et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol. 2021;32(6) :801-805.

¹⁶ NICE. Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA688], 31 March 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688>

¹⁷ NCCN. Hepatocellular Carcinoma. Version 2.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2024.

¹⁸ NICE. Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA688], 3 July 2024. Disponible à l'adresse : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688>

→ Recommandations

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024)¹⁷

Les ECR (SARAH¹⁹ et SIRveNIB²⁰, spécifiques à SIR-SPHERES) 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 chez 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 l'impact à long terme sur la fonction hépatique.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (2021¹⁰/2023¹¹)

Cette actualisation des recommandations TNCD de 2021 spécifiques du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) indique que la place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas formellement définie. Les indications devront donc être discutées au cas par cas, en RCP spécialisée, et pourront prendre en compte des critères de qualité de vie. Si une SIRT est envisagée, une dosimétrie personnalisée cherchant à obtenir une dose seuil délivrée à la tumeur suffisante (205 Gy si sphères de verre, 100 Gy si sphères de résine) doit être utilisée tout en préservant au moins 30% de réserve hépatique.

En situation précoce (stade BCLC A), lorsque ni l'ablation, ni la résection 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 les résultats de la série rétrospective multicentrique LEGACY (Salem *et al.* (2021)²¹), spécifique à THERASPHERE, chez 162 patients avec un CHC unique de ≤ 8 cm, suivis en médiane 29,9 mois.

Pour les CHC accessibles à un traitement curatif de classe Child-Pugh A, le TNCD indique ainsi qu'en cas de contre-indication à la résection ou à une ablation percutanée, alors trois options doivent être discutées :

- radiothérapie stéréotaxique dans un centre régional de référence (grade B) ;
- radiothérapie interne sélective (SIRT) (grade C) ;
- chimioembolisation hypersélective (TACE) (avis d'experts).

Pour les CHC non curables :

En comparaison avec la chimioembolisation (TACE) (stades BCLC A et B), deux études prospectives randomisées monocentriques de faible effectif ont suggéré une supériorité de la SIRT (étude PREMIERE, spécifique à THERASPHERE, avec une majorité de patients BCLC A de Salem *et al.* (2016)²² et l'étude TRACE, également spécifique à THERASPHERE, avec une majorité des patients BCLC B de Dhondt *et al.* (2022)²³). L'amélioration du temps de progression a un intérêt particulier dans

¹⁹ Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP *et al.* Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.

²⁰ Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J *et al.* SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:1913-1921.

²¹ 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; 74:2342– 2352.

²² Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, *et al.* Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-1163.e2.

²³ Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A *et al.* 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303(3):699-710.

le contexte d'attente de transplantation hépatique. Pour les CHC non curables de classe Child-Pugh A en l'absence de contre-indication à la TACE (obstruction portale ou métastase extra-hépatique), la SIRT peut être discutée, en particulier, en cas de tumeur volumineuse ou infiltrante/hypovasculaire, unilobaire en fonction des résultats de la dosimétrie (grade C).

Concernant les stades plus avancés (BCLC B et C), à la suite des résultats négatifs des essais SARAH et SIRveNIB (études spécifiques à SIR-SPHERES), ainsi que de l'essai SORAMIC (spécifiques à SIR-SPHERES), de nouvelles analyses rétrospectives de l'essai SARAH avec un seuil de 100 Gy 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 *et al.* (2020)²⁴).

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 (TACE) 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) ou Trémélimumab - Durvalumab toutes les 4 semaines (grade A).

S'il existe une contre-indication à l'immunothérapie, alors la recommandation est Sorafénib (niveau de recommandation : grade A) ou Lenvatinib (niveau de recommandation : grade A).

Enfin en option, la radioembolisation (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 (grade C).

- En traitement de deuxième ligne

La référence de traitement est le traitement systémique²⁵.

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

American College of Radiology (ACR) (2022)¹²

Selon l'ACR, la radioembolisation (SIRT) est une option pour les patients atteints de CHC multifocal.

En cas de tumeur solitaire de moins de 3 cm, la SIRT n'est pas nécessaire et sera réservée aux maladies non résécables.

En cas de tumeur solitaire comprise entre 3 et 5 cm, chez un patient cirrhotique :

- la transplantation hépatique ou la thérapie locorégionale combinée ou la résection chirurgicale du foie ou la TACE (chimioembolisation transartérielle) ou la SIRT est généralement appropriée. Ces procédures sont des alternatives comparables.
- la SIRT en tant que thérapie de transition peut être particulièrement importante si le temps d'attente de greffe est supérieur à 6 mois.

Pour les CHC multifocaux et/ou bilobaires avec au moins une tumeur de plus de 5 cm, chez un patient cirrhotique :

²⁴ 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

²⁵ Les données dont on dispose en seconde ligne reposent sur les études post-Sorafénib. Aucune donnée n'est disponible en seconde ligne après utilisation d'une immunothérapie en première ligne.

- la TACE ou la SIRT ou les thérapies systémiques sont généralement appropriées. Ces procédures sont des alternatives comparables.
- la SIRT est utilisée pour réduire le stade de la maladie et rendre éligible les patients à la transplantation ou à la résection.

Les thérapies systémiques ou la SIRT sont généralement appropriées pour le carcinome hépatocellulaire à tumeurs uniques ou multifocales, avec invasion vasculaire chez un patient cirrhotique. Ces procédures sont comparables.

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (2022)¹³

L'actualisation de ces recommandations considère que :

- Chez les patients BCLC-0, lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimioembolisation transartérielle (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)²¹). Si le patient n'est pas candidat à un traitement loco-régional, un traitement systémique doit être considéré.
- 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 chimioembolisation transartérielle (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, l'association Atezolizumab-Bevacizumab est le traitement de 1ère ligne recommandé. Les essais prospectifs de phase III chez les patients présentant une atteinte uniquement hépatique comparant la SIRT avec le Sorafénib (SARAH et SIRveNIB spécifiques à SIR-SPHERES) ou en combinant avec SIRT + Sorafénib vs Sorafénib seul (SORAMIC spécifique à SIR-SPHERES) 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) (2021)¹⁵

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 : Sorafénib ou Lenvatinib ; en seconde ligne après Sorafénib : Cabozantinib, ou Regorafénib, ou Ramucirumab [I, A] / Option après Atezolizumab plus Bevacizumab ou Lenvatinib : Sorafénib, Lenvatinib, Cabozantinib, Regorafénib, Ramucirumab [V, C]). La SIRT est envisageable chez des patients sans métastases extra-hépatiques, avec une fonction hépatique préservée et chez qui un traitement systémique n'est pas réalisable.

➔ **Rapport d'évaluation technologique**

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2024)¹⁸

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).

Synthèses des conclusions des recommandations professionnelles

Orga-nismes	BCLC A	BCLC B ou C
NCCN 2024	Non mentionné.	Option chez certains patients avec CHC avancé, spécifiquement chez les patients avec une thrombose segmentaire ou lobaire de la veine porte, plutôt qu'une thrombose totale.
TNCD 2023	CHC BCLC A curable : SIRT peut être discutée en cas de contre-indication à la résection ou à une ablation percutanée (grade C). CHC BCLC A non curable : SIRT peut être discutée, en particulier, en cas de tumeur volumineuse ou infiltrante/hypovasculaire, unilobaire en fonction des résultats de la dosimétrie (grade C)	CHC non curables : – SIRT peut être discutée, en particulier en cas de tumeur volumineuse ou infiltrante/hypovasculaire, unilobaire en fonction des résultats de la dosimétrie (grade C). – 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 chemoembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS ≤ 2).
ACR 2022	Non mentionné.	SIRT généralement appropriée pour les CHC uniques ou multifocales, avec invasion vasculaire chez un patient cirrhotique.
BCLC 2022	Stade BCLC 0-A : lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la 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 les résultats de la série rétrospective multicentrique LEGACY. Stade BCLC A : – SIRT peut être utilisée pour réaliser une lobectomie afin d'augmenter le volume de foie restant ; – SIRT 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.	Chez les patients BCLC C, les essais prospectifs de phase III chez les patients présentant une atteinte uniquement hépatique comparant la SIRT avec le Sorafénib (SARAH, et SIRveNIB) ou en le combinant avec Sorafénib vs Sorafénib seul (SORAMIC) n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la SIRT et n'ont pas été conçus pour prouver la non-infériorité.

ESMO 2021	Non mentionné spécifiquement mais mention : 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.
NICE 2024	Non mentionné.	Option chez les patients atteints de CHC non résécable avancé avec un score Child-Pugh A inéligibles aux traitements trans-artériels conventionnels.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Sept études spécifiques ont été fournies dans l'indication du carcinome hépatocellulaire :

- Un rapport intermédiaire²⁶ 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 contrôlée randomisée monocentrique de supériorité, en ouvert, nommée TRACE, de Dhondt *et al.* (2022)²³ chez 72 patients dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de la SIRT avec THERASPHERE par rapport à la chimioembolisation transartérielle (TACE) avec des billes chargées de doxorubicine, dans le traitement du CHC non résécable de stade précoce ou intermédiaire (BCLC A non éligible à l'ablation, à l'hépatectomie partielle ou à la transplantation ou CHC de stade B) avec un suivi médian de 28 mois dans le groupe SIRT et de 15,6 mois dans le groupe TACE ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité en ouvert, nommée DOSISPHERE-01, de Garin *et al.* (2020)⁸ chez 60 patients qui visait à comparer l'efficacité d'une approche dosimétrique personnalisée par rapport à une approche dosimétrique standard pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires par SIRT avec THERASPHERE avec un suivi médian de 27,2 mois. *Compte tenu de son objectif principal ne portant pas sur l'efficacité ou la sécurité de THERASPHERE et du fait que l'approche dosimétrique personnalisée n'est pas citée par les sociétés savantes, cette étude n'a pas été retenue pour caractériser l'efficacité de THERASPHERE. Seuls les éventuels événements indésirables seront décrits dans la partie 4.1.1.5 Événements indésirables.*
- Une étude monocentrique à collecte prospective des données, nommée RASER, de Kim *et al.* (2022)²⁷ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la segmentectomie radique chez 29 patients atteints d'un CHC de stade précoce non éligible à la chirurgie et l'ablation avec un suivi médian de 23 mois. *Compte tenu de son caractère monocentrique et du très faible nombre de patients inclus, cette étude n'a pas été retenue par la Commission.*
- Une étude multicentrique à collecte rétrospective des données, nommée TARGET, de Lam *et al.* (2022)²⁸ qui visait à évaluer la corrélation entre la dose absorbée par la tumeur ou par les

²⁶ 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

²⁷ Kim E, Sher A, Abboud G, Schwartz M, Facciuto M, Tabrizian P *et al.* Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):843-850.

²⁸ Lam M, Garin E, Maccauro M, Kappadath SC, Sze DY, Turkmen C *et al.* A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatocellular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(10):3340-3352.

tissus sains et les résultats cliniques, chez 209 patients ayant un CHC traité par des microsphères THERASPHERE avec un suivi médian de 13,3 mois. *Compte tenu de son objectif principal ne portant pas sur l'efficacité ou la sécurité de THERASPHERE et du fait que l'approche dosimétrique personnalisée n'est pas citée par les sociétés savantes, cette étude n'est pas retenue par la Commission pour caractériser l'efficacité de THERASPHERE. Seuls les éventuels événements indésirables seront décrits dans la partie 4.1.1.5 Événements indésirables.*

- Une étude multicentrique à collecte rétrospective des données, nommée LEGACY, de Salem *et al.* (2021)⁶ dont l'objectif était d'évaluer le contrôle local de la tumeur et la durée de la réponse après traitement par THERASPHERE, chez 162 patients présentant un CHC unique non résécable avec un suivi médian de 29,9 mois ;
- Une étude monocentrique à collecte rétrospective des données de Teyateeti *et al.* (2020)²⁹ qui visait à évaluer la survie globale et la survie sans progression chez 155 patients ayant un CHC non résécable traités par THERASPHERE avec ou sans sorafénib avec un suivi médian de 8,8 mois. *Compte tenu de son caractère rétrospectif monocentrique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

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 l'auto-questionnaire FACT-Hep³⁰.

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 ;

²⁹ Teyateeti A, Mahvash A, Long JP, Abdelsalam ME, Avritscher R, Chasen B *et al.* Survival Outcomes for Yttrium-90 Transarterial Radioembolization With and Without Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients. *J Hepatocell Carcinoma*. 2020;7:117-131.

³⁰ 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.

- 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 d'un CHC 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 670 patients (âge moyen de 69,3 ans ; 88,7% d'hommes) était traité pour un CHC. La durée moyenne de suivi était de 7,22 mois et le taux de perdus de vue avant le suivi à 12 mois de 1% pour les patients atteints d'un CHC.

Aucun registre de non-inclusion n'est prévu.

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

Caractéristiques des patients n (%)	CHC (n=670)
Antécédent alcool	352 (52,5%)
Hypertension artérielle	363 (54,2%)
Diabète	285 (42,5%)
Antécédent tabagisme	245 (36,6%)
Pathologie coronarienne	78 (11,6%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	88 (13,1%)
Insuffisance rénale	38 (5,7%)
Accident vasculaire cérébral	35 (5,2%)

Sur les 670 patients traités pour un CHC, 80% présentaient un CHC Child Pugh A et 93,3% présentaient un score BCLC B/C à l'inclusion.

La plupart des patients souffraient d'une maladie hépatique sous-jacente : fibrose hépatique (11,5%) ou cirrhose hépatique (69,1%). Les principales étiologies des pathologies hépatiques étaient l'alcool (46,9%), le syndrome dysmétabolique / la stéatose hépatique non alcoolique (9,4%) et l'hépatite C (18,8%).

Caractéristiques de la tumeur	CHC (n=670)
Diamètre lésion index, mm	601
Moyenne $\pm$ ET	68,7 ($\pm$ 36,82)
$\leq$ 5 cm	210 (34,9%)
> 5 cm	391 (65,1%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	538 (80,3%)

A5	416 (62,1%)
A6	122 (18,2%)
B7	27 (4,0%)
B8/9	10 (1,5%) / 2 (0,3%)
Score ECOG, n (%)	
0	372 (55,5%)
1	224 (33,4%)
2	12 (1,8%)
Non documenté dans CRF	60 (9,0%)
Classification BCLC, n (%)	
0	1 (0,1%)
A	14 (2,1%)
B	223 (33,3%)
C	402 (60,0%)
Non documenté dans CRF	30 (4,5%)

Un total de 411/670 (61,3%) patients étaient naïfs de traitement. Le traitement antérieur majoritaire était la TACE (73,2%).

L'activité administrée (GBq) aux patients CHC était en moyenne de 5,3 GBq.

- Critères de jugement principaux
 - Survie globale

A la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les patients atteints de CHC, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 20,8 mois (IC95% : 18,3-23,3) avec 370 patients (55,2%) censurés.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les taux de survie globale estimés sont de 87,2% (IC95% : 84,2-89,6) à 6 mois, 69,9% (IC95% : 65,8-73,6) à 12 mois, 55,4% (IC95% : 50,8-59,8) à 18 mois, 44,7% (IC95% : 39,8-49,5) à 24 mois et 32,4% (IC95% : 26,7-38,2) à 36 mois.

Analyse en sous-groupe selon le statut BCLC :

Statut BCLC	BCLC B (N=223)	BCLC C (N=402)
Survie globale médiane (en mois)	12,98	10,97
Survie globale médiane selon KM (en mois, IC95%)	29,6 (20,8 ; --)	17,7 (15,4 ; 21,3)

- 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.

A 4 mois, n=163 patients ayant rempli le questionnaire : la différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -0,35 (T1, T3 : -9,17 ; 10,33).

- Critères de jugement secondaires
 - Sécurité

Dans la population CHC, 6,3% des patients ont présenté au moins un évènement indésirable grave. Au total, 10 patients sont décédés dont 5 ont été évalués comme étant liés à la procédure d'administration et/ou au dispositif (ascite (n=1), insuffisance hépatique (n=2), des événements cardiaques (n=2), des événements hémorragiques (n=2), une mort subite (n=2) et un choc septique (n=1)).

Le nombre de patients ayant au moins un évènement lié au dispositif ou à la procédure était de 23 (3,4%).

n (%)	CHC (N=670)
Nb patients avec au moins un EI	42 (6,3%)
Troubles hépatobiliaires	11 (1,6%)
Ascites	9 (1,3%)
Insuffisance hépatique	2 (0,3%)
Hépatite due aux radiations	1 (0,1%)
Troubles gastro-intestinaux	11 (1,6%)
Hémorragie gastro-intestinale	4 (0,6%)
Douleur abdominale	2 (0,3%)
Douleur abdominale haute	2 (0,3%)
Hémorragie rectale	2 (0,3%)
Infections	5 (0,7%)

Commentaire

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI rapportent une survie globale médiane de 20,8 mois et une qualité de vie préservée, bien que de nombreux questionnaires soient manquants, chez des patients majoritairement aux stades BCLC B ou C. Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE mais confirment que THERASPHERE reste associé à la survenue d'une majorité d'événements liés à la détérioration de la fonction hépatique et à l'hypertension portale.

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.

Enfin, 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. 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 Dhondt et al. (2022)

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

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique de supériorité en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de la SIRT avec THERASPHERE par rapport à la chimioembolisation transartérielle (TACE) avec des billes chargées de doxorubicine chez 72 patients dans le traitement du CHC non résécable de stade précoce ou intermédiaire (BCLC A non éligible à l'ablation, à

l'hépatectomie partielle ou à la transplantation et CHC de stade B) avec un suivi médian de 28 mois dans le groupe SIRT et de 15,6 mois dans le groupe TACE.

Méthode

Les patients atteints d'un CHC ont été recrutés selon sur les critères suivants :

- CHC de stade B selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer ;
- CHC de stade BCLC A non éligible à l'ablation, à l'hépatectomie partielle ou à la transplantation ;
- Score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1 et/ou score Child-Pugh de 7.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à la progression globale de la tumeur selon les critères mRECIST. Ce délai était déterminé par la période entre la randomisation jusqu'à la progression des lésions cibles ou la survenue de nouvelles lésions, incluant une maladie extra-hépatique.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- Le délai jusqu'à progression dans l'entièreté du foie et le délai de contrôle local définis comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression dans le foie entier ou dans la zone du foie traitée, respectivement ;
- La survie sans progression ;
- Le taux de réponse objective ;
- La survie globale ;
- La morbidité et mortalité à 30 jours.

L'échantillon de patients a été déterminé en considérant une amélioration de 20% du délai de progression de la tumeur avec la SIRT par rapport à la TACE. La taille de l'échantillon avec une erreur de type I de 5% et une puissance statistique de 90% était de 136 patients.

Pour l'analyse intermédiaire, l'hypothèse nulle était rejetée si le risque relatif est supérieur à 2,60 ou inférieur à 0,39 ou si la valeur de p est inférieure à 0,0024.

Pour l'analyse finale, l'hypothèse nulle était rejetée si le risque relatif est supérieur à 1,49 ou inférieur à 0,67 ou si la valeur de p est inférieure à 0,049.

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter et en per protocole.

Résultats

Entre septembre 2011 et mars 2018, 487 patients atteints de CHC ont été recrutés, seuls 72 ont été randomisés (407 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion majoritairement en raison d'une pathologie extra-hépatique (n=290) et 8 patients ont décliné de participer) en deux groupes pour la population ITT : SIRT (n=38) et TACE (n=34).

Les caractéristiques étaient les suivantes :

Caractéristiques	Population ITT	
	SIRT (n=38)	TACE (n=34)
Age (ans ; min-max)	67 [51, 85]	68 [38, 84]
Sexe		
M	33 (87%)	30 (88%)
F	5 (13%)	4 (12%)
Cause du CHC		
Alcool	27 (71%)	24 (70%)
Stéatose hépatique non alcoolique	1 (2,6%)	2 (5,9%)
Hémochromatose	1 (2,6%)	2 (5,9%)
Virale	5 (13%)	5 (15%)
Inconnue	4 (10%)	1 (2,9%)
Score Child-Pugh		
A	36 (95%)	29 (85%)

B	2 (5,3%)	5 (15%)
Score performance ECOG		
0	34 (90%)	29 (85%)
1	4 (11%)	5 (15%)
Stade BCLC		
A	7 (18%)	4 (12%)
B	31 (82%)	30 (88%)
Antécédent de résection	3 (7,9%)	5 (15%)
Antécédent d'ablation	1 (2,6%)	1 (2,9%)
Tumeur		
Unilobaire	19 (50%)	16 (47%)
Bilobaire	19 (50%)	18 (53%)
Lésions		
Unique	8 (21%)	4 (12%)
Multifocales	30 (79%)	30 (88%)
Plus grande largeur tumorale (cm)		
Médiane	4,2 (3,1–5,6)	4,7 (3,7–6,7)
Moyenne (IC95%)	4,6 (3,9, 5,3)	5,3 (4,3, 6,3)
Minimum - maximum	1,5-12,8	1,3-15,0

Sur les 38 patients inclus traités par SIRT, 95% des patients présentent un CHC Child Pugh A et 82% présentent un score BCLC B à l'inclusion. Pour les 34 patients traités par TACE 85% des patients présentent un CHC Child Pugh A et 88% présentent un score BCLC B à l'inclusion.

– Critère de jugement principal

Le délai de progression tumorale médian était significativement plus long dans le groupe SIRT (17,1 mois) par rapport au groupe TACE (9,5 mois) (RR= 0,36 ; IC95% [0,18-0,70] ; p=0,002).

Le risque relatif du critère d'évaluation principal étant inférieur à 0,39 pour l'analyse intermédiaire, un arrêt prématuré de l'étude, pour raison éthique, a été décidé par les investigateurs.

– Critères de jugements secondaires

Le délai médian jusqu'à progression dans l'entière du foie et le délai de contrôle local pour les patients traités par SIRT étaient de 17,1 mois.

Le délai avant progression dans l'entière du foie était de 9,7 mois et le délai de contrôle local était de 10 mois.

Le taux de réponse objective dans la zone traitée était de 94% pour la SIRT et 100% pour la TACE.

Le taux de réponse objective dans le foie était de 88% pour la SIRT et 87% pour la TACE.

La survie sans progression était de 11,8 mois pour le groupe SIRT et de 9,1 mois pour le groupe TACE.

La survie globale médiane était de 30,2 mois pour la SIRT et de 15,6 mois pour la TACE.

Une transplantation a pu être réalisée pour 10 patients du groupe SIRT et 4 du groupe TACE. La survie globale médiane chez les patients transplantés était de 27,6 mois pour le groupe SIRT et de 15,6 mois pour le groupe TACE.

– Analyses du sous-groupe BCLC B

Population PP	SIRT (n=27)	TACE (n=30)
Délai jusqu'à la progression globale	12,8 (4,5-21,1)	9,6 (9,0-10,1)
Délai avant progression dans l'entière du foie	12,8 (4,5-21,1)	10,0 (9,1-10,9)

Délai de contrôle local	15,8 (9,1-22,5)	10,0 (8,8-11,2)
Taux de réponse objective dans le foie	89%	89%
Taux de réponse objective dans la zone traitée	93%	100%
Survie sans progression	11,8 (8,7-14,9)	9,3 (7,4-11,2)
Survie globale (mois)	30,2 (16,4-44,0)	15,6 (10,3-20,9)
Survie globale avec censure pour la transplantation hépatique	23,6 (13,8-33,5)	15,6 (10,6-20,6)
Nombre de participants transplantés /nombre de participants	9/27	3/30

— Evènements indésirables

Dans le groupe SIRT, 20 évènements indésirables de grade 3 ou supérieur ont été rapportés par 13/33 (39%) patients : désordres rénaux (n=5) et hépato-biliaires (n=14).

Pour le groupe TACE, 34 évènements indésirables ont concerné 19/36 (53%) patients : désordres hépato-biliaires (n=12), respiratoires (n=6), rénaux (n=5), musculosquelettiques (n=2), cardiaques (n=2), du système nerveux (n=1) et sanguins (n=1).

Au total, 6 décès sont survenus dans les 6 mois post-intervention en raison d'évènements indésirables de grade 5 : 1 dans le groupe SIRT (maladie hépatique induite par les radiations) et 5 dans le groupe TACE (décès soudain (n=1), choc septique (n=1), abcès du foie avec choc septique (n=1), acidose métabolique et insuffisance rénale aiguë (n=1) et infarctus du myocarde (n=1)).

Commentaire

Au total, cette étude contrôlée randomisée de phase II ayant inclus 72 patients suivis à 28 mois dans le groupe SIRT et à 15,6 mois dans le groupe TACE, rapporte que THERASPHÈRE est supérieur à la chimioembolisation (TACE) en termes de contrôle tumoral chez des patients atteints de CHC BCLC B majoritairement et non éligibles à une chirurgie. Néanmoins, cette étude est monocentrique et le nombre de patients randomisés est insuffisant pour obtenir une erreur de type I de 5% ainsi qu'une puissance statistique de 90%. Par ailleurs, le critère de jugement principal, le « délai de progression tumorale médian » (progression des lésions cibles ou survenue de nouvelles lésions), est un critère de jugement de substitution. Enfin, aucun résultat n'est spécifique au sous-groupe BCLC A.

Autres études retenues

Étude	Objectif / Méthode	Indications / Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																							
Salem et al. (2021) Etude LEGACY	Objectif : évaluer le contrôle local de la tumeur et la durée de la réponse après traitement par THERASPHERE chez 162 patients présentant un CHC unique non résécable. Méthode : étude multicentrique (États-Unis) non comparative à collecte des données rétrospective. Calcul de l'échantillon : 100 patients min. CJP : Succès de l'étude si 2 critères atteints (mRECIST localisé) : - Taux de réponse objective > 40% - Durée de réponse > 6 mois pour ≥ 60% des répondeurs mRECIST et RECIST 1.1 déterminés par un centre indépendant et en aveugle. CJS : taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse, délai jusqu'à progression, survie sans progression (PFS) et survie globale (OS). Suivi médian de 29,9 mois.	Indications : - CHC unique non résécable ≤ 8 cm - Score Child-Pugh A - Score ECOG 0 ou 1 - Stade BCLC A - C Caractéristiques des patients : Entre janvier 2014 et décembre 2017, 162 patients (âge médian 66 ans ; 75,9% hommes) ont été inclus. Taille médiane tumeurs : 2,7 cm (1-8,1). <table><tr><th>Caractéristiques</th><th>N (%)</th></tr><tr><td>Taille de la tumeur</td><td></td></tr><tr><td>< 3 cm</td><td>100 (61,7%)</td></tr><tr><td>3-5 cm</td><td>50 (30,9%)</td></tr><tr><td>> 5-8 cm</td><td>9 (5,6%)</td></tr><tr><td>Manquant</td><td>3 (1,9%)</td></tr><tr><td>Statut ECOG / BCLC</td><td></td></tr><tr><td>BCLC A (ECOG 0)</td><td>98 (60,5%)</td></tr><tr><td>BCLC C (ECOG 1)</td><td>64 (39,5%)</td></tr><tr><td>Score Child-Pugh</td><td></td></tr><tr><td>A5</td><td>108 (66,7%)</td></tr><tr><td>A6</td><td>54 (33,3%)</td></tr></table>	Caractéristiques	N (%)	Taille de la tumeur		< 3 cm	100 (61,7%)	3-5 cm	50 (30,9%)	> 5-8 cm	9 (5,6%)	Manquant	3 (1,9%)	Statut ECOG / BCLC		BCLC A (ECOG 0)	98 (60,5%)	BCLC C (ECOG 1)	64 (39,5%)	Score Child-Pugh		A5	108 (66,7%)	A6	54 (33,3%)	CJP : mRECIST localisé - ORR confirmé : 72,2% (64,9-78,5) (temps médian 3,9 mois (3,5-4,1)). - Durée de réponse médiane : 11,8 mois (76,1% ayant une durée de réponse ≥ 6 mois) CJS : <table><tr><th>N (%)</th><th>mRECIST</th><th>RECIST 1.1</th></tr><tr><td>ORR confirmé</td><td>68,5%</td><td>46,3%</td></tr><tr><td>Durée réponse médiane</td><td>10,6 mois</td><td>10,6 mois</td></tr><tr><td>Durée réponse médiane ≥ 6 mois</td><td>74,8%</td><td>72%</td></tr><tr><td>PFS</td><td>78,8%</td><td>76,7%</td></tr></table> La survie globale était de 94,8% à 24 mois et de 86,6% à 36 mois. 45 patients ont bénéficié d'une transplantation ou d'une résection chirurgicale avec un OS de 100% à 24 mois et de 92,8% à 36 mois. Évènements indésirables : - grade 3 : 19,1% (diminution nombre de lymphocytes (n=12), troubles gastro-intestinaux (n=7), troubles hépato-biliaires (n=5), infection (n=4)). - grade 4 et 5 : diminution nombre de plaquettes n=1 et AVC n=1 (non imputable au traitement) - graves chez 9,9% patients ; 5,6% auraient pour cause THERASPHERE. 19 décès (11,7%) non liés au traitement.	N (%)	mRECIST	RECIST 1.1	ORR confirmé	68,5%	46,3%	Durée réponse médiane	10,6 mois	10,6 mois	Durée réponse médiane ≥ 6 mois	74,8%	72%	PFS	78,8%	76,7%	Étude post-commercialisation validée par la FDA. Dosimétrie personnalisée. Caractère rétrospectif de l'étude. Critères de jugement principaux sont des critères intermédiaires. Absence de résultats spécifiques au CHC BCLC A (majoritaires dans l'étude)
Caractéristiques	N (%)																																										
Taille de la tumeur																																											
< 3 cm	100 (61,7%)																																										
3-5 cm	50 (30,9%)																																										
> 5-8 cm	9 (5,6%)																																										
Manquant	3 (1,9%)																																										
Statut ECOG / BCLC																																											
BCLC A (ECOG 0)	98 (60,5%)																																										
BCLC C (ECOG 1)	64 (39,5%)																																										
Score Child-Pugh																																											
A5	108 (66,7%)																																										
A6	54 (33,3%)																																										
N (%)	mRECIST	RECIST 1.1																																									
ORR confirmé	68,5%	46,3%																																									
Durée réponse médiane	10,6 mois	10,6 mois																																									
Durée réponse médiane ≥ 6 mois	74,8%	72%																																									
PFS	78,8%	76,7%																																									

4.1.1.4 Etudes en cours

→ Études dans les indications revendiquées

À ce jour, 5 études spécifiques à THERASPHERE sont en cours :

- 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 est en cours de publication (NCT01556490).
- 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. Sa fin est prévue pour juin 2027 (NCT05063565).
- 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 (NCT05016245).
- 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 (NCT03099564).
- 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).

→ Études dans d'autres indications

Au total, 3 autres études sont en cours dans d'autres indications :

- 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 (NCT04659382).
- 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).

Les événements indésirables des études retenues pour caractériser la sécurité de THERASPHERE sont détaillés ci-dessous :

→ Étude DOSISPHERE-01 de Garin *et al.* (2020)⁸

Un total de 241 événements indésirables a été recensé chez les 56 patients en intention de traiter modifiée. Parmi les 56 patients, 37 (66%) ont présenté 67 événements indésirables de grade 3 ou plus, 27 (48%) ont présenté 35 événements indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement, 14 (25%) ont présenté 20 événements indésirables graves et 6 (11%) ont présenté 7 événements indésirables graves liés au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents de grade ≥ 3 étaient l'ascite, l'insuffisance hépatique, la lymphopénie, une augmentation de la concentration en enzymes hépatiques, l'anémie, les saignements gastro-intestinaux ou l'ictère.

Un décès imputable au traitement a été rapporté dans chacun des groupes.

Les effets indésirables fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Dosimétrie personnalisée (n=35)				Dosimétrie standard (n=21)			
Grade des EI	1 ou 2	3	4	5	1 ou 2	3	4	5
Lymphopénie	4 (11%)	11 (31%)	1 (3%)	0	3 (14%)	9 (43%)	0	0
Asthénie	12 (34%)	1 (3%)	0	0	8 (38%)	1 (5%)	0	0
Ascites	3 (9%)	1 (3%)	0	0	6 (29%)	1 (5%)	0	1 (5%)
Augmentation de la bilirubine sanguine	5 (14%)	1 (3%)	0	0	5 (24%)	1 (5%)	0	0
Nausées	7 (20%)	0	0	0	3 (14%)	0	0	0
Douleur abdominale	7 (20%)	0	0	0	2 (10%)	0	0	0
Augmentation ASAT	2 (6%)	3 (9%)	0	0	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	0
Fièvre	2 (6%)	0	0	0	2 (10%)	0	0	0
Anémie	3 (9%)	2 (6%)	0	0	0	1 (5%)	0	0
Diarrhée	5 (14%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Thrombocytopénie	5 (14%)	0	0	0	0	1 (5%)	0	0
Perte de poids	1 (3%)	0	0	0	2 (10%)	0	0	1 (5%)
Augmentation ALAT	1 (3%)	3 (9%)	0	0	0	0	0	0
Constipation	4 (11%)	0	0	0	0	0	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	1 (3%)	0	0	0	2 (10%)	0	0	0
Hémorragie gastro-intestinale	0	0	0	0	0	2 (10%)	0	0
Ictère	1 (3%)	0	0	0	0	2 (10%)	0	0
Toux	3 (9%)	0	0	0	0	0	0	0

Diminution de l'appétit	3 (9%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Insuffisance hépatique	1 (3%)	1 (3%)	0	1 (3%)	0	0	0	0
Vomissement	3 (9%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Insuffisance rénale aigue	2 (6%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Douleur dorsale	2 (6%)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminémie	2 (6%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Inflammation	2 (6%)	0	0	0	1 (5%)	0	0	0
Hématome au site d'injection	2 (6%)	0	0	0	0	0	0	0
Douleur au site d'injection	2 (6%)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropénie	2 (6%)	0	0	0	0	0	0	0
Varices œsophagiennes	2 (6%)	0	0	0	0	0	0	0

→ Étude TARGET de Lam *et al.* (2022)²⁸

Il a été rapporté au moins un événement imputable au traitement pour 131 (62,7%) patients, dont 43 (20,6%) ont eu un événement de grade ≥ 3 .

n (%)	Grade CTCAE				Total N = 209
	1	2	3	4	
Patients présent un évènement indésirable	52 (24,9%)	36 (17,2%)	34 (16,3%)	9 (4,3%)	131 (62,7%)
Ascites	15 (7,2%)	13 (6,2%)	9 (4,3%)	1 (0,5%)	38 (18,2%)
Fatigue	22 (10,5%)	11 (5,3%)	1 (0,5%)	0	34 (16,3%)
Douleur abdominale	18 (8,6%)	6 (2,9%)	2 (1,0%)	0	26 (12,4%)
Bilirubine élevée	6 (2,9%)	14 (6,7%)	9 (4,3%)	0	29 (13,9%)
Diminution du nombre de lymphocytes	3 (1,4%)	6 (2,9%)	13 (6,2%)	3 (1,4%)	25 (12,0%)
Asthénie	14 (6,7%)	4 (1,9%)	1 (0,5%)	0	19 (9,1%)
Diminution de l'appétit	10 (4,8%)	2 (1,0%)	0	1 (0,5%)	13 (6,2%)
Nausée	8 (3,8%)	3 (1,4%)	0	0	11 (5,3%)

Matérovigilance

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 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 chez les patients avec une 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 et du TNCD mentionnent la possibilité de proposer la SIRT pour les patients éligibles BCLC 0-A lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimioembolisation ne sont possibles.

Par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études spécifiques de THERASPHERE ont été analysées :

- Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription rapportent une survie globale médiane de 20,8 mois et une qualité de vie préservée, bien que de nombreux questionnaires soient manquants, chez des patients majoritairement aux stades BCLC B ou C suivis en moyenne 7,22 mois. 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 contrôlée randomisée de Dhondt *et al.* (2022) qui compare la SIRT et la TACE suggère une supériorité de THERASPHERE en termes de contrôle tumoral (17,1 mois vs 9,5 mois) chez 72 patients atteints de CHC de stade précoce (BCLC A) et intermédiaire (BCLC B) et non éligibles à une chirurgie, suivis à 28 mois dans le groupe SIRT et à 15,6 mois dans le groupe TACE ;
- L'étude multicentrique non comparative à collecte des données rétrospective de Salem *et al.* (2021) rapporte un taux de réponse complète de 84% chez 162 patients avec un CHC < 8 cm non résécable au stade BCLC A (60,5%) et BCLC C (39,5%) suivis 29,9 mois.

En termes de sécurité, les données ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE mais confirment que THERASPHERE reste associé à la survenue d'une majorité d'évènements liés à la détérioration de la fonction hépatique et à l'hypertension portale.

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...).

Le choix des traitements dépend du stade du carcinome hépatocellulaire :

Traitements curatifs

Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et l'ablation percutanée.

- *Stades BCLC 0-A*

La transplantation hépatique est le traitement de référence. Il n'y a pas de traitement adjuvant recommandé à ce jour.

Lorsque ni l'ablation, ni la résection sont possibles, alors la SIRT peut être proposée chez des patients ayant un nodule unique de taille inférieure ou égale à 8 cm^{11,13}.

Traitements palliatifs

Les traitements palliatifs (la chimioembolisation artérielle, la radioembolisation artérielle et les traitements médicamenteux) sont utilisés chez les patients non opérables cirrhotiques et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané.

Au stade BCLC B, le traitement de référence est la chimioembolisation artérielle (TACE) et au stade BCLC C, le traitement de référence est le traitement systémique.

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), le traitement de référence de première ligne est Atézlizumab et Bévacicumab ou Trémélimumab et Durvalumab. Si l'immunothérapie 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, elle peut être utilisée après traitement par Sorafénib : Régorafénib ou Cabozantinib et après traitement par Atézlizumab-Bévacicumab : inhibiteur de tyrosine kinase (Sorafénib, Lenvatinib, Régorafénib, Cabozantinib).

La SIRT peut être proposée chez des patients en échec du Sorafénib, OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée en l'absence d'évolution extra-hépatique.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à THERASPHERE dans les indications retenues relatives aux carcinomes hépatocellulaires.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 pré-cirrhotique. 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%³¹.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En France, en 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à 11 648, dont 76% chez l'homme³². 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) d'étiologie diverse (hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain^{11,33}.

4.2.3 Impact

THERASPHÈRE répond à un besoin déjà couvert pour les CHC de stades BCLC B et C.

Le besoin est partiellement couvert pour les CHC de stade BCLC A non éligibles à l'ablation et la résection.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du carcinome hépatocellulaire aux stades BCLC 0/A et B/C de la pathologie, la Commission considère que THERASPHÈRE a un intérêt en santé publique

4.3 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 le renouvellement et la modification des conditions d'inscription de THERASPHÈRE sur la liste des Produits et Prestations et 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 :

³¹ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/li-vibd.html>

³² Institut national du cancer (INCa). Panorama des cancers en France – Édition 2023. Disponible à l'adresse : [Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B \(e-cancer.fr\)](#)

³³ 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. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. Disponible à l'adresse : [Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim \(santepubliquefrance.fr\)](#) [consulté le 10/09/2024]

Traitement des carcinomes hépato-cellulaires non résécables de stade BCLC 0/A ou stade B/C chez des patients ayant :

- un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ;
- chez qui les autres options thérapeutiques recommandées ne sont pas retenues en RCP.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

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 Sécurité 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)³⁴.

³⁴ 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. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Le comparateur retenu est : « les autres options thérapeutiques recommandées ».

6.2 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 THERASPHÈRE chez les patients BLCLC B/C et BCLC 0/A lorsque ni l'ablation, ni la résection, ni la chimioembolisation ne sont possibles.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de THERASPHÈRE par rapport aux autres options thérapeutiques recommandées.

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 de THERASPHÈRE est celle des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable de stade BCLC 0/A ou stade B/C chez des patients ayant :

- un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) ;
- chez qui les autres options thérapeutiques recommandées ne sont pas retenues en RCP.

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.

Stade BCLC 0/A

Il est estimé qu'environ 100 patients ont un CHC non résécable, avec un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un stade BCLC 0/A chez qui les autres options thérapeutiques recommandées ne sont pas retenues en RCP (avis d'experts).

Stade BCLC B/C

D'après les évaluations de la Commission de la Transparence³⁵, 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.

À 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 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 an³⁵.
- 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 traitement a dû être arrêté dans les études pivot du fait des événements indésirables (respectivement 10 et 16% dans l'étude IMbrave150 et 31,6% dans l'étude 10554), soit au maximum 500 patients³⁶.
- 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)³⁷.

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

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

À titre informatif, une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée³⁸. 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 consommations des dispositifs en sus³⁹ par code LPP (secteur ex-DG) des dispositifs SIR-SPHERES et THERASPHÈRE sont présentées ci-dessous :

	2019	2020	2021	2022	2023
THERASPHÈRE	135	281	448	546	654

³⁵ Avis de la Commission de la Transparence du 03/02/2021 relatif à TECENTRIQ. HAS 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19001_TECENTRIQ_PIC_EI_AvisDef_CT19001.pdf

³⁶ Avis de la Commission de la Transparence du 05/03/2008 relatif à NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé. HAS, 2008 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar.pdf

³⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 15/02/2018 relatif à STIVARGA. HAS. 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16513_STIVARGA_CHC_PIC_EI_Avis3_CT16513.pdf

³⁸ MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH (scansante.fr)

³⁹ DM pris en charge en sus des GHS | Stats ATIH (scansante.fr)

SIR-SPHERES	201	196	218	222	177
Total	336	477	666	768	831

La population cible de THERASPHERE, dans l'indication du carcinome hépatocellulaire, est estimée au maximum à 1 200 patients par an.

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'issue 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 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 (7,22 mois pour les patients atteints d'un CHC). Le taux de perdu de vue avant le suivi à 12 mois est de 1,3% (1% pour les patients atteints d'un CHC).

Caractéristiques des patients	Sur la population traitée (n=840), 80% (n=670) étaient atteints d'un CHC. THERASPHERE a été utilisé dans les indications inscrites sur la LPPR pour 99,3% (n=834) des patients.
-------------------------------	---

Caractéristiques des patients	CHC (n=670)
Age (ans) (n)	646
Moyenne (ET)	69,3 ($\pm$ 9,97)
Médiane	70,0
Groupe d'âge, n (%)	
≥ 18 à < 65 ans	180 (26,9%)
≥ 65 à < 75 ans	264 (39,4%)
≥ 75 ans	201 (30,0%)
Données manquantes	25 (3,7%)
Sexe, n (%)	
Homme	594 (88,7%)
Femme	74 (11,0%)
Inconnu	2 (0,3%)
IMC kg/m ² (n)	648
Moyenne (ET)	27,58 ($\pm$ 5,308)
Médiane	26,85
Comorbidités, n (%)	
Absence	60 (9,0%)
Antécédent alcool	352 (52,5%)
Hypertension artérielle	363 (54,2%)
Diabète	285 (42,5%)
Antécédent tabagisme	245 (36,6%)
Pathologie coronarienne	78 (11,6%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	88 (13,1%)
Insuffisance rénale	38 (5,7%)
Accident vasculaire cérébral	35 (5,2%)
Hyperuricémie	19 (2,8%)
Stent ou chirurgie membre inférieurs	32 (4,8%)
Artérite membres inférieurs	30 (4,5%)
Stent ou chirurgie membres supérieurs ou tête / cou	14 (2,1%)
Artérite membres supérieurs ou tête / cou	4 (0,6%)

La plupart des patients souffraient d'une maladie hépatique sous-jacente : fibrose hépatique (11,5%) ou cirrhose hépatique (69,1%). Les principales étiologies des pathologies hépatiques étaient l'alcool (46,9%), le syndrome dysmétabolique / la stéatose hépatique non alcoolique (9,4%) et l'hépatite C (18,8%).

Caractéristiques de la tumeur	CHC (n = 670)
Charge tumorale (%), n	260
Rapport volume total tumeur / volume foie entier	
Moyenne $\pm$ ET	16,4% ($\pm$ 13,27)
Médiane	10,0%
Nb total lésions, n (%)	
1	266 (39,7%)
2 à 4	310 (46,3%)
5 à 10	50 (7,5%)
> 10	25 (3,7%)
Non documenté dans CRF	19 (2,8%)
Diamètre lésion index, mm	601
Moyenne $\pm$ ET	68,7 ($\pm$ 36,82)
Médiane	64,0
$\leq$ 5 cm	210 (34,9%)
> 5 cm	391 (65,1%)
Distribution tumeur, n (%)	
Unilobaire / Bilobaire	492/117
Foie gauche (Segments II-III-IV)	257 (38,4%)
Foie droit (Segments V-VI-VII-VIII)	469 (70,0%)
Segment I	27 (4,0%)
Non documenté dans CRF	54 (8,1%)
Présence thrombose veine porte ? n (%)	
Non	384 (57,3%)
Oui	272 (40,6%)
TVP 1	79 (29,0%)
TVP 2	61 (22,4%)
TVP 3	109 (40,1%)
TVP 4	22 (8,1%)
Présence maladie extra-hépatique, n (%)	
Oui	29 (4,3%)
Non	597 (89,1%)
Non évalué	29 (4,3%)
Non documenté dans CRF	15 (2,2%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	538 (80,3%)
A5	416 (62,1%)
A6	122 (18,2%)
B7	27 (4,0%)
B8/9	10 (1,5%) / 2 (0,3%)
Score ECOG, n (%)	
0	372 (55,5%)
1	224 (33,4%)
2	12 (1,8%)
Non documenté dans CRF	60 (9,0%)
Classification BCLC, n (%)	
0	1 (0,1%)
A	14 (2,1%)
B	223 (33,3%)
C	402 (60,0%)
Non documenté dans CRF	30 (4,5%)

Une tumeur était rapportée pour 39,7% des patients et 2 à 4 tumeurs pour 46,3% d'entre eux. La taille médiane de la lésion index (lésion de plus grand diamètre) était de 64,0 mm (de 7 à 210 mm).

Un total de 411/670 (61,3%) patients étaient naïfs de traitement. Le traitement antérieur majoritaire était la TACE (73,2%).

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 CHC, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 20,8 mois (IC95% : 18,3-23,3) avec 370 patients (55,2%) censurés.

	Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les taux de survie globale estimés sont de 87,2% (IC95% : 84,2-89,6) à 6 mois, 69,9% (IC95% : 65,8-73,6) à 12 mois, 55,4% (IC95% : 50,8-59,8) à 18 mois, 44,7% (IC95% : 39,8-49,5) à 24 mois et 32,4% (IC95% : 26,7-38,2) à 36 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. Sur les 670 patients CHC, 345 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 CHC est de 7,16 mois (Q1,Q3 : 3,6 ; 11,1). Le moment le plus fiable pour l'analyse de la qualité de vie est le 4ème mois après le traitement. A 4 mois, n=163 patients ont rempli le questionnaire : La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -0,35 (T1, T3 : -9,17 ; 10,33).
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	– Attentes / objectifs par rapport au traitement par THERASPHÈRE 367 (54,8%) patients avec un CHC ont atteint leur objectif de traitement. – Réponse tumorale qualitative Le contrôle de la maladie a été obtenu chez environ 60% des patients atteints de CHC selon le critère RECIST 1.1 dont 135 (44,9%) patients avaient une réponse complète ou partielle et 52 (17,3%) un CHC stable. Selon le critère mRECIST, il était d'environ 70% incluant 146 (56,6%) patients avec une réponse complète ou partielle et 37 (14,3%) avec un CHC 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. – Délai de progression Le délai médian avant progression était de 4,42 mois et, selon les analyses de Kaplan-Meier, de 8,0 mois (IC95% : 6,5-9,6). A 12 mois, 37,5% (IC95% : 31,9-43,2) des patients n'avait pas progressé. – Ré-hospitalisations 5 patients ont nécessité une ré-hospitalisation dans les 30 jours suivant THERASPHÈRE. – Traitement post-THERASPHÈRE 279 (41,6%) patients CHC ont reçu un traitement anticancéreux post-THERASPHÈRE. Pour le CHC, 186 patients ont reçu un traitement systémique, dont 29 patients du sorafénib, 48 patients ont été traité par embolisation (TACE), 40 patients ont reçu une thérapie ablative locale (radiothérapie externe, radiofréquence), 8 patients ont été transplantés et 42 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 THERASPHÈRE.
Effets indésirables	Dans la population CHC, 6,3% des patients ont présenté au moins un évènement indésirable grave.

Au total, 10 patients sont décédés, 5 ont été évalués comme étant liés à la procédure d'administration et/ou au dispositif (ascite (n=1), insuffisance hépatique (n=2), des événements cardiaques (n=2), des événements hémorragiques (n=2), une mort subite (n=2) et un choc septique (n=1)).

Événements indésirables survenus sur la population traitée :

n (%)	CHC (N=670)
Nb patients ayant au moins 1 EI	42 (6,3%)
Nb total d'EI	60
Stade maximal de sévérité (selon CTCAE V5.0)	
Grade 2	7 (1,0%)
Grade ≥ 3	34 (5,1%)
Grade 3	22 (3,3%)
Grade 4	2 (0,3%)
Grade 5	10 (1,5%)
Imputabilité du dispositif ou de la procédure	
Aucune	18 (2,7%)
Possible	5 (0,7%)
Probablement	8 (1,2%)
Certainement	10 (1,5%)
Nb de patients ayant au moins un EI lié au dispositif ou procédure	23 (3,4%)
Nb total de EIG lié au dispositif ou procédure	39
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG	37 (5,5%)
Nombre total d'EIG	42
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG lié au dispositif ou à la procédure	19 (2,8%)
Nombre total d'EIG liés au dispositif ou à la procédure	22
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI ayant entraîné le décès	10 (1,5%)
Nombre total d'EI liés au dispositif/à la procédure ayant entraîné le décès	5

Selon le système MedDRA :

n (%)	CHC (N=670)
Nb patients avec au moins un EI	42 (6,3%)
Troubles hépatobiliaires	11 (1,6%)
Ascites	9 (1,3%)
Insuffisance hépatique	2 (0,3%)
Hépatite due aux radiations	1 (0,1%)
Troubles gastro-intestinaux	11 (1,6%)
Hémorragie gastro-intestinale	4 (0,6%)
Douleur abdominale	2 (0,3%)
Douleur abdominale haute	2 (0,3%)
Hémorragie rectale	2 (0,3%)
Infections	5 (0,7%)

Commentaires

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI rapportent une survie globale médiane de 20,8 mois et une qualité de vie préservée, bien que de nombreux questionnaires soient manquants, chez des patients majoritairement aux stades BCLC B

ou C. Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE mais confirment que THERASPHERE reste associé à la survenue d'une majorité d'événements liés à la détérioration de la fonction hépatique et à l'hypertension portale.

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.

Enfin, 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. 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.

Référence	Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. Radiology. 2022;303(3):699-710.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée de supériorité, monocentrique, en ouvert
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre septembre 2011 et mars 2018
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de la radioembolisation transartérielle (TARE/SIRT) avec des microsphères THERASPHERE par rapport à la chimioembolisation transartérielle (TACE) avec des billes chargées de doxorubicine, dans le traitement du CHC non résécable de stade précoce ou intermédiaire.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : – CHC de stade B selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer – CHC de stade BCLC A non éligible à l'ablation, à l'hépatectomie partielle ou à la transplantation – Score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1 et/ou score Child-Pugh de 7 Critères d'exclusion : – > 50% de foie atteint – Dissémination extra-hépatique – Invasion de la veine portale principale, droite ou gauche – Bilirubine > 34 µmol/L ou > 44 µmol/L en cas d'atteinte d'un segment unilatéral – Score Child-Pugh > 7
Cadre et lieu de l'étude	Département de médecine nucléaire – Hôpital Ghent (Belgique)
Produit étudié	Microsphères d'Yttrium-90 THERASPHERE après angiographie de la tumeur et une phase de simulation avec des billes de macro-agrégats d'albumine technetium 99m. TACE : billes de doxorubicine, DC-BEAD (BOSTON SCIENTIFIC).
Critère de jugement principal	Délai jusqu'à la progression globale de la tumeur selon les critères mRECIST. Ce délai était déterminé par la période entre la randomisation jusqu'à la progression des lésions cibles ou la survenue de nouvelles lésions, incluant une maladie extra-hépatique.
Critères de jugement secondaires	– délai jusqu'à progression du foie entier – délai de contrôle local – survie sans progression – taux de réponse objective – survie globale – morbidité et mortalité à 30 jours
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon avec une erreur de type I de 5% et une puissance statistique de 90% était de 136 patients au total, en considérant une amélioration de 20% du délai de progression de la tumeur avec la SIRT par rapport à la TACE.
Méthode de randomisation	Non décrite.
Méthode d'analyse des résultats	Le délai de contrôle tumoral est estimé par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les deux groupes était effectuée par le test du log-rank. Le risque relatif (RR) était calculé par la régression de Cox. Les variables paramétriques étaient analysées par le test exact de Fisher. La comparaison des critères primaires et secondaires entre les groupes a été effectuée sur les populations en intention de traiter (ITT) et en per-protocole (PP). La population ITT incluait tous les participants initialement randomisés. La population PP incluait les patients qui ont reçu le traitement qui leur a été assigné lors de la randomisation. Une analyse en sous-groupe incluant les patients CHC au stade BCLC B a été réalisée. Les événements indésirables et la mortalité à J30 ont été évalués chez tous les patients ayant reçu l'un des deux traitements. Pour l'analyse intermédiaire, l'hypothèse nulle est rejetée si le risque relatif est supérieur à 2,60 ou inférieur à 0,39 ou si la valeur de p est inférieure à 0,0024.

Pour l'analyse finale, l'hypothèse nulle est rejetée si le risque relatif est supérieur à 1,49 ou inférieur à 0,67 ou si la valeur de p est inférieure à 0,049.

Résultats																																																																																																																																																																								
Nombre de sujets analysés	Sur un total de 487 patients atteints de CHC recrutés, 72 d'entre eux ont été randomisés en deux groupes pour la population ITT : SIRT (n=38) et TACE (n=34). 407 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion majoritairement en raison d'une pathologie extra-hépatique (n=290) et 8 ont décliné de participer. La population PP comprenait 32 patients pour le groupe SIRT (6 patients n'ont pas reçu THERASPHERE en raison d'un taux de bilirubine trop élevé (n=1), mauvais stade (n=2), thrombose de la veine portale (n=1) et patient incompatible suite simulation aux billes de micro-agrégats d'albumine technetium 99m (n=2)) et 34 patients pour le groupe TACE.																																																																																																																																																																							
Durée du suivi	Aucun patient n'a été perdu de vue. Le suivi médian était de 28 mois (17-36 mois) pour le groupe SIRT et 15,6 mois (9-31 mois) pour le groupe TACE.																																																																																																																																																																							
Caractéristiques des patients	Les groupes étaient comparables. <table> <tr> <th rowspan="2">Caractéristiques</th><th colspan="2">Population ITT</th><th colspan="2">Population PP</th></tr> <tr> <th>TARE (n=38)</th><th>DEB-TACE (n=34)</th><th>TARE (n=32)</th><th>DEB-TACE (n=34)</th></tr> <tr> <td>Age (ans ; min-max)</td><td>67 [51, 85]</td><td>68 [38, 84]</td><td>68 [54, 85]</td><td>68 [38, 84]</td></tr> <tr> <td>Sexe</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>M</td><td>33 (87%)</td><td>30 (88%)</td><td>28 (88%)</td><td>30 (88%)</td></tr> <tr> <td>F</td><td>5 (13%)</td><td>4 (12%)</td><td>4 (12%)</td><td>4 (12%)</td></tr> <tr> <td>Cause du CHC</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Alcool</td><td>27 (71%)</td><td>24 (70%)</td><td>21 (66%)</td><td>24 (70%)</td></tr> <tr> <td>Stéatose hépatique non alcoolique</td><td>1 (2,6%)</td><td>2 (5,9%)</td><td>1 (3,1%)</td><td>2 (5,9%)</td></tr> <tr> <td>Hémochromatose</td><td>1 (2,6%)</td><td>2 (5,9%)</td><td>1 (3,1%)</td><td>2 (5,9%)</td></tr> <tr> <td>Virale</td><td>5 (13%)</td><td>5 (15%)</td><td>5 (16%)</td><td>5 (15%)</td></tr> <tr> <td>Inconnue</td><td>4 (10%)</td><td>1 (2,9%)</td><td>4 (12%)</td><td>1 (2,9%)</td></tr> <tr> <td>Score Child-Pugh</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>A</td><td>36 (95%)</td><td>29 (85%)</td><td>30 (94%)</td><td>29 (85%)</td></tr> <tr> <td>B</td><td>2 (5,3%)</td><td>5 (15%)</td><td>2 (6,3%)</td><td>5 (15%)</td></tr> <tr> <td>Score performance ECOG</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>0</td><td>34 (90%)</td><td>29 (85%)</td><td>28 (88%)</td><td>29 (85%)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>4 (11%)</td><td>5 (15%)</td><td>4 (13%)</td><td>5 (15%)</td></tr> <tr> <td>Stade BCLC</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>A</td><td>7 (18%)</td><td>4 (12%)</td><td>5 (16%)</td><td>4 (12%)</td></tr> <tr> <td>B</td><td>31 (82%)</td><td>30 (88%)</td><td>27 (84%)</td><td>30 (88%)</td></tr> <tr> <td>Antécédent de résection</td><td>3 (7,9%)</td><td>5 (15%)</td><td>2 (6,3%)</td><td>5 (15%)</td></tr> <tr> <td>Antécédent d'ablation</td><td>1 (2,6%)</td><td>1 (2,9%)</td><td>0</td><td>1 (2,9%)</td></tr> <tr> <td>Tumeur</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Unilobaire</td><td>19 (50%)</td><td>16 (47%)</td><td>15 (47%)</td><td>16 (47%)</td></tr> <tr> <td>Bilobaire</td><td>19 (50%)</td><td>18 (53%)</td><td>17 (53%)</td><td>18 (53%)</td></tr> <tr> <td>Lésions</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Unique</td><td>8 (21%)</td><td>4 (12%)</td><td>7 (22%)</td><td>4 (12%)</td></tr> <tr> <td>Multifocales</td><td>30 (79%)</td><td>30 (88%)</td><td>25 (78%)</td><td>30 (88%)</td></tr> <tr> <td>Plus grande largeur tumorale (cm)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Médiane</td><td>4,2 (3,1–5,6)</td><td>4,7 (3,7–6,7)</td><td>4,2 (3,2–5,6)</td><td>4,7 (3,7–6,7)</td></tr> <tr> <td>Moyenne (IC95%)</td><td>4,6 (3,9, 5,3)</td><td>5,3 (4,3, 6,3)</td><td>4,5 (3,9, 5,1)</td><td>5,3 (4,3, 6,3)</td></tr> <tr> <td>Minimum - maximum</td><td>1,5-12,8</td><td>1,3-15,0</td><td>2,0-9,4</td><td>1,3-15,0</td></tr> </table>				Caractéristiques	Population ITT		Population PP		TARE (n=38)	DEB-TACE (n=34)	TARE (n=32)	DEB-TACE (n=34)	Age (ans ; min-max)	67 [51, 85]	68 [38, 84]	68 [54, 85]	68 [38, 84]	Sexe					M	33 (87%)	30 (88%)	28 (88%)	30 (88%)	F	5 (13%)	4 (12%)	4 (12%)	4 (12%)	Cause du CHC					Alcool	27 (71%)	24 (70%)	21 (66%)	24 (70%)	Stéatose hépatique non alcoolique	1 (2,6%)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (5,9%)	Hémochromatose	1 (2,6%)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (5,9%)	Virale	5 (13%)	5 (15%)	5 (16%)	5 (15%)	Inconnue	4 (10%)	1 (2,9%)	4 (12%)	1 (2,9%)	Score Child-Pugh					A	36 (95%)	29 (85%)	30 (94%)	29 (85%)	B	2 (5,3%)	5 (15%)	2 (6,3%)	5 (15%)	Score performance ECOG					0	34 (90%)	29 (85%)	28 (88%)	29 (85%)	1	4 (11%)	5 (15%)	4 (13%)	5 (15%)	Stade BCLC					A	7 (18%)	4 (12%)	5 (16%)	4 (12%)	B	31 (82%)	30 (88%)	27 (84%)	30 (88%)	Antécédent de résection	3 (7,9%)	5 (15%)	2 (6,3%)	5 (15%)	Antécédent d'ablation	1 (2,6%)	1 (2,9%)	0	1 (2,9%)	Tumeur					Unilobaire	19 (50%)	16 (47%)	15 (47%)	16 (47%)	Bilobaire	19 (50%)	18 (53%)	17 (53%)	18 (53%)	Lésions					Unique	8 (21%)	4 (12%)	7 (22%)	4 (12%)	Multifocales	30 (79%)	30 (88%)	25 (78%)	30 (88%)	Plus grande largeur tumorale (cm)					Médiane	4,2 (3,1–5,6)	4,7 (3,7–6,7)	4,2 (3,2–5,6)	4,7 (3,7–6,7)	Moyenne (IC95%)	4,6 (3,9, 5,3)	5,3 (4,3, 6,3)	4,5 (3,9, 5,1)	5,3 (4,3, 6,3)	Minimum - maximum	1,5-12,8	1,3-15,0	2,0-9,4	1,3-15,0
Caractéristiques	Population ITT		Population PP																																																																																																																																																																					
	TARE (n=38)	DEB-TACE (n=34)	TARE (n=32)	DEB-TACE (n=34)																																																																																																																																																																				
Age (ans ; min-max)	67 [51, 85]	68 [38, 84]	68 [54, 85]	68 [38, 84]																																																																																																																																																																				
Sexe																																																																																																																																																																								
M	33 (87%)	30 (88%)	28 (88%)	30 (88%)																																																																																																																																																																				
F	5 (13%)	4 (12%)	4 (12%)	4 (12%)																																																																																																																																																																				
Cause du CHC																																																																																																																																																																								
Alcool	27 (71%)	24 (70%)	21 (66%)	24 (70%)																																																																																																																																																																				
Stéatose hépatique non alcoolique	1 (2,6%)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (5,9%)																																																																																																																																																																				
Hémochromatose	1 (2,6%)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (5,9%)																																																																																																																																																																				
Virale	5 (13%)	5 (15%)	5 (16%)	5 (15%)																																																																																																																																																																				
Inconnue	4 (10%)	1 (2,9%)	4 (12%)	1 (2,9%)																																																																																																																																																																				
Score Child-Pugh																																																																																																																																																																								
A	36 (95%)	29 (85%)	30 (94%)	29 (85%)																																																																																																																																																																				
B	2 (5,3%)	5 (15%)	2 (6,3%)	5 (15%)																																																																																																																																																																				
Score performance ECOG																																																																																																																																																																								
0	34 (90%)	29 (85%)	28 (88%)	29 (85%)																																																																																																																																																																				
1	4 (11%)	5 (15%)	4 (13%)	5 (15%)																																																																																																																																																																				
Stade BCLC																																																																																																																																																																								
A	7 (18%)	4 (12%)	5 (16%)	4 (12%)																																																																																																																																																																				
B	31 (82%)	30 (88%)	27 (84%)	30 (88%)																																																																																																																																																																				
Antécédent de résection	3 (7,9%)	5 (15%)	2 (6,3%)	5 (15%)																																																																																																																																																																				
Antécédent d'ablation	1 (2,6%)	1 (2,9%)	0	1 (2,9%)																																																																																																																																																																				
Tumeur																																																																																																																																																																								
Unilobaire	19 (50%)	16 (47%)	15 (47%)	16 (47%)																																																																																																																																																																				
Bilobaire	19 (50%)	18 (53%)	17 (53%)	18 (53%)																																																																																																																																																																				
Lésions																																																																																																																																																																								
Unique	8 (21%)	4 (12%)	7 (22%)	4 (12%)																																																																																																																																																																				
Multifocales	30 (79%)	30 (88%)	25 (78%)	30 (88%)																																																																																																																																																																				
Plus grande largeur tumorale (cm)																																																																																																																																																																								
Médiane	4,2 (3,1–5,6)	4,7 (3,7–6,7)	4,2 (3,2–5,6)	4,7 (3,7–6,7)																																																																																																																																																																				
Moyenne (IC95%)	4,6 (3,9, 5,3)	5,3 (4,3, 6,3)	4,5 (3,9, 5,1)	5,3 (4,3, 6,3)																																																																																																																																																																				
Minimum - maximum	1,5-12,8	1,3-15,0	2,0-9,4	1,3-15,0																																																																																																																																																																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	– Population ITT : Le délai de progression tumorale médian était significativement plus long dans le groupe SIRT (17,1 mois) par rapport au groupe TACE (9,5 mois) (RR= 0,36 ; IC95% [0,18-0,70]; p=0,002). <i>Le risque relatif du critère d'évaluation principal étant inférieur à 0,39 pour l'analyse intermédiaire, un arrêt prématuré de l'étude a été décidé.</i> – Population PP :																																																																																																																																																																							

	Le délai de progression tumorale médian était significativement plus long dans le groupe SIRT (17,1 mois) par rapport au groupe TACE (9,5 mois) (RR= 0,29 ; IC95% [0,14-0,60]; p<0,001).
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	– Population ITT : Le délai médian de progression du foie total et le délai de progression local pour les patients traités par SIRT étaient de 17,1 mois. Le délai de progression du foie total était de 9,7 mois (RR= 0,38 ; IC95% [0,19-0,77]) et le délai de contrôle local était de 10 mois (RR= 0,32 ; IC95% [0,16-0,67]). Le taux de réponse objective dans la zone traitée était de 94% pour la SIRT et 100% pour la TACE. Le taux de réponse objective dans le foie était de 88% pour la TARE et 87% pour la TACE. La survie sans progression était en faveur de la SIRT (11,8 mois) par rapport à la TACE (9,1 mois) (RR= 0,40 ; IC95% [0,24-0,67]). La survie globale médiane était en faveur de la SIRT (30,2 mois) par rapport à la TACE (15,6 mois) (RR= 0,48 ; IC95% [0,28-0,82]). Une transplantation a pu être réalisée pour 10 patients du groupe SIRT et 4 du groupe TACE. La survie globale médiane chez les patients transplantés était en faveur du groupe SIRT (27,6 mois) par rapport au groupe TACE (15,6 mois) (RR= 0,49 ; IC95% [0,28-0,87]). – Analyse du sous-groupe BCLC B Le délai médian de progression du foie était de 12,8 mois dans le groupe SIRT et de 9,6 mois dans le groupe TACE (RR=0,37 ; IC95% [0,17-0,83]).
Effets indésirables	– Population morbidité et mortalité à J30 Dans le groupe SIRT, 20 événements indésirables de grade 3 ou supérieur ont été rapportés par 13/33 (39%) patients : désordres rénaux (n=5) et hépato-biliaires (n=14). Pour le groupe TACE, 34 événements indésirables ont concerné 19/36 (53%) patients : désordres hépato-biliaires (n=12), respiratoires (n=6), rénaux (n=5), musculosquelettiques (n=2), cardiaques (n=2), du système nerveux (n=1) et sanguins (n=1). – Décès 6 décès sont survenus dans les 6 mois post-intervention, en raison d'événements indésirables de grade 5 : 1 dans le groupe SIRT (maladie hépatique induite par les radiations) et 5 dans le groupe TACE (décès soudain (n=1), choc septique (n=1), abcès du foie avec choc septique (n=1), acidose métabolique et insuffisance rénale aiguë (n=1) et infarctus du myocarde (n=1)).
Commentaire	<i>Au total, cette étude contrôlée randomisée de phase II ayant inclus 72 patients suivis à 28 mois dans le groupe SIRT et à 15,6 mois dans le groupe TACE, rapporte que THERASPHERE est supérieur à la chimioembolisation (TACE) en termes de contrôle tumoral chez des patients atteints de CHC BCLC B majoritairement et non éligibles à une chirurgie. Néanmoins, cette étude est monocentrique et le nombre de patients randomisés est insuffisant pour obtenir une erreur de type I de 5% ainsi qu'une puissance statistique de 90%. Par ailleurs, le critère de jugement principal, le « délai de progression tumorale médian » (progression des lésions cibles ou survenue de nouvelles lésions), est un critère de jugement de substitution. Enfin, aucun résultat n'est spécifique au sous-groupe BCLC A.</i>