

**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	Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) L'indication doit être discutée en RCP et les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : – état général conservé [score ECOG $\leq$ 2] ; – absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ; – absence de localisation extra-hépatique évolutive ; – avoir été réfractaires ou intolérants aux thérapies systémiques recommandées en 1^{ère} ligne.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres options thérapeutiques recommandées
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 28/01/2020, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Les recommandations du NCCN (2024), du TNCD (2019/2024), de l'ESMO (2023), de l'ACR (2022) et un consensus espagnol (2020) ;

- Un rapport technologique du NICE (2020) sur la radiothérapie interne sélective dans le traitement des métastases colorectales non résécables dans le foie.

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 multicentrique de supériorité en ouvert, nommée EPOCH, de Mulcahy *et al.* (2021) qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne de référence, pour le traitement de métastases hépatiques de cancer colo-rectal chez 428 patients en échec d'une 1ère ligne de traitement avec un suivi médian de 36 mois pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et 42,3 mois pour le groupe « chimiothérapie seule ».

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– **Spécifications techniques**

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

– **Modalités de prescription et d'utilisation**

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 des métastases hépatiques du cancer colorectal, est estimée au maximum à 350 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	8
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	22
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	23
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	23
5.1 Spécifications techniques minimales	23
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	23
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	24
6.1 Comparateur retenu	24
6.2 Niveau d'ASA	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	24
8. Durée d'inscription proposée	25
9. Population cible	25
Annexes	26

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'indication suivante :

	Indications LPP	Indications revendiquées
Métastases hépatiques du cancer colorectal	Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : – état général conservé [score ECOG $\leq$ 2] ; – absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ; – absence de localisation extra-hépatique ; – réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapies IV et orales reconnues. La progression sous chimiothérapie doit être documentée	<i>Métastases hépatiques du cancer colo-rectal (MHCCR)</i> <i>Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :</i> – <i>état général conservé [score ECOG $\leq$ 2] ;</i> – <i>absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ;</i> – <i>absence de localisation extra-hépatique évolutive ;</i> – <i>réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère ligne ».</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 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont :

- *« le traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les MHCCR en échappement thérapeutique ;*
- *la chimiothérapie de 2ème ligne pour les patients dont les MHCCR sont réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère ligne ».*

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau IV (mineure) est revendiquée par rapport aux deux comparateurs sus-cités.

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 et portait sur les métastases hépatiques du cancer colorectal et les cholangiocarcinomes intrahépatiques. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁵ du 20/03/2020 (Journal officiel du 26/03/2020).

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.

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.

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

3.4 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 anticancéreuse intraartérielle hépatique ».

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

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

4. Service 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 dans différentes indications à plusieurs reprises. Seul le précédent avis dans l'indication des métastases hépatiques du cancer colorectal est développé ci-dessous :

Avis	Indication	SA / ASA / comparateur	Données disponibles
28/01/2020⁴ Modification des conditions d'inscription (extention d'indication aux MHCCR)	Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : – état général conservé [score ECOG ≤ 2] ; – absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ; – absence de localisation extra-hépatique ; – réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues. La progression sous chimiothérapie doit être documentée.	SA suffisant ASA V / traitement symptomatique adapté	8 nouvelles études spécifiques : – 2 études prospectives non comparatives monocentriques – 1 étude rétrospective multicentrique non comparative – 1 étude rétrospective multicentrique non comparative – 4 études rétrospectives monocentriques

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

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Le demandeur a fourni les nouvelles données non spécifiques suivantes, dans les métastases hépatiques :

- Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR) (2019⁹/2024¹⁰) sur le cancer colorectal métastatique ;
- Les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (2023)¹¹ sur les métastases hépatiques du cancer colorectal ;
- Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2022)¹² sur le cancer colorectal métastatique ;
- Les recommandations de l'*American College of Radiology* (ACR) (2022)¹³ sur les cancers hépatiques ;
- Un consensus espagnol de la SEOM, AEC, SEOR, SERVEI et SEMNIM (2020)¹⁴ sur la prise en charge des métastases hépatiques dans le cancer colorectal ;
- Un rapport technologique du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (2020)¹⁵ sur la radiothérapie interne sélective dans le traitement des métastases colorectales non résécables dans le foie.

Par ailleurs, il a été identifié des recommandations actualisées du NCCN (2024)¹⁶.

➔ Recommandations

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024)¹⁶

Les traitements intra-artériels hépatiques, en particulier la radiothérapie interne sélective (SIRT) utilisant des microsphères d'Yttrium-90, est une option pour un groupe très spécifique de patients présentant une maladie résistante/réfractaire à la chimiothérapie, avec des métastases hépatiques prédominantes.

En cas de métastases hépatiques difficilement résécables sur un foie dont le volume hépatique fonctionnel est insuffisant, les options thérapeutiques envisagées sont l'embolisation de la veine portale en préopératoire, la résection hépatique par étapes ou la radioembolisation à l'Yttrium-90.

La radioembolisation à l'Yttrium-90 (approche par lobectomie radique) peut être envisagée à la place de l'embolisation de la veine porte lorsque la maladie métastatique hépatique ne peut être réséquée de manière optimale en raison d'un volume hépatique résiduel insuffisant ou lorsqu'il existe une maladie limite résécable qui bénéficierait d'une réduction de la taille de la tumeur et d'une hypertrophie du reste de la tumeur.

⁹ Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French inter-group clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease*. 2019; 51(10):1357–1363.

¹⁰ Phelip JM, Benhaim L, Chevallier P, Christou N, Desolneux G, Dohan A, et al. « Cancer colorectal métastatique ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, mars 2024, en ligne [http://www.tncd.org].

¹¹ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.

¹² NCCN. Colon Cancer. Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2022.

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

¹⁴ Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 ;22(5):647–662

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for unresectable colorectal metastases in the liver Interventional procedures guidance. Published: 4 March 2020 www.nice.org.uk/guidance/ipg672

¹⁶ NCCN. Colon Cancer. Version 5.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2024.

L'approche par segmentectomie radicale peut être envisagée pour les petites tumeurs non éligibles à la résection ou à l'ablation thermique.

Les résultats de l'essai EPOCH, spécifique à THERASPHERE, qui compare la chimiothérapie combinée ou non à de la radioembolisation (SIRT) chez 428 patients, montrent l'utilité potentielle de la radioembolisation chez les patients avec métastases hépatiques issues d'un cancer colorectal et ayant progressé après un traitement systémique de première intention. Cette étude sera détaillée dans la partie 4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (2019⁹/2024¹⁰)

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

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

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

- l'étude contrôlée randomisée, spécifique à SIR-SPHERES, de Hendlisz *et al.* (2010)¹⁷ réalisée chez 43 patients avec des MHCCR en échappement thérapeutique a montré une amélioration significative de la survie médiane sans progression tumorale au foie avec le traitement combiné chimiothérapie et radioembolisation (SIRT) comparativement à la chimiothérapie seule (5,5 mois vs 2,1 mois; $p=0,003$). Il n'y a pas eu de différence significative concernant la survie globale médiane (10,0 mois vs 7,3 mois ; $p=0,80$) ;
- l'étude Saxena *et al.* (2015)¹⁸, spécifique à SIR-SPHERES, est une étude rétrospective australienne réalisée chez des patients avec MHCCR non résécables et résistantes à la chimiothérapie ;
- l'essai FOXFIRE GLOBAL de Sharma *et al.* (2017)¹⁹, spécifique à SIR-SPHERES, a évalué l'efficacité et la tolérance de la radioembolisation (SIRT) en première ligne chez des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes non résécables. Il n'y a pas eu de différence significative concernant la survie globale, ni concernant la survie sans progression.
- l'étude multicentrique de phase III EPOCH de Mulcahy *et al.* (2021)²⁰, spécifique à THERASPHERE, qui a évalué, chez des patients avec MHCCR prédominantes en progression après une 1ère ligne de chimiothérapie, une 2ème ligne de chimiothérapie seule versus 2ème ligne de chimiothérapie plus radioembolisation, qu'il existait une amélioration de la survie sans progression hépatique et de la survie sans progression en faveur de la radioembolisation.

SIR-SPHERES peut également être utilisé dans le cas de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes et fonction hépatique conservée si progression sous Fluoropyrimidines, Irinotécan,

¹⁷ Hendlisz A, Eynde MVd, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannote J et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolisation for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3687-3694.

¹⁸ Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):794-802.

¹⁹ Sharma RA, Wasan HS, Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Taieb J et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017.35.15_suppl.3507

²⁰ Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG 2nd et al. EPOCH Investigators. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3897-3907.

Oxaliplatine, Bévacicumab et Cétuximab ou Panitumumab (grade B) (au même titre que Régorafénib en monothérapie (grade A) ou Trifluridine/Tipiracil (grade A)).

European Society for Medical Oncology (ESMO) (2023)¹¹

Les recommandations européennes pour le traitement de patients avec un cancer colorectal métastatique potentiellement résécable sont les suivantes :

- La chimioembolisation (TACE), la radioembolisation (SIRT) et la chimiothérapie intra-artérielle hépatique peuvent également être considérées comme des options thérapeutiques à visée non curative [III, B] ;
- La SIRT, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique et la chimioembolisation des métastases hépatiques chez des patients atteints d'un cancer colorectal, dans les lignes de traitement antérieures, peuvent être intéressantes en tant que "traitement de consolidation", mais doivent être limitées aux essais cliniques [V, D].

Ces recommandations se fondent également sur les résultats de l'étude Hendlitz *et al.* (2010)¹⁷ et sur ceux de l'essai contrôlé randomisé SIRFLOX (2016)^{21,22}, toutes deux spécifiques à SIR-SPHERES, qui comparaient la chimiothérapie combinée ou non à de la radioembolisation (SIRT) dans le traitement de première ligne de patients atteints de métastases hépatiques non opérables provenant d'un cancer primitif du côlon ou du rectum. Elles font également mention des résultats de l'essai EPOCH, spécifique à THERASPHERE, qui compare la chimiothérapie combinée ou non à de la radioembolisation (SIRT) chez 428 patients. Cette étude sera détaillée dans la partie 4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques.

American College of Radiology (ACR) (2022)¹³

Les thérapies systémiques sont les thérapies de première ligne pour le cancer colorectal métastatique. La résection chirurgicale reste la meilleure option de guérison potentielle et la meilleure survie générale pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

La SIRT doit être réservée comme thérapie de sauvetage dans le traitement des métastases hépatiques multifocales réfractaires à la chimiothérapie.

→ Consensus d'experts

Spanish Society of Medical Oncology / Spanish Association of Surgeons / Spanish Society of Radiation Oncology / Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology / Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2020)¹⁴

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

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

²¹ Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1159-1171.

²² van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomised phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1723-1731.

peuvent jouer un rôle en milieu palliatif pour les patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale.

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

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

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

→ **Rapport d'évaluation technologique**

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020)¹⁵

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

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

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

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

→ **Synthèses des conclusions des recommandations professionnelles**

Organismes	Conclusions
NCCN 2024	Option pour un groupe très spécifique de patients présentant une maladie résistante/réfractaire à la chimiothérapie, avec des métastases hépatiques prédominantes.
TNCD 2024	En situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique et de fonction hépatique conservée
ESMO 2023	Option thérapeutique à visée non curative en cas de maladie limitée au foie
ACR 2022	La SIRT est une thérapie de sauvetage dans le traitement des métastases hépatiques multifocales réfractaires à la chimiothérapie.
Consensus 2020	Traitement palliatif des patients atteints de métastases hépatiques d'origine colo-rectale non résécables, multifocales, localisées sur le foie uniquement ou à dominante hépatique.
NICE 2020	Chez les personnes qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou qui ont des métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouvelles données spécifiques suivantes, dans les métastases hépatiques, ont été fournies par le demandeur :

- Un rapport intermédiaire²³ 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 multicentrique de supériorité en ouvert, nommée EPOCH, de Mulcahy *et al.* (2021)²⁰ qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne de référence, pour le traitement de métastases hépatiques de cancer colo-rectal chez 428 patients en échec d'une 1ère ligne de traitement avec un suivi médian de 36 mois pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et 42,3 mois pour le groupe « chimiothérapie seule ».

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

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

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

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

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

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

Méthode

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

Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la qualité de vie mesurée par le questionnaire FACT-Hep²⁴.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

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

²³ 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

²⁴ 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.

– Traitements post-THERASPHÈRE.

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

Résultats

Seuls les résultats des patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) sont décrits ci-dessous.

Entre décembre 2018 et janvier 2023, un total de 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 THERASPHÈRE). Trente-six patients (5%) (âge moyen de 65,9 ans ; 63,9% d'hommes) ont été traités pour des MHCCR. La durée moyenne de suivi était de 4,24 mois et le taux de perdu de vue avant le suivi à 12 mois de 0% pour les patients atteints avec une MHCCR.

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	MHCCR (N=36)
Antécédent alcool	7 (19,4%)
Hypertension artérielle	16 (44,4%)
Diabète	5 (13,9%)
Antécédent tabagisme	5 (13,9%)
Pathologie coronarienne	2 (5,6%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	3 (8,3%)
Insuffisance rénale	1 (2,8%)
Accident vasculaire cérébral	1 (2,8%)

Caractéristiques de la tumeur	MHCCR (N=36)
Diamètre lésion index, mm	32
Moyenne $\pm$ ET	54,3 ($\pm$ 27,51)
Médiane	49,0
$\leq$ 5 cm	19 (57,6%)
$>$ 5 cm	13 (39,4%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	21 (58,3%)
A5	18 (50,0%)
A6	3 (8,3%)
B7	1 (2,8%)
B8/9	1 (2,8%)
Score ECOG, n (%)	
0	21 (58,3%)
1	10 (27,8%)
2	2 (5,6%)

L'activité administré (GBq) aux patients MHCCR n'était pas précisée.

- Critères de jugement principaux
 - Survie globale

A la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les patients atteints de MHCCR, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 9,8 mois (IC95% : 6,6-13,5) avec 12/36 patients (33,3%) censurés.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, le taux de survie globale estimé est de 76,6% (IC95% : 56,9-88,1) à 6 mois. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du très faible effectif de patients MHCCR.

- Qualité de vie (FACT-Hep)

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

A 4 mois, seulement 8 patients ont rempli le questionnaire. La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -9,17 (T1, T3 : -18,06 ; 4,04). Ces résultats ne peuvent pas être interprétés en raison du très faible effectif de patients MHCCR ayant répondu au questionnaire. De plus, il s'agit de résultats préliminaires dont l'analyse de la qualité de vie n'a pas pu être réalisée jusqu'à 12 mois de suivi.

- Critères de jugement secondaires
 - Sécurité

Dans la population MHCCR, 5,2% des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave.

Aucun décès lié à THERASPHÈRE ou à la procédure. Le nombre de patients ayant au moins un événement lié au dispositif ou à la procédure était de 2 (5,6%).

n (%)	MHCCR (N=36)
Nb patients avec au moins un événement	2 (5,6%)
Troubles hépatobiliaires	1 (2,8%)
– Dilatation biliaire	1 (2,8%)
Troubles gastro-intestinaux	1 (2,8%)
– Duodénite	1 (2,8%)

Commentaire

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI concernant l'indication MHCCR ne peuvent être interprétées du fait d'un trop faible nombre de patients et d'un suivi trop court. Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHÈRE.

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

En l'état, les données fournies ne répondent pas 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 Mulcahy et al. (2021)²⁰ – ESSAI EPOCH

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

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité en ouvert, nommée EPOCH, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne, pour le traitement de métastases hépatiques de cancer colorectal chez des patients en échec d'une 1ère ligne de traitement avec un suivi médian de 36 mois pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et 42,3 mois pour le groupe « chimiothérapie seule ».

Méthode

Les patients atteints de métastases hépatiques issues d'un cancer colorectal non opérables ont été recrutés selon les critères suivants :

- Apte à être traité par chimiothérapie de 2ème ligne à base d'irinotecan – oxaliplatine ;
- Maladie mesurable par RECIST 1.1 ;
- Score de performance 0 ou 1.

Les patients ayant déjà été traités par SIRT ou TACE étaient exclus.

Deux critères de jugement principaux étaient définis :

- la survie sans progression globale (PFS) ;
- la survie sans progression hépatique (hPFS).

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- la survie globale (OS) ;
- le taux de réponse objective (ORR) ;
- le taux de contrôle tumoral.

L'échantillon de patients a été déterminé en considérant une augmentation de 2,5 mois de la PFS médiane, passant de 6 mois dans le groupe contrôle à 8,5 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e. HR= 0,71) et une augmentation de 3,5 mois de la hPFS médiane, passant de 6,5 mois dans le groupe contrôle à 10 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e. HR=0,65), considérant un test log-rank unilatéral avec un degré de significativité de 0,025 pour les 2 critères principaux avec une puissance ≥ 80%. La taille de l'échantillon était de 420 patients en comptant 10% de perdus de vue.

L'étude était considérée comme un succès si la valeur de p pour les deux critères principaux était ≤ 0,0248.

Résultats

Entre mai 2012 et août 2020, 428 patients ont été randomisés 1:1 dans 95 centres (États-Unis, Europe et Asie) : 215 patients dans le bras : « THERASPHERE + chimiothérapie » et 213 patients dans le bras « chimiothérapie seule ».

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

n (%)	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)
Age médian (ans)	63,0	60,0
Femmes	80 (37,2%)	75 (35,2%)
ECOG		
- 0	119 (55,3%)	133 (62,4%)
- 1	95 (44,2%)	78 (36,6%)
- 2	0 (0%)	0 (0%)
- Manquant	1 (0,5%)	2 (0,9%)

Distribution tumeur		
– Unilobaire	39 (18,1%)	40 (18,8%)
– Bilobaire	176 (81,9%)	173 (81,2%)
Localisation primitive		
– Droite	49 (22,8%)	69 (32,4%)
Tumeur primaire in situ		
– Oui	83 (38,6%)	69 (32,4%)
Lésions extra-hépatiques	113 (52,6%)	95 (44,6%)
Maladie extra-hépatique	147 (68,4%)	128 (60,1%)
Statut KRAS		
– Mutation	100 (46,5%)	101 (47,4%)
– Sauvage	115 (53,5%)	112 (52,6%)
Taille lésion hépatique maximale		
< 40 mm	40 (18,6%)	41 (19,2%)
≥ 40 mm	162 (75,3%)	142 (66,7%)
Manquant	13 (6,0%)	30 (14,1%)
Charge tumorale hépatique		
< 10	124 (57,7%)	121 (56,8%)
≥ 10 à ≤ 25	54 (25,1%)	47 (22,1%)
≥ 25	29 (13,5%)	28 (13,1%)
Manquant	8 (3,7%)	17 (8,0%)
Nombre de lésions		
< 3	25 (11,6%)	21 (9,9%)
3 à 5	40 (18,6%)	38 (17,8%)
6 à 10	54 (25,1%)	60 (28,2%)
> 10	88 (40,9%)	77 (36,2%)
Manquant	8 (3,7%)	17 (8,0%)
Chimiothérapie de 1ère ligne à base de :		
Irinotécan	78 (36,3%)	79 (37,1%)
Oxaliplatine	137 (63,7%)	134 (62,9%)
Chimiothérapie de 2nde ligne à base de :		
Irinotécan	130 (60,5%)	123 (57,7%)
Oxaliplatine	73 (34%)	68 (31,9%)
Temps entre la fin de la chimiothérapie de 1ère ligne et le début de la chimiothérapie de 2nde ligne		
< 3 mois	94 (43,7%)	94 (44,1%)
≥ 3 mois	102 (47,4%)	95 (44,6%)
Manquant	19 (8,8%)	24 (11,3%)
Temps entre la chimiothérapie de 1ère ligne et la progression		
≥ 6 mois	154 (71,6%)	144 (67,6%)
≥ 10 mois	95 (44,2%)	91 (42,7%)
Manquant	7 (3,3%)	7 (3,3%)

Dans le groupe THERASPHERE + chimiothérapie, 99,5% des patients présentait un score ECOG ≤ 1, 52,6% des patients avaient des lésions extra-hépatiques et 68,4% une maladie extra-hépatique.

– Critères de jugement principaux

La survie médiane sans progression était significativement plus longue dans le bras THERASPHERE (8,0 vs 7,2 mois ; $p=0,0013$ unilatéral) avec un RR de 0,69 (0,54-0,88).

PFS	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)
Nombre total d'évènements	140 (65,1%)	127 (59,6%)
PFS médiane, mois (IC95%)	8,0 (7,2-9,2)	7,2 (5,7-7,6)
PFS à 6 mois (IC95%)	65,2% (58,0-71,5)	55,4% (47,2-62,8)
PFS à 12 mois (IC95%)	25,8% (18,9-33,1)	13,2% (7,5-20,5)
HR (IC95%)	0,69 (0,54-0,88)	
p-value unilatérale	0,0013	

Le RR pour la survie hépatique sans progression était de 0,59 (0,46-0,77 ; p<0,0001 unilatéral), en faveur de THERASPHERE, avec une survie médiane de 9,1 mois (7,8-9,7) et 7,2 mois (5,7-7,6) respectivement.

hPFS	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)
Nombre total d'évènements	129 (60%)	126 (59,2%)
hPFS médiane, mois (IC95%)	9,1 (7,8-9,7)	7,2 (5,7-7,6)
HR (IC95%)	0,59 (0,46-0,77)	
p-value unilatérale	< 0,0001	

Les valeurs de p étant $\leq 0,00248$, l'étude a atteint les objectifs prédéfinis sur les deux critères d'évaluation principaux.

– Critères de jugement secondaires

La survie globale médiane était de 14,0 mois pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et de 14,4 mois pour le groupe « chimiothérapie seule ».

Le taux de réponse objective était de 34,0% pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et de 21,1% pour ceux traités par « chimiothérapie seule ».

Le contrôle tumoral était de 79,5% et 72,8%, dans les groupes « THERASPHERE + chimiothérapie » et « chimiothérapie seule » respectivement.

– Évènements indésirables

Aucun décès dans les 30 jours n'a été rapporté.

N(%) [m]	THERASPHERE + chimiothérapie (N=187)		Chimiothérapie seule (N=207)	
	Tout grade	Grade ≥ 3	Tout grade	Grade ≥ 3
Tout événement	181 (96,8%) [2 789]	128 (68,4%) [400]	194 (93,7%) [2 555]	102 (49,3%) [214]
Fatigue	88 (47,1%) [197]	16 (8,6%) [18]	93 (44,9%) [199]	6 (2,9%) [6]
Nausée	84 (44,9%) [156]	4 (2,1%) [7]	89 (43,0%) [173]	1 (0,5%) [1]
Diarrhée	59 (31,6%) [123]	9 (4,8%) [13]	101 (48,8%) [212]	9 (4,3%) [10]
Neutropénie	59 (31,6%) [156]	41 (21,9%) [93]	49 (23,7%) [91]	28 (13,5%) [39]
Constipation	60 (32,1%) [81]	—	46 (22,2%) [72]	—
Douleur abdominale	64 (34,2%) [109]	12 (6,4%) [13]	37 (17,9%) [43]	5 (2,4%) [5]
Diminution de l'appétit	44 (23,5%) [58]	—	45 (21,7%) [60]	—
Vomissement	42 (22,5%) [78]	5 (2,7%) [8]	34 (16,4%) [51]	4 (1,9%) [4]
Alopécie	23 (12,3%) [27]	—	42 (20,3%) [46]	—
Fièvre	39 (20,9%) [55]	—	19 (9,2%) [22]	—
Inflammation des muqueuses	19 (10,2%) [39]	—	41 (19,8%) [84]	—
Neuropathie périphérique	24 (12,8%) [48]	—	34 (16,4%) [54]	—
Thrombocytopénie	35 (18,7%) [68]	4 (2,1%) [6]	18 (8,7%) [32]	3 (1,4%) [3]
Stomatite	23 (12,3%) [39]	—	32 (15,5%) [70]	—
Asthénie	27 (14,4%) [75]	7 (3,7%) [7]	18 (8,7%) [49]	3 (1,4%) [4]
Épistaxis	15 (8,0%) [20]	—	25 (12,1%) [44]	—
Toux	15 (8,0%) [16]	—	22 (10,6%) [23]	—

Dyspnée	16 (8,6%) [16]	—	20 (9,7%) [26]	—
Hypertension	19 (10,2%) [23]	6 (3,2%) [6]	18 (8,7%) [42]	7 (3,4%) [7]
Anémie	25 (13,4%) [37]	13 (7,0%) [14]	11 (5,3%) [15]	2 (1,0%) [2]
Neuropathie sensorielle périphérique	19 (10,2%) [25]	—	17 (8,2%) [45]	—
Douleur abdominale supérieure	24 (12,8%) [27]	—	8 (3,9%) [9]	—
Dyspepsie	23 (12,3%) [24]	—	11 (5,3%) [18]	—

Un total de 12 événements indésirables de grades 5 ont également été rapportés :

- 8 concernaient le groupe « THERASPHERE » : une maladie hépatique radio-induite, une insuffisance hépatique et une hypertension portale probablement imputable au traitement et une obstruction intestinale, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire et 2 asthénies (tous jugés non liés) ;
- 4 concernaient le groupe « chimiothérapie seule » : une obstruction intestinale, une insuffisance respiratoire, une asthénie, jugées non liées et une embolie pulmonaire jugée liée.

Commentaires

Cette étude contrôlée randomisée de supériorité rapporte, chez des patients atteints de MHCCR non opérables avec un score ECOG de 0 ou 1, que l'ajout de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne augmente la survie sans progression de 0,8 mois en regard d'effets indésirables acceptables alors que le nombre de patients nécessaire a été calculé considérant une augmentation de 2,5 mois de la PFS médiane, passant de 6 mois dans le groupe contrôle à 8,5 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e. HR= 0,71). Enfin, la survie sans progression est un critère de jugement de substitution et il est important de noter que la survie globale, critère de jugement secondaire, est inférieure à celle des patients traités par chimiothérapie seule (14,0 vs 14,4 mois) sans donnée sur la qualité de vie.

4.1.1.4 Etudes en cours

→ Études dans l'indication revendiquée

À ce jour, 1 étude spécifique à THERASPHERE est en cours :

- Une étude à collecte des données prospective, multicentrique, nommée SIRTCl, qui vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de la SIRT (THERASPHERE) associée à XELOX (capécitabine + oxaliplatine), au bevacizumab et à l'atezolizumab (inhibiteur de points de contrôle immunitaire) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique à prédominance hépatique. Cette étude française a pour objectif d'évaluer la survie sans progression à 9 mois, selon le critère RECIST 1.1, chez 52 patients.

→ Études dans d'autres indications

À ce jour, 7 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 Sorafénib par rapport au Sorafénib seul, pour le traitement des CHC non résécables. L'objectif principal consiste à évaluer la survie globale, chez plus de 500 patients. Cette étude est terminée et BOSTON SCIENTIFIC travaille sur la publication.
- Une étude à collecte des données prospective, multicentrique, nommée ROWAN, qui évalue l'efficacité et la sécurité de THERASPHERE administré avant l'initiation de Durvalumab et de Tremelimumab chez les patients atteints de CHC non éligibles à la chirurgie, ni à l'ablation

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

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

4.1.1.5 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéριοvigilance

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 préconisent une utilisation de la radioembolisation (SIRT), en situation palliative, en cas de maladie hépatique prédominante ou de maladie limitée au foie, résistante à la chimiothérapie systémique. La sélection des patients doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée pouvant proposer la totalité des alternatives thérapeutiques disponibles. Cette procédure ne doit être effectuée que par des cliniciens ayant une formation spécifique en SIRT, y compris des techniques pour minimiser le risque de dommages aux tissus environnants.

Concernant l'étude post-inscription, les résultats intermédiaires ne peuvent pas être interprétés au vu du très faible nombre de patients analysés. Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE. En l'état, les données intermédiaires fournies ne répondent pas à la demande initiale quant à l'obtention de données cliniques sur la survie globale et la qualité de vie à 12 mois.

Les résultats de l'étude contrôlée randomisée de supériorité EPOCH chez 428 patients suivis 36 mois dans le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et 42,3 mois dans le groupe « chimiothérapie seule » montrent que, chez des patients atteints de MHCCR non opérable avec un score ECOG de 0 ou 1, l'ajout de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne augmente la survie sans progression de 0,8 mois en regard d'effets indésirables acceptables. Néanmoins, la survie globale est inférieure à celle des patients traités par chimiothérapie seule (14,0 vs 14,4 mois) et aucune donnée sur la qualité de vie permet de s'assurer du bénéfice clinique chez ces patients.

En conclusion, l'intérêt de THERASPHERE dans le traitement des patients réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère lignes semble confirmé.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

➔ Traitement à visée curative

Le traitement de référence est la résection chirurgicale. Elle est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou « de nécessité » (R1) est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre de métastases n'est pas un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Les techniques de destruction focalisée peuvent être une alternative en cas de petites (< 3 cm) métastases non résécables, en nombre limité (< 5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

➔ Traitement à visée palliative

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

En cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique²⁵, la chimioembolisation (TACE), la radioembolisation (SIRT) et la chimiothérapie intra-artérielle hépatique peuvent également être considérées comme des options thérapeutiques à visée non curative.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à THERASPHÈRE dans les indications retenues relatives aux métastases hépatiques du cancer colorectal.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et au 2ème rang chez la femme²⁶. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon. Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas¹⁰ et 80%–90% de ces patients ont des métastases hépatiques non résécables. Elles sont le plus souvent hépatiques mais elles peuvent aussi se répandre à d'autres organes (métastases extra-hépatiques). Le pronostic du patient dépend du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. Ce cancer se situe au deuxième rang des décès par cancer chez l'homme et au 3ème rang chez la femme en 2018^{26,27}.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colo-rectal. En 2023, l'incidence du cancer colorectal est de 47 582 nouveaux cas par an²⁶. Les métastases (toutes localisations confondues mais principalement hépatiques) sont observées dans 40 à 60% des cas de cancer colorectal¹⁰.

4.2.3 Impact

THERASPHÈRE répond à un besoin déjà couvert.

²⁵ Selon le TNCD (2024), l'ESMO (2023) et le NCCN (2023) :

Chimiothérapies de 1^{ère} ligne : 5FU/Capecitabine ou FOLFIRI ou FOLFOX ou CAPOX ou FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX +/- biomédicament

Chimiothérapies de 2^{nde} ligne : FOLFIRI ou FOLFOX +/- biomédicament ou Irinotecan

Chimiothérapies de 3^{ème} ligne : Trifluridine/ Tipiracil ou Regorafenib

²⁶ 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 \(e-cancer.fr\)](#)

²⁷ National Comprehensive cancer network. 25 février 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (consulté le 10/09/2024)

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du cancer colorectal métastatique et en l'absence d'alternative disponible lorsque les patients sont en échappement thérapeutique, la Commission considère que THERASPHERE 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 THERASPHERE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

Métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR)

L'indication doit être discutée en RCP et les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état général conservé [score ECOG $\leq$ 2] ;
- absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25%) ;
- absence de localisation extra-hépatique évolutive ;
- avoir été réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère ligne.

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 Sûreté Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne.

La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique comprenant au minimum un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et un médecin de soins palliatifs.

Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

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

- Décret n°2022-689 du 26 avril 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de soins de traitement du cancer.

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

IRM compatibilité

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

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

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁸.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

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

6.2 Niveau d'ASA

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

Pour les patients qui ont été réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère ligne, les résultats de l'étude contrôlée randomisée EPOCH montrent une augmentation de la survie sans progression de 0,8 mois pour les patients traités par THERASPHERE. Néanmoins, la survie globale est inférieure à celle des patients traités par chimiothérapie seule (14,0 vs 14,4 mois) et aucune donnée sur la qualité de vie permet de s'assurer du bénéfice clinique chez ces patients.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de THERASPHERE 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

²⁸ 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-cnedimts

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 THERASPHERE est celle des patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) devant répondre à l'ensemble des critères suivants :

- état général conservé [score ECOG $\leq$ 2] ;
- absence d'envahissement tumoral hépatique important ($< 25\%$) ;
- absence de localisation extra-hépatique évolutive ;
- avoir été réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques systémiques recommandées en 1ère ligne.

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.

La population cible a été estimée au maximum à 350 patients par an (avis d'experts).

À titre informatif, une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée²⁹. 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 sus³⁰ par code LPP (secteur ex-DG) des dispositifs SIR-SPHERES et THERASPHERE sont présentées ci-dessous :

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

La population cible de THERASPHERE, dans l'indication des métastases hépatiques du cancer colorectal, est estimée au maximum à 350 patients par an.

²⁹ MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH (scansante.fr)

³⁰ DM pris en charge en sus des GHS | Stats ATIH (scansante.fr)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

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

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

RESULTATS

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

Durée du suivi	La durée moyenne de suivi était de 7,16 mois (4,24 mois pour les patients MHCCR). Le taux de perdu de vue avant le suivi à 12 mois est de 1,3% (0% pour les patients atteints MHCCR).
----------------	---

Caractéristiques des patients	Sur la population traitée (n=840), 36 patients (5%) avec des MHCCR. THERASPHERE a été utilisé dans les indications inscrites sur la LPPR pour 99,3% (n=834) des patients.
-------------------------------	---

Caractéristiques des patients	MHCCR (n=36)
Age (ans) (n)	35
Moyenne (ET)	65,9 (12,41)
Médiane	67,0
Groupe d'âge, n (%)	
≥ 18 à < 65 ans	16 (44,4%)
≥ 65 à < 75 ans	9 (25,0%)
≥ 75 ans	10 (27,8%)
Données manquantes	1 (2,8%)
Sexe, n (%)	
Homme	23 (63,9%)
Femme	13 (36,1%)
Inconnu	0
IMC kg/m ² (n)	36
Moyenne (ET)	26,47 (5,181)
Médiane	26,25
Comorbidités, n (%)	
Absence	16 (44,4%)
Antécédent alcool	7 (19,4%)
Hypertension artérielle	16 (44,4%)
Diabète	5 (13,9%)
Antécédent tabagisme	5 (13,9%)
Pathologie coronarienne	2 (5,6%)
Autre antécédent ou pathologie actuelle	3 (8,3%)
Insuffisance rénale	1 (2,8%)
Accident vasculaire cérébral	1 (2,8%)
Hyperuricémie	0
Stent ou chirurgie membre inférieurs	0
Artérite membres inférieurs	1 (2,8%)
Stent ou chirurgie membres supérieurs ou tête / cou	0
Artérite membres supérieurs ou tête / cou	0

La très grande majorité des patients n'avait aucune étiologie sous-jacente pour leur maladie hépatique (83,3 %).

Caractéristiques de la tumeur	MHCCR (n = 36)
Charge tumorale (%), n	14%
Rapport volume total tumeur / volume foie entier	
Moyenne ± ET	12,1 (10,23)
Médiane	10,0
Nb total lésions, n (%)	
1	12 (33,3%)
2 à 4	10 (27,8%)
5 à 10	10 (27,8%)
> 10	2 (5,6%)
Non documenté dans CRF	2 (5,6%)
Diamètre lésion index, mm	32
Moyenne ± ET	54,3 (27,51)
Médiane	49,0
≤ 5 cm	19 (57,6%)
> 5 cm	13 (39,4%)
Distribution tumeur, n (%)	
Unilobaire / Bilobaire	21/12
Foie gauche (Segments II-III-IV)	15 (41,7%)
Foie droit (Segments V-VI-VII-VIII)	30 (83,3%)
Segment I	2 (5,6%)
Non documenté dans CRF	2 (5,6%)
Présence thrombose veine porte ? n (%)	
Non	34 (94,4%)
Oui	0
Présence maladie extra-hépatique, n (%)	
Oui	7 (19,4%)
Non	27 (75,0%)
Non évalué	0
Non documenté dans CRF	2 (5,6%)
Score Child Pugh, n (%)	
A	21 (58,3%)
A5	18 (50,0%)
A6	3 (8,3%)
B7	1 (2,8%)
B8/9	1 (2,8%)
Score ECOG, n (%)	
0	21 (58,3%)
1	10 (27,8%)
2	2 (5,6%)
Non documenté dans CRF	3 (8,3%)

Une tumeur était rapportée pour 33,3% des patients et 2 à 4 tumeurs pour 27,8% d'entre eux. La taille médiane de la lésion index (lésion de plus grand diamètre) était de 49,0 mm (de 18 à 123 mm).

Résultats inhérents au critère de jugement principal

– Survie globale

A la date d'extraction des données au 14 mars 2023, pour les patients atteints de MHCCR, la survie globale médiane selon l'analyse Kaplan-Meier est de 9,8 mois (IC95% : 6,6-13,5) avec 12 patients (33,3%) censurés.

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, le taux de survie globale estimé est de 76,6% (IC95% : 56,9-88,1) à 6 mois.

– Qualité de vie FACT-Hep

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

Sur les 36 patients MHCCR, 18 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 MHCCR est de 4,24 mois. Le moment le plus fiable pour l'analyse de la qualité de vie est le 4ème mois après le traitement.

A 4 mois, n=8 patients ont rempli le questionnaire :

La différence moyenne entre le score de base et le score à 4 mois était de -9,17 (T1, T3 : -18,06 ; 4,04). Le score médian de qualité de vie à 4 mois s'est détérioré. Ces résultats sont en accord avec le stade avancé des patients : charge tumorale élevée et chimiothérapie concomitante. Ils doivent néanmoins être interprétés avec prudence en raison du petit effectif de patients MHCCR.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

– Attentes / objectifs par rapport au traitement par THERASPHERE

10/36 (27,8%) patients avec un MHCCR ont atteint leur objectif de traitement. L'objectif de traitement du MHCCR était "traitement de sauvetage".

– Réponse tumorale qualitative

Le contrôle de la maladie a été obtenu chez environ 42,1% des patients atteints de MHCCR selon le critère RECIST 1.1 dont 5 (26,3%) patients avaient une réponse partielle et 3 (15,8%) un MHCCR stable.

Selon le critère mRECIST, 1 patient (14,3%) avait une maladie stable.

– Délai de réponse

Résultats communs aux 3 indications :

Le délai médian de la meilleure réponse globale pour l'ensemble de la population traitée était de 3,25 mois selon mRECIST et de 3,42 mois selon RECIST1.1. Les résultats étaient comparables pour les 3 indications.

– Délai de progression

Le délai médian avant progression était de 2,14 mois et, selon les analyses de Kaplan-Meier, de 2,4 mois (IC95% : 2,0-3,4). A 12 mois, seuls 5,9% (IC95% : 0,4-23,3) des patients n'avait pas progressé.

– Ré-hospitalisations

1 patient a nécessité une ré-hospitalisation dans les 30 jours suivant THERASPHERE.

– Traitement post-THERASPHERE

14 (38,9%) patients MHCCR ont reçu un traitement anticancéreux post-THERASPHERE.

1 patient MHCCR a été réséqué.

Effets indésirables

Dans la population MHCCR, 5,6% des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave.

Aucun décès lié à THERASPHERE ou à la procédure.

Événements indésirables survenus sur la population traitée :

n (%)	MHCCR (N=36)
Nb patients ayant au moins 1 EI	2 (5,6%)
Nb total d'EI	2
Stade maximal de sévérité (selon CTCAE V5.0)	
Grade 2	1 (2,8%)
Grade ≥ 3	1 (2,8%)
Grade 3	1 (2,8%)
Grade 4	0
Grade 5	0
Imputabilité du dispositif ou de la procédure	
Aucune	0
Possible	1 (2,8%)

Probablement	1 (2,8%)
Certainement	0
Nb de patients ayant au moins un EI lié au dispositif ou procédure	2 (5,6%)
Nb total de EIG lié au dispositif ou procédure	2
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG	2 (5,6%)
Nombre total d'EIG	2
Nombre de patients ayant eu au moins un EIG lié au dispositif ou à la procédure	2 (5,6%)
Nombre total d'EIG liés au dispositif ou à la procédure	2
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI ayant entraîné le décès	0
Nombre total d'EI liés au dispositif/à la procédure ayant entraîné le décès	0

Selon le système MedDRA :

n (%)	MHCCR (N=36)
Nb patients avec au moins un évènement	2 (5,6%)
Troubles hépatobiliaires	1 (2,8%)
– Dilatation biliaire	1 (2,8%)
Troubles gastro-intestinaux	1 (2,8%)
– Duodénite	1 (2,8%)

Commentaires

Les données fournies dans le cadre du rapport intermédiaire de l'EPI concernant l'indication MHCCR ne peuvent être interprétées du fait d'un trop faible nombre de patients et d'un suivi trop court. Concernant les données liées à la sécurité, les résultats ne remettent pas en cause le profil d'utilisation de THERASPHERE.

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

En l'état, les données fournies ne répondent pas 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	Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG 2nd et al. EPOCH Investigators. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(35):3897-3907.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité en ouvert
Date et durée de l'étude	Les patients ont été inclus entre mai 2012 et août 2020.
Objectif de l'étude	Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne de référence, pour le traitement de métastases hépatiques de cancer colo-rectal en échec d'une 1ère ligne de traitement.

METHODE

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Age $\geq$ 18 ans – Métastase hépatique de cancer colo-rectal non opérable, unilobaire ou bilobaire – Apte à être traité par chimiothérapie de 2ème ligne à base d'irinotecan – oxaliplatine – Maladie mesurable par RECIST 1.1 – Score de performance 0 ou 1 – Bilirubine $\leq$ 1,2 limite normale supérieure et albumine $\geq$ 3,0 g/dl. Critères d'exclusion : – Antécédents de radiothérapie du foie ou de TACE, SIRT – Ascite – Complications non résolues de la chimiothérapie de 1ère ligne – Métastases extra-hépatiques confirmées – Contre-indication à l'angiographie.
Cadre et lieu de l'étude	95 centres aux Etats-Unis, en Europe et en Asie.
Produit étudié	Microsphères de verre Yttrium-90 THERASPHERE Chimiothérapie de 2ème ligne à base d'irinotecan – oxaliplatine
Critère de jugement principal	Deux critères principaux ont été définis à partir de la randomisation : – la survie sans progression globale (PFS) ; – la survie sans progression hépatique (hPFS).
Critères de jugement secondaires	Les critères secondaires incluaient : – la survie globale (OS) ; – le taux de réponse objective (ORR) ; – le taux de contrôle tumoral. L'évaluation des événements indésirables a été réalisée selon les recommandations 3.0 de l'institut national du cancer CTAE.
Taille de l'échantillon	Environ 420 patients étaient prévus pour une randomisation 1:1 afin d'atteindre 344 événements de survie sans progression. L'étude est conçue pour détecter une augmentation de 2,5 mois de la PFS médiane, passant de 6 mois dans le groupe contrôle à 8,5 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e., HR= 0,71) et une augmentation de 3,5 mois de la hPFS médiane, passant de 6,5 mois dans le groupe contrôle à 10 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e., HR=0,65), considérant un test log-rank unilatéral avec un degré de significativité de 0,025 pour les 2 critères principaux avec une puissance $\geq$ 80%. Ce chiffre inclut un ajustement pour tenir compte d'une hypothèse de 10% de patients qui seront perdus de vue et pour lesquels une date de progression ou de décès n'est pas enregistrée.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés dans chaque groupe en 1 :1 par un ordinateur pour le traitement par une 2ème ligne de chimiothérapie associée ou non à THERASPHERE. La randomisation était stratifiée selon la maladie (uni ou bilobaire), la chimiothérapie de 1ère ligne et la mutation KRAS.
Méthode d'analyse des résultats	L'étude était considérée comme positive si au moins l'un des deux critères principaux était statistiquement significatif. L'analyse de la PFS était basée sur un plan séquentiel de groupe avec 2 analyses intermédiaires (à 50% et 70% des événements de PFS) :

- la première analyse intermédiaire est prévue à 172 événements de la PFS (progression ou décès).
- une deuxième analyse intermédiaire est prévue à 241 événements de la PFS.

L'étude pourrait être interrompue prématurément pour des raisons d'efficacité lors d'une analyse intermédiaire de supériorité de la survie sans progression (PFS) mais pas de la survie sans progression hépatique (hPFS).

L'analyse finale est prévue pour 344 événements de la PFS.

L'efficacité a été évaluée dans la population en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP). La réponse tumorale évaluée par un laboratoire d'imagerie central en aveugle de l'affectation au traitement. L'étude était considérée comme un succès si la valeur de p pour les deux critères principaux était $\leq 0,0248$.

Les critères de jugement secondaires étaient évalués de manière hiérarchisée si les deux critères de jugement principaux étaient significatifs.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	Cette étude a randomisé 428 patients. La population ITT était constituée de 215 patients dans le bras : « THERASPHERE + chimiothérapie » et 213 patients dans le bras « chimiothérapie seule ».																																																																																																																																						
Durée du suivi	La durée médiane de suivi était de 36 mois (29,6-62,2) pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et 42,3 mois pour le groupe « chimiothérapie seule ». Sur les 215 patients du groupe « THERASPHERE + chimiothérapie », 187 (87%) ont reçu THERASPHERE, 16 ont reçu la chimiothérapie seule et 12 n'ont reçu aucun traitement. Sur les 213 patients du groupe « chimiothérapie seule », 191 ont reçu une chimiothérapie de 2ème ligne et 22 n'ont reçu aucune thérapie.																																																																																																																																						
Caractéristiques des patients	La population était constituée principalement d'hommes (73,8%), avec un âge médian de 61 ans et un état général conservé (ECOG 0 : 58,9% et ECOG 1 : 40,4%). <table> <tr> <th>n (%)</th><th>THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)</th><th>Chimiothérapie seule (N=213)</th><th>Total (N=418)</th></tr> <tr> <td>Age médian (ans)</td><td>63,0</td><td>60,0</td><td>61,0</td></tr> <tr> <td>Femmes</td><td>80 (37,2%)</td><td>75 (35,2%)</td><td>155 (36,2%)</td></tr> <tr> <td>ECOG</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– 0</td><td>119 (55,3%)</td><td>133 (62,4%)</td><td>252 (58,9%)</td></tr> <tr> <td>– 1</td><td>95 (44,2%)</td><td>78 (36,6%)</td><td>173 (40,4%)</td></tr> <tr> <td>– Manquant</td><td>1 (0,5%)</td><td>2 (0,9%)</td><td>3 (0,7%)</td></tr> <tr> <td>Distribution tumeur</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– Unilobaire</td><td>39 (18,1%)</td><td>40 (18,8%)</td><td>79 (18,5%)</td></tr> <tr> <td>– Bilobaire</td><td>176 (81,9%)</td><td>173 (81,2%)</td><td>349 (81,5%)</td></tr> <tr> <td>Localisation primitive</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– Droite</td><td>49 (22,8%)</td><td>69 (32,4%)</td><td>152 (35,5%)</td></tr> <tr> <td>Tumeur primaire in situ</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– Oui</td><td>83 (38,6%)</td><td>69 (32,4%)</td><td>152 (35,5%)</td></tr> <tr> <td>Lésions extra-hépatiques</td><td>113 (52,6%)</td><td>95 (44,6%)</td><td>152 (35,5%)</td></tr> <tr> <td>Maladie extra-hépatique</td><td>147 (68,4%)</td><td>128 (60,1%)</td><td>275 (64,3%)</td></tr> <tr> <td>Statut KRAS</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– Mutation</td><td>100 (46,5%)</td><td>101 (47,4%)</td><td>200 (46,7%)</td></tr> <tr> <td>– Sauvage</td><td>115 (53,5%)</td><td>112 (52,6%)</td><td>228 (53,3%)</td></tr> <tr> <td>Taille lésion hépatique maximale</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>< 40 mm</td><td>40 (18,6%)</td><td>41 (19,2%)</td><td>81 (18,9%)</td></tr> <tr> <td>≥ 40 mm</td><td>162 (75,3%)</td><td>142 (66,7%)</td><td>304 (71,0%)</td></tr> <tr> <td>Manquant</td><td>13 (6,0%)</td><td>30 (14,1%)</td><td>43 (10,0%)</td></tr> <tr> <td>Charge tumorale hépatique</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>< 10</td><td>124 (57,7%)</td><td>121 (56,8%)</td><td>245 (57,2%)</td></tr> <tr> <td>≥ 10 à ≤ 25</td><td>54 (25,1%)</td><td>47 (22,1%)</td><td>101 (23,6%)</td></tr> <tr> <td>≥ 25</td><td>29 (13,5%)</td><td>28 (13,1%)</td><td>25 (5,8%)</td></tr> <tr> <td>Manquant</td><td>8 (3,7%)</td><td>17 (8,0%)</td><td>25 (5,8%)</td></tr> <tr> <td>Nombre de lésions</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>< 3</td><td>25 (11,6%)</td><td>21 (9,9%)</td><td>46 (10,7%)</td></tr> <tr> <td>3 à 5</td><td>40 (18,6%)</td><td>38 (17,8%)</td><td>78 (18,2%)</td></tr> <tr> <td>6 à 10</td><td>54 (25,1%)</td><td>60 (28,2%)</td><td>114 (26,6%)</td></tr> <tr> <td>> 10</td><td>88 (40,9%)</td><td></td><td></td></tr> </table>			n (%)	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)	Total (N=418)	Age médian (ans)	63,0	60,0	61,0	Femmes	80 (37,2%)	75 (35,2%)	155 (36,2%)	ECOG				– 0	119 (55,3%)	133 (62,4%)	252 (58,9%)	– 1	95 (44,2%)	78 (36,6%)	173 (40,4%)	– Manquant	1 (0,5%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)	Distribution tumeur				– Unilobaire	39 (18,1%)	40 (18,8%)	79 (18,5%)	– Bilobaire	176 (81,9%)	173 (81,2%)	349 (81,5%)	Localisation primitive				– Droite	49 (22,8%)	69 (32,4%)	152 (35,5%)	Tumeur primaire in situ				– Oui	83 (38,6%)	69 (32,4%)	152 (35,5%)	Lésions extra-hépatiques	113 (52,6%)	95 (44,6%)	152 (35,5%)	Maladie extra-hépatique	147 (68,4%)	128 (60,1%)	275 (64,3%)	Statut KRAS				– Mutation	100 (46,5%)	101 (47,4%)	200 (46,7%)	– Sauvage	115 (53,5%)	112 (52,6%)	228 (53,3%)	Taille lésion hépatique maximale				< 40 mm	40 (18,6%)	41 (19,2%)	81 (18,9%)	≥ 40 mm	162 (75,3%)	142 (66,7%)	304 (71,0%)	Manquant	13 (6,0%)	30 (14,1%)	43 (10,0%)	Charge tumorale hépatique				< 10	124 (57,7%)	121 (56,8%)	245 (57,2%)	≥ 10 à ≤ 25	54 (25,1%)	47 (22,1%)	101 (23,6%)	≥ 25	29 (13,5%)	28 (13,1%)	25 (5,8%)	Manquant	8 (3,7%)	17 (8,0%)	25 (5,8%)	Nombre de lésions				< 3	25 (11,6%)	21 (9,9%)	46 (10,7%)	3 à 5	40 (18,6%)	38 (17,8%)	78 (18,2%)	6 à 10	54 (25,1%)	60 (28,2%)	114 (26,6%)	> 10	88 (40,9%)		
n (%)	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)	Total (N=418)																																																																																																																																				
Age médian (ans)	63,0	60,0	61,0																																																																																																																																				
Femmes	80 (37,2%)	75 (35,2%)	155 (36,2%)																																																																																																																																				
ECOG																																																																																																																																							
– 0	119 (55,3%)	133 (62,4%)	252 (58,9%)																																																																																																																																				
– 1	95 (44,2%)	78 (36,6%)	173 (40,4%)																																																																																																																																				
– Manquant	1 (0,5%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)																																																																																																																																				
Distribution tumeur																																																																																																																																							
– Unilobaire	39 (18,1%)	40 (18,8%)	79 (18,5%)																																																																																																																																				
– Bilobaire	176 (81,9%)	173 (81,2%)	349 (81,5%)																																																																																																																																				
Localisation primitive																																																																																																																																							
– Droite	49 (22,8%)	69 (32,4%)	152 (35,5%)																																																																																																																																				
Tumeur primaire in situ																																																																																																																																							
– Oui	83 (38,6%)	69 (32,4%)	152 (35,5%)																																																																																																																																				
Lésions extra-hépatiques	113 (52,6%)	95 (44,6%)	152 (35,5%)																																																																																																																																				
Maladie extra-hépatique	147 (68,4%)	128 (60,1%)	275 (64,3%)																																																																																																																																				
Statut KRAS																																																																																																																																							
– Mutation	100 (46,5%)	101 (47,4%)	200 (46,7%)																																																																																																																																				
– Sauvage	115 (53,5%)	112 (52,6%)	228 (53,3%)																																																																																																																																				
Taille lésion hépatique maximale																																																																																																																																							
< 40 mm	40 (18,6%)	41 (19,2%)	81 (18,9%)																																																																																																																																				
≥ 40 mm	162 (75,3%)	142 (66,7%)	304 (71,0%)																																																																																																																																				
Manquant	13 (6,0%)	30 (14,1%)	43 (10,0%)																																																																																																																																				
Charge tumorale hépatique																																																																																																																																							
< 10	124 (57,7%)	121 (56,8%)	245 (57,2%)																																																																																																																																				
≥ 10 à ≤ 25	54 (25,1%)	47 (22,1%)	101 (23,6%)																																																																																																																																				
≥ 25	29 (13,5%)	28 (13,1%)	25 (5,8%)																																																																																																																																				
Manquant	8 (3,7%)	17 (8,0%)	25 (5,8%)																																																																																																																																				
Nombre de lésions																																																																																																																																							
< 3	25 (11,6%)	21 (9,9%)	46 (10,7%)																																																																																																																																				
3 à 5	40 (18,6%)	38 (17,8%)	78 (18,2%)																																																																																																																																				
6 à 10	54 (25,1%)	60 (28,2%)	114 (26,6%)																																																																																																																																				
> 10	88 (40,9%)																																																																																																																																						

	Manquant	8 (3,7%)	77 (36,2%) 17 (8,0%)	165 (38,6%) 25 (5,5%)	
	Chimiothérapie de 1ère ligne à base de : Irinotécan	78 (36,3%)	79 (37,1%)	157 (36,7%)	
	Oxaliplatine	137 (63,7%)	134 (62,9%)	271 (63,3%)	
	Chimiothérapie de 2nde ligne à base de : Irinotécan	130 (60,5%)	123 (57,7%)	254 (59,3%)	
	Oxaliplatine	73 (34%)	68 (31,9%)	140 (32,7%)	
	Temps entre la fin de la chimiothérapie de 1ère ligne et le début de la chimiothérapie de 2nde ligne				
	< 3 mois	94 (43,7%)	94 (44,1%)	188 (43,9%)	
	≥ 3 mois	102 (47,4%)	95 (44,6%)	197 (46,0%)	
	Manquant	19 (8,8%)	24 (11,3%)	43 (10,0%)	
	Temps entre la chimiothérapie de 1ère ligne et la progression				
	≥ 6 mois	154 (71,6%)	144 (67,6%)	298 (69,6%)	
	≥ 10 mois	95 (44,2%)	91 (42,7%)	186 (43,5%)	
	Manquant	7 (3,3%)	7 (3,3%)	14 (3,3%)	
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	– Analyses intermédiaires			
		La première analyse intermédiaire était prévue après 172 événements de la PFS et a eu lieu après 204 événements. Le critère d'arrêt précoce basé sur l'efficacité (p < 0,0114) n'a pas été atteint dans cette analyse et l'étude s'est poursuivie.			
La deuxième analyse intermédiaire devait avoir lieu après 241 événements de la PFS et a eu lieu après 287 événements. Le critère d'arrêt précoce de l'étude pour l'efficacité (p < 0,0131) n'a pas été atteint dans cette seconde analyse intermédiaire et l'étude s'est poursuivie.					
L'analyse finale était prévue après 344 événements de la PFS. Or, en raison d'un nombre plus élevé de patients sans événement que prévu, le plan d'analyse statistique a été amendé avec 267 événements (après accord de la FDA).					
– Analyse finale					
Au sein des cohortes « THERASPHERE + chimiothérapie » et « chimiothérapie seule », 140 et 127 événements ont été respectivement observés.					
La survie médiane sans progression était significativement plus longue dans le bras THERASPHERE (8,0 vs 7,2 mois ; p=0,0013 unilatéral) avec un RR de 0,69 (0,54-0,88).					
PFS		THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)		
Nombre total d'évènements		140 (65,1%)	127 (59,6%)		
PFS médiane, mois (IC95%)		8,0 (7,2-9,2)	7,2 (5,7-7,6)		
PFS à 6 mois (IC95%)		65,2% (58,0-71,5)	55,4% (47,2-62,8)		
PFS à 12 mois (IC95%)		25,8% (18,9-33,1)	13,2% (7,5-20,5)		
HR (IC95%)		0,69 (0,54-0,88)			
p-value unilatérale		0,0013			
		En termes de survie sans progression hépatique, 129 et 126 événements ont respectivement été observés pour les groupes « THERASPHERE + chimiothérapie » et « chimiothérapie seule ».			
	Le RR pour la survie hépatique sans progression était de 0,59 (0,46-0,77 ; p<0,0001 unilatéral), en faveur de THERASPHERE, avec une survie médiane de 9,1 mois (7,8-9,7) et 7,2 mois (5,7-7,6) respectivement.				
	hPFS	THERASPHERE + chimiothérapie (N=215)	Chimiothérapie seule (N=213)		
	Nombre total d'évènements	129 (60%)	126 (59,2%)		
	hPFS médiane, mois (IC95%)	9,1 (7,8-9,7)	7,2 (5,7-7,6)		
	HR (IC95%)	0,59 (0,46-0,77)			
	p-value unilatérale	< 0,0001			
	Les valeurs de p étant ≤ 0,00248, l'étude a atteint les objectifs prédéfinis sur les deux critères d'évaluation principaux.				
	Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	– Dans la population ITT			

La survie globale médiane était de 14,0 mois (11,8-15,5) pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et de 14,4 mois (12,8-16,4) pour le groupe « chimiothérapie seule » (RR= 1,07 [0,86-1,32]).

Le taux de réponse objective était de 34,0% (28,0-40,5) pour le groupe « THERASPHERE + chimiothérapie » et de 21,1% (16,2-27,1) pour ceux traités par « chimiothérapie seule ».

Le contrôle tumoral était de 79,5% (73,6-84,4) et 72,8% (66,4-78,3), dans les groupes « THERASPHERE + chimiothérapie » et « chimiothérapie seule » respectivement.

Les facteurs prédictifs de succès pour la survie sans progression avec THERASPHERE sont notamment : les patients porteurs de la mutation KRAS (RR 0,57 ; 0,40-0,80 ; IC95%), une charge tumorale comprise entre 10 et 25% (RR 0,43 ; 0,26-0,72 ; IC95%), un nombre de lésions ≤ 3 (RR 0,33 ; 0,14-0,76 ; IC95%).

– Dans la population PP

La survie globale médiane était de 15,2 mois (12,7-17,7) et de 14,3 mois (12,6-16,4) (RR= 0,96 [0,74-1,24]) pour les groupes « THERASPHERE + chimiothérapie » et « chimiothérapie seule » respectivement.

Effets indésirables

La cohorte pour l'analyse de la sécurité était composée de 394 patients ayant reçu au moins un traitement : « THERASPHERE + chimiothérapie » (n=187) et « chimiothérapie seule » (n=207).

N(%) [m]	THERASPHERE + chimiothérapie (N=187)		Chimiothérapie seule (N=207)	
	Tout grade	Grade ≥ 3	Tout grade	Grade ≥ 3
Tout événement	181 (96,8%) [2 789]	128 (68,4%) [400]	194 (93,7%) [2 555]	102 (49,3%) [214]
Fatigue	88 (47,1%) [197]	16 (8,6%) [18]	93 (44,9%) [199]	6 (2,9%) [6]
Nausée	84 (44,9%) [156]	4 (2,1%) [7]	89 (43,0%) [173]	1 (0,5%) [1]
Diarrhée	59 (31,6%) [123]	9 (4,8%) [13]	101 (48,8%) [212]	9 (4,3%) [10]
Neutropénie	59 (31,6%) [156]	41 (21,9%) [93]	49 (23,7%) [91]	28 (13,5%) [39]
Constipation	60 (32,1%) [81]	—	46 (22,2%) [72]	—
Douleur abdominales	64 (34,2%) [109]	12 (6,4%) [13]	37 (17,9%) [43]	5 (2,4%) [5]
Diminution de l'appétit	44 (23,5%) [58]	—	45 (21,7%) [60]	—
Vomissement	42 (22,5%) [78]	5 (2,7%) [8]	34 (16,4%) [51]	4 (1,9%) [4]
Alopécie	23 (12,3%) [27]	—	42 (20,3%) [46]	—
Fièvre	39 (20,9%) [55]	—	19 (9,2%) [22]	—
Inflammation des muqueuses	19 (10,2%) [39]	—	41 (19,8%) [84]	—
Neuropathie périphérique	24 (12,8%) [48]	—	34 (16,4%) [54]	—
Thrombocytopénie	35 (18,7%) [68]	4 (2,1%) [6]	18 (8,7%) [32]	3 (1,4%) [3]
Stomatite	23 (12,3%) [39]	—	32 (15,5%) [70]	—
Asthénie	27 (14,4%) [75]	7 (3,7%) [7]	18 (8,7%) [49]	3 (1,4%) [4]
Épistaxis	15 (8,0%) [20]	—	25 (12,1%) [44]	—
Toux	15 (8,0%) [16]	—	22 (10,6%) [23]	—
Dyspnée	16 (8,6%) [16]	—	20 (9,7%) [26]	—
Hypertension	19 (10,2%) [23]	6 (3,2%) [6]	18 (8,7%) [42]	7 (3,4%) [7]
Anémie	25 (13,4%) [37]	13 (7,0%) [14]	11 (5,3%) [15]	2 (1,0%) [2]
Neuropathie sensorielle périphérique	19 (10,2%) [25]	—	17 (8,2%) [45]	—
Douleur abdominale supérieure	24 (12,8%) [27]	—	8 (3,9%) [9]	—

	Dyspepsie 23 (12,3%) [24] — 11 (5,3%) [18] — Des événements indésirables de grades 5 ont également été rapportés (m=12) : – 8 concernaient le groupe « THERASPHERE » : une maladie hépatique radio-induite, une insuffisance hépatique et une hypertension portale probablement imputable au traitement et une obstruction intestinale, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire et 2 asthénies (tous jugés non liés) ; – 4 concernaient le groupe « chimiothérapie seule » : une obstruction intestinale, une insuffisance respiratoire, une asthénie, jugées non liées et une embolie pulmonaire jugée liée. Aucun décès dans les 30 jours n'a été rapporté.
Commentaires	<i>Cette étude contrôlée randomisée de supériorité rapporte, chez des patients atteints de MHCCR non opérables avec un score ECOG de 0 ou 1, que l'ajout de THERASPHERE à une chimiothérapie de 2ème ligne augmente la survie sans progression de 0,8 mois en regard d'effets indésirables acceptables alors que le nombre de patients nécessaire a été calculé considérant une augmentation de 2,5 mois de la PFS médiane, passant de 6 mois dans le groupe contrôle à 8,5 mois dans le groupe THERASPHERE (i.e. HR= 0,71). Enfin, la survie sans progression est un critère de jugement de substitution et il est important de noter que la survie globale, critère de jugement secondaire, est inférieure à celle des patients traités par chimiothérapie seule (14,0 vs 14,4 mois) sans donnée sur la qualité de vie.</i>