

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
7 septembre 2016**

Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 7 septembre 2016*

***iode (sous forme d'esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile
d'œillette)***

LIPIODOL ULTRA FLUIDE (480 mg d'iode/mL), solution injectable

B/1 Ampoule en verre de 10 ml (CIP : 34009 306 216 0 8)

Laboratoire GUERBET

Code ATC	V08AD01 (produit de contraste iodé)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte »

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - l'intérêt de la chimio-embolisation transartérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire et l'usage bien établi de LIPIODOL ULTRA FLUIDE dans le cadre de cette procédure, - l'absence de supériorité démontrée de la chimio-embolisation transartérielle avec LIPIODOL FLUIDE par rapport à la chimio-embolisation transartérielle avec microsphères chargées, - malgré les faiblesses méthodologiques des études présentées, la Commission considère que LIPIODOL ULTRA FLUIDE, en tant qu'agent de chimio-embolisation transartérielle, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie systémique ou aux soins de support, dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	En tant qu'agent de chimio-embolisation, LIPIODOL ULTRA FLUIDE entre dans le cadre du traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire intermédiaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'AMM (procédure nationale) : 28 mars 1978 Extensions d'indication : - 13 avril 2001 dans le diagnostic des lésions hépatiques et l'embolisation avec colles chirurgicales (procédure nationale) - 7 août 2014 dans l'indication concernée par le présent avis (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	V V08 V08A V08AD V08AD01	Divers Produits de contraste Produits de contraste iodés Produits de contraste non hydrosolubles Esters éthyliques d'acides gras iodés

02 CONTEXTE

LIPIODOL ULTRA FLUIDE est un produit de contraste iodé pouvant être utilisé en tant que vecteur de médicaments anticancéreux, en association avec des agents d'embolisation, au cours des procédures de chimio-embolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires non résécables. Cette technique a pour but de combiner l'effet d'une chimiothérapie ciblée avec l'effet de nécrose ischémique induite par l'embolisation artérielle. Les anticancéreux communément utilisés avec LIPIODOL ULTRA FLUIDE pour la chimio-embolisation transartérielle sont la doxorubicine, l'épirubicine, le cisplatine et la mitomycine C. Les agents d'embolisation les plus fréquemment utilisés avec LIPIODOL ULTRA FLUIDE sont les éponges de gélatine et les particules de polyvinylalcool. LIPIODOL ULTRA FLUIDE peut également être utilisé sans cytotoxique, en association à des agents d'embolisation, lors de l'embolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires.

L'AMM initiale de LIPIODOL ULTRA FLUIDE concernait des indications de radiologie diagnostique (lymphographie, diagnostique de lésions hépatiques) et de radiologie interventionnelle (embolisation avec colles chirurgicales). Le SMR a été qualifié de faible dans les indications diagnostique et d'important dans l'indication de radiologie interventionnelle par la Commission dans son avis du 14 janvier 2014.

Le présent avis concerne une demande d'inscription de la spécialité LIPIODOL ULTRA FLUIDE 480 mg/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication en radiologie interventionnelle : « visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire, au stade intermédiaire, chez l'adulte ». Cette indication valide un usage établi de LIPIODOL ULTRA FLUIDE pour la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire.

Il est à noter que toutes les indications de LIPIODOL ULTRA FLUIDE correspondent à des actes inscrits à la CCAM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« En radiologie diagnostique :

- Lymphographie.
- Diagnostic des lésions hépatiques.

Diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non.

En radiologie interventionnelle :

- **Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte.**
- Embolisation avec colles chirurgicales.

En association à des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires.

En endocrinologie :

L'utilisation de LIPIODOL en prévention de la carence d'apport en iode doit être exclusivement réservée aux pays où il existe une impossibilité de mise en place des autres méthodes de supplémentation, en particulier iodation du sel et/ou de l'eau de boisson. »

04 POSOLOGIE

« En radiologie interventionnelle :

Chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire :

L'administration se fait par cathétérisme sélectif intra-artériel de l'artère hépatique. La procédure doit être effectuée dans une salle de radiologie interventionnelle avec un équipement approprié. La dose de LIPIODOL ULTRA FLUIDE dépend de l'étendue de la lésion, mais ne doit généralement pas dépasser une dose totale de 15 mL chez l'adulte.

LIPIODOL ULTRA FLUIDE peut être mélangé avec des médicaments anticancéreux tels que le cisplatine, la doxorubicine, l'épirubicine et la mitomycine.

Les instructions et précautions d'emploi relatives aux médicaments anticancéreux doivent être strictement suivies. [...]

La procédure peut être répétée toutes les 4 à 8 semaines en fonction de la réponse tumorale et de l'état du patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

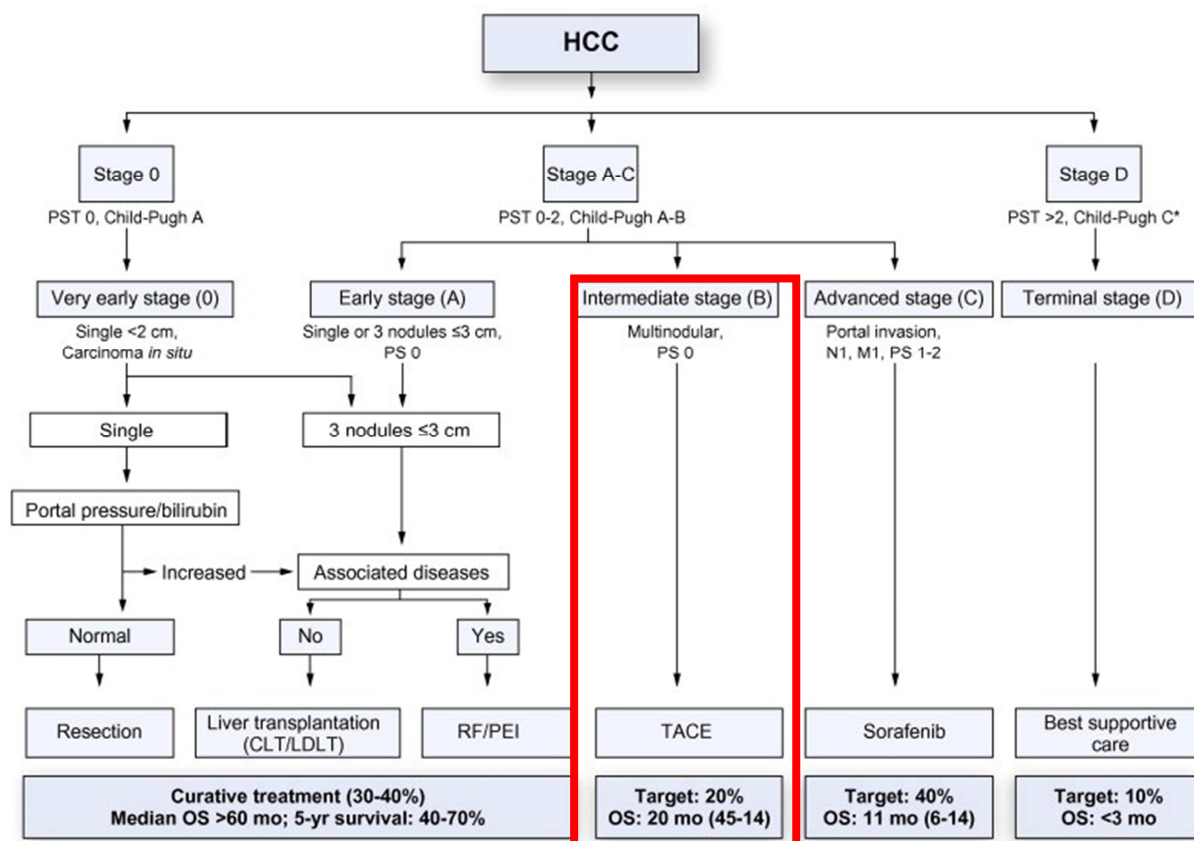
Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une atteinte primitive maligne du foie, il est habituellement associé à des facteurs de risques tels que l'hépatite virale chronique (type B ou C), la consommation excessive d'alcool ou l'exposition à l'aflatoxine. En 2015, le CHC se situait en France au 10^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 9 628 cas¹. Le pronostic est très dépendant du stade diagnostique. En cas d'inéligibilité à la chirurgie ou à la transplantation hépatique, la médiane de survie est inférieure à 12 mois².

¹ <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/epid-miologie.html>

² J.-C. Trinchet. Hepatocellular carcinoma: Increasing incidence and optimized management. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33: 830-9

La prise en charge du CHC est fondée sur le système de classification de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). La chimio-embolisation transartérielle est préconisée par les recommandations européennes de pratique médicale issues de l'European Association of Study of Liver Disease (EASL)³ pour les patients situés au stade intermédiaire (stade B), lorsque la fonction hépatique est relativement bien préservée, en l'absence de métastase extra-hépatique et sans invasion vasculaire (environ 20% des patients lors du diagnostic). L'American Association for Study of the Liver Diseases (AASLD)⁴ et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵ recommandent également la chimio-embolisation transartérielle en traitement non-curatif de première ligne pour les patients avec un CHC étendu ou multifocal, non-résécable ne présentant pas d'invasion vasculaire ou de diffusion extra-hépatique.

Figure 1 : Recommandation de prise en charge des CHC selon l'EASL



RF : radiofréquence, TACE : chimio-embolisation transartérielle

La procédure de chimio-embolisation transartérielle comprend l'administration sélective, au niveau des artères nourricières de la tumeur, d'un agent anticancéreux vectorisé couplé à l'action d'un agent embolisant. L'effet du traitement résulte de l'action combinée de la chimiothérapie localisée et de l'ischémie induite par l'embolisation. Le traitement peut être répété entre 3 et 4 fois par an en fonction de la réponse tumorale et de l'état du patient.

Les produits disponibles pour réaliser cette procédure sont :

- LIPIODOL ULTRA FLUIDE, qui possède les propriétés d'agent de contraste scannographique et de vectorisation de chimiothérapie, doit être associé à un agent d'embolisation (éponges de gélatine ou particules de polyvinylalcool), ou

³ EASL–EORTC. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43

⁴ Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology 2011; 53: 1020-2

⁵ NCCN guidelines – Hepatobiliary Cancers – Version 1.2016

- Les microsphères, qui possèdent les propriétés d'agent de vectorisation de chimiothérapie et d'embolisation, doivent être associées à un agent de contraste comme LIPIODOL ULTRA FLUIDE.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NEXAVAR (sorafenib) dispose d'une AMM dans le « traitement du carcinome hépatocellulaire » depuis octobre 2007. Lors de son évaluation en mars 2008, la Commission de la Transparence a estimé que le sorafenib est un médicament de première intention, administré chez des patients **non éligibles** à un traitement chirurgical ou **loco-régional**, ou en échec d'un de ces traitements. Dans ses dernières recommandations³, l'EASL justifie la place du sorafenib chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (stade A de Child-Pugh) et une tumeur de stade avancée (stade C). En outre, les dernières recommandations⁵ du NCCN dans le carcinome hépatocellulaire proposent également l'utilisation du sorafenib en cas d'inéligibilité ou d'échec aux traitements loco-régionaux.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
NEXAVAR (sorafenib) <i>Bayer santé</i>	Traitement du carcinome hépatocellulaire	05/03/2008	Important	ASMR IV chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional , ou en échec à l'un de ces traitements.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

D'autres agents de chimio-embolisation ayant le statut de dispositifs médicaux existent également. Il s'agit de microsphères, chargées ou non de cytotoxique. Ces microsphères assurent le rôle d'agent d'embolisation et de relargage progressif de la chimiothérapie. En revanche, elles n'assurent pas la fonction d'agent de contraste.

NOM <i>Laboratoire</i>	Utilisation	Avis CNEDIMTS
DC Bead <i>BTG</i>	Traitement de tumeurs malignes hypervascularisées avec de la doxorubicine	Non
DC Bead M1 <i>BTG</i>	Embolisation des vaisseaux alimentant une tumeur maligne hypervascularisée avec de la doxorubicine	Non
HEPASPHERE MICROSPHERES <i>Merit Medical</i>	Embolisation des vaisseaux sanguins avec ou sans doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les procédures suivantes : • embolisation du carcinome hépatocellulaire • embolisation de métastases au foie	Non
EMBOZONE TANDEM <i>Celonova</i>	Embolisation avec libération de doxorubicine	Non

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIPIODOL ULTRA FLUIDE sont les agents de chimio-embolisation de type microsphères, à noter cependant qu'elles n'assurent pas la fonction d'agent de contraste.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif)	Indications	SMR	ASMR
14/01/2014 (réévaluation)	Lymphographie	Faible	-
14/01/2014 (inscription)	Diagnostic de lésion hépatique	Faible	-
	Radiologie interventionnelle	Important	ASMR V , par rapport aux alternatives existantes dans le diagnostic des lésions hépatiques et dans l'embolisation vasculaire

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Indication
Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Unis, Suisse, USA	Non	Lymphographie. Demande en cours d'examen dans la chimio-embolisation transartérielle du CHC.
Hongrie, république tchèque	Non	Lymphographie. Visualisation, localisation, vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du CHC, au stade intermédiaire, chez l'adulte.
Japon	Oui	Traitement par chimio-embolisation transartérielle des CHC en combinaison avec l'épirubicine

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le dossier fourni par le laboratoire repose sur une revue de la littérature. Aucune étude clinique de phase III n'a été conduite avec LIPIODOL ULTRA FLUIDE dans cette indication.

Un total de 101 études dont 49 études comparatives a été identifié dans la littérature. Parmi elles, seules 12 étaient randomisées, dont 9 études portaient sur des protocoles non validés ou des chimiothérapies associées n'ayant pas d'AMM en France, qui n'ont de ce fait pas été retenues dans le présent avis^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}.

⁶ Chen MS. et al. High-dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients with Large HCC. World Journal of Gastroenterology 2002; 8: 74-8

⁷ Boulin M. et al. Randomized Controlled Trial of Lipiodol TACE with or without Amiodarone for Unresectable HCC. Digestive and Liver disease 2011; 43: 905-11

⁸ Okusaka T. et al. A Randomized Phase II Trial of Intra-Arterial Chemotherapy Using SM-11355 for HCC. Investigational New Drugs 2012; 30: 2015-25

⁹ Shi M. et al. Roles played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for HCC: Single-Blind, Randomized Trial. Journal of the National Cancer Institute 2013; 105: 59-68

9.1.1 Etudes versus traitement systémique ou symptomatique

L'étude de Lo et al.¹⁵ (n=80), étude monocentrique randomisée en ouvert a évalué l'efficacité de la chimio-embolisation par LIPIODOL ULTRA FLUIDE versus traitement symptomatique chez des patients ayant un CHC non résécable. La survie a été supérieure chez les patients du groupe LIPIODOL ULTRA FLUIDE (26% vs 3% à 3 ans, p=0,002).

L'étude de Mabed et al.¹⁶ (n=100), étude monocentrique randomisée en ouvert a évalué l'efficacité de la chimio-embolisation par LIPIODOL ULTRA FLUIDE versus chimiothérapie systémique, chez des patients ayant un CHC non résécable. La réponse tumorale a été supérieure dans le groupe LIPIODOL ULTRA FLUIDE (32% vs 10%, p=0,007) mais aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes en terme de survie globale (38 vs 32 semaines, p=0,08).

L'étude de Llovet et al.¹⁷ (n=112), étude multicentrique randomisée en ouvert évaluant l'efficacité de l'embolisation ou de la chimio-embolisation par LIPIODOL ULTRA FLUIDE versus traitement symptomatique, chez des patients ayant un CHC non résécable. La survie a été supérieure dans le groupe chimio-embolisation (HR = 0,47, IC95% [0,25-0,91], p=0,025) avec 63% de survie à 2 ans après chimio-embolisation, 50% après embolisation seule et 23% après traitement symptomatique.

9.1.2 Etudes comparant différents agents de chimio-embolisation

L'étude de Lammer et al.¹⁸ (n=212), étude de phase II multicentrique randomisée en simple aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la chimio-embolisation par microsphères chargées de doxorubicine (dose fixe de 150 mg) versus la chimio-embolisation par LIPIODOL ULTRA FLUIDE et doxorubicine (dose de 50-75 mg/m² en fonction du taux de bilirubine et de la surface corporelle), chez des patients ayant un CHC non résécable. La supériorité des microsphères par rapport au LIPIODOL ULTRA FLUIDE en termes de réponse tumorale, évaluée par IRM 6 mois après le début du traitement, n'a pas été démontrée et la tolérance a été comparable dans les deux groupes de traitement.

L'étude de Golfieri et al.¹⁹ (n=177), étude monocentrique randomisée en ouvert comparant la chimio-embolisation avec des microsphères chargées de doxorubicine versus la chimio-embolisation par LIPIODOL ULTRA FLUIDE et doxorubicine, chez des patients ayant un CHC non résécable. La survie à 2 ans a été similaire dans les deux groupes (57% pour LIPIODOL ULTRA FLUIDE et 55% pour les microsphères chargées, p<0,949). De même, aucune différence entre les

¹⁰ Ferrari FS. et al. Treatment of Small HCC: A Comparison of Techniques and Long-Term Results. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 18: 659-72

¹¹ Okusaka T. et al. Transarterial Chemotherapy Alone Versus TACE for HCC: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Hepatology*. 2009; 51: 1030-6

¹² Kawai N. et al. Clinical Evaluation of TACE with 2-Day-soluble Gelatin Sponge Particles for HCC—Comparison with Insoluble Gelatin Sponge Particles. *Journal of Vascular Interventional Radiology*. 2013; 24: 1383–90

¹³ Tzeng WS. et al. Ionic Versus Nonionic Contrast Media Solvents with Epirubicin-based Agent for TACE of HCC. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008; 19: 342-50

¹⁴ Britten CD. et al. TACE Plus or Minus Intravenous Bevacizumab in the Treatment of HCC: A Pilot Study. *Bio Med Central Cancer*. 2012; 12:16

¹⁵ Lo CM. et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable HCC. *Hepatology*. 2002; 35: 1164-71

¹⁶ Mabed M. et al. A Randomized Controlled Trial of TACE with Lipiodol, Doxorubicin and Cisplatin versus Intravenous Doxorubicin for Patients with Unresectable HCC. *European Journal of Cancer Care*. 2009; 18: 492–9

¹⁷ Llovet JM. et al. Arterial Embolisation or Chemoembolisation versus Symptomatic Treatment in Patients with Unresectable HCC: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2002; 359: 1734-39

¹⁸ Lammer J et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 41-52

¹⁹ Golfieri R. et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014; 111: 255-64

deux groupes n'a été démontrée sur la réponse tumorale, le délai jusqu'à progression, le nombre de procédures et la durée d'hospitalisation.

Les méta-analyses récemment publiées comparant la chimio-embolisation avec des microsphères chargées versus celle par LIPIODOL ULTRA FLUIDE n'ont pas mis en évidence de différence en terme d'efficacité ou de tolérance^{20,21}.

09.2 Tolérance

► Données issues du RCP

La plupart des effets indésirables sont liés à la dose et la posologie doit donc être aussi faible que possible.

L'utilisation de LIPIODOL ULTRA FLUIDE provoque une réaction à corps étranger avec la formation de macrophages et de cellules géantes à corps étranger et la survenue d'un catarrhe sinusal, d'une plasmocytose et à la suite de remaniements du tissu conjonctif des ganglions lymphatiques. Des ganglions lymphatiques sains tolèrent la diminution de capacité de transport qui en résulte. Dans le cas de lésions ou d'hypoplasie des ganglions lymphatiques, ces remaniements peuvent exacerber une stase lymphatique existante.

Des réactions d'hypersensibilité sont possibles. Ces réactions regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et, dans de très rares cas, aller jusqu'au décès.

Lors de son utilisation dans le cadre d'une chimio-embolisation transartérielle, la plupart des effets indésirables sont dus à la chimiothérapie anticancéreuse ou à l'embolisation elle-même. Les effets indésirables les plus fréquents sont donc le syndrome de post-embolisation (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements) et des modifications transitoires des tests de la fonction hépatique.

► Données issues de la littérature

Le laboratoire a réalisé une revue de la littérature et fourni une méta-analyse des effets indésirables évoqués dans les 211 publications identifiées. Cette méta-analyse confirme les données issues du RCP. La plupart des effets indésirables identifiés étaient liés à l'embolisation et à la chimiothérapie anticancéreuse avec la survenue d'un syndrome post-embolisation (fièvre, vomissements, nausées, douleurs abdominales) ou d'une toxicité hématologique (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie). Environ 200 décès ont été recensés dans cette analyse dont plus de la moitié ont été considérés comme liés à la procédure ou au traitement.

A noter que dans l'étude de Lammer et al.¹⁸ les effets indésirables survenus dans les 30 jours suivants la procédure ont été plus fréquents dans le groupe LIPIODOL ULTRA FLUIDE que dans le groupe microsphères (32/108 pour LIPIODOL ULTRA FLUIDE versus 22/93 pour les microsphères). Le nombre de décès a été identique dans les deux groupes (8 décès).

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des données de tolérances issues des PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 1991 au 31 janvier 2013. Leur analyse permet d'estimer le nombre de patients exposés à près de 11,4 millions. Sur cette période, 480 cas correspondants à 1 236 événements indésirables

²⁰ Han S. et al. Does drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization improve the management of patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e102686

²¹ Gao S et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Hepatogastroenterology 2013; 60: 813-20

ont été signalés. Parmi eux, 541 évènements dont 150 graves sont survenus lors d'une chimio-embolisation transartérielle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été catégorisés en :

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 12%,
- Affections gastro-intestinales : 9%,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 7%,
- Autres types de manifestations : < 6%.

Parmi les 79 cas de décès, 57 sont survenus suite à une utilisation hors-AMM du produit correspondant principalement à la chimio-embolisation transartérielle.

► Risque particulier

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisée concernant le risque de pneumopathie interstitielle diffuse après injection intra-artérielle de LIPIOCIS (esters éthyliques des acides gras iodés I¹³¹ de l'huile d'œillette) et de LIPIODOL ULTRA FLUIDE. En septembre 2010, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) a examiné les résultats de cette enquête portant sur les notifications d'effets indésirables respiratoires déclarés sur la période du 01/10/2003 au 30/06/2009.

Concernant LIPIODOL ULTRA FLUIDE, 3 notifications évoquant une embolie pulmonaire et une notification évoquant une embolie pulmonaire d'apparition rapide ont été retrouvées ainsi qu'un cas de la littérature²² mentionnant les manifestations emboliques pulmonaires comme une complication peu fréquente (0,17%) et sérieuse pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë en quelques heures à quelques jours ; la dose de LIPIODOL ULTRA FLUIDE semblant être un facteur de risque ainsi que la présence d'un shunt artério-veineux.

Cette enquête a confirmé le risque accru de pneumopathie interstitielle d'évolution fatale (50% des cas) après injection de LIPIOCIS et a conduit à l'arrêt de sa commercialisation en France. Aucune modification du RCP de LIPIODOL ULTRA FLUIDE n'a été jugée nécessaire²³.

09.3 Résumé & discussion

LIPIODOL ULTRA FLUIDE est un agent de contraste iodé pouvant être utilisé en tant que vecteur de médicaments anticancéreux, en association avec des agents d'embolisation, au cours des procédures de chimio-embolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires non résécables.

Son usage dans cette indication est bien établi et repose principalement sur des études de faible niveau de preuve, dont 3 études ayant documenté l'efficacité de la chimio-embolisation avec LIPIODOL ULTRA FLUIDE par rapport aux soins de support ou à la chimiothérapie intraveineuse et 2 études ayant comparé l'efficacité des différents agents de chimio-embolisation disponibles (LIPIODOL ULTRA FLUIDE versus microsphères chargées).

Parmi les études ayant comparé les agents de chimio-embolisation, aucune n'a mis en évidence de différence significative en terme d'efficacité ou de tolérance entre LIPIODOL ULTRA FLUIDE ou les microsphères chargées.

Dans le cadre la chimio-embolisation transartérielle, le profil de tolérance de LIPIODOL ULTRA FLUIDE est marqué par les risques de syndrome post-embolisation (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements), de perturbation de la fonction hépatique et de toxicité hématologique (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie) liée à son association à un cytotoxique.

²² Wu GC, Perng WC, Chen CW et al. Acute respiratory distress syndrome after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinomas. Am J Med Sci. 2009; 338: 357-60

²³ Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 28 septembre 2010. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c75b015a0b10e045fbcf0c8f1eee66f7.pdf

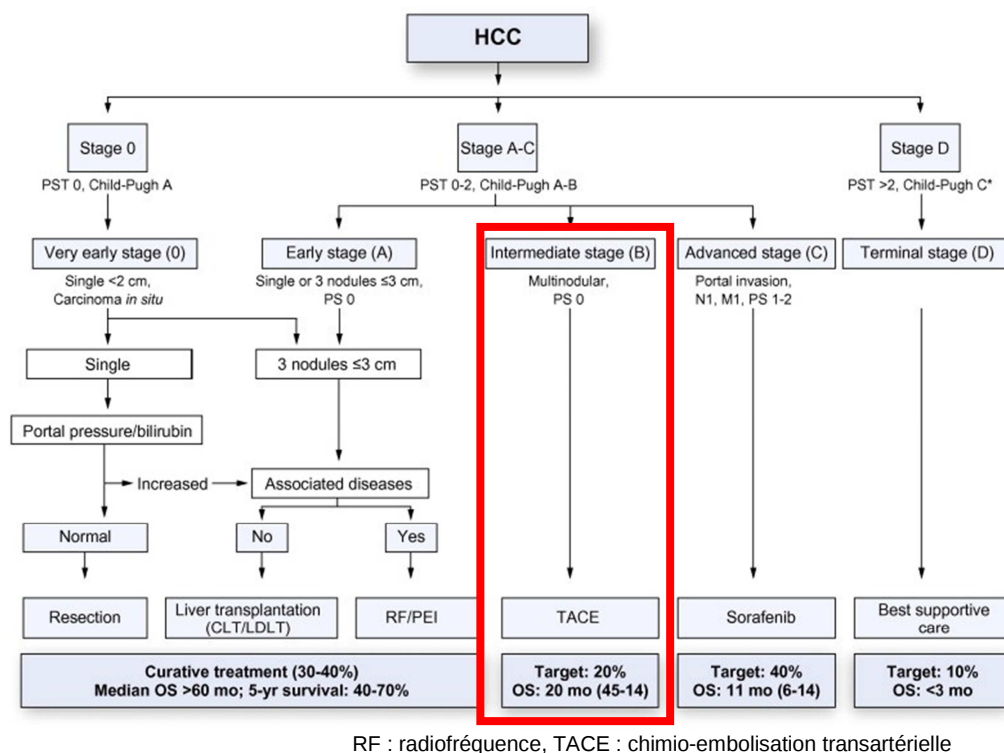
09.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou programmé.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chimio-embolisation transartérielle est recommandée en première ligne pour les patients atteints de tumeurs classifiées BCLC stade B (stade intermédiaire), soit des tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire ou dissémination extra-hépatique^{3,4, 5,24}.

Figure 2 : Recommandation de prise en charge des CHC selon l'EASL



Il existe différentes modalités de chimio-embolisation transartérielle, en utilisant LIPIODOL ULTRA FLUIDE ou des microsphères chargées de cytotoxique. Il n'a pas été démontré de supériorité concernant l'efficacité ou la tolérance en faveur d'une des deux modalités.

En tant qu'agent de chimio-embolisation, LIPIODOL ULTRA FLUIDE entre dans le cadre du traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire intermédiaire.

²⁴ The Japan Society of Hepatology. Transcatheter arterial chemoembolization. Hepatol Res 2010; 40: 96–112

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le carcinome hépatocellulaire est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, comme la chimio-embolisation avec des microsphères chargées de cytotoxique.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention pour les patients ayant un carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire (stade B de la classification BCLC).

▀ Intérêt de santé publique :

En 2015, le carcinome hépatocellulaire (CHC) se situait en France au 10^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 9 628 cas¹. Son poids sur la santé publique est important. Dans la sous-population des patients susceptibles de bénéficier de la chimio-embolisation transartérielle par LIPIODOL ULTRA FLUIDE, ce poids est faible, cette sous-population étant restreinte par rapport à la population totale des patients atteints d'un CHC. Au vu des données des différentes études, l'impact de LIPIODOL ULTRA FLUIDE sur la survie globale peut être considérée comme faible. Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité du LIPIODOL ULTRA FLUIDE sur la qualité de vie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé public de LIPIODOL ULTRA FLUIDE dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIPIODOL ULTRA FLUIDE est important dans la « visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'intérêt de la chimio-embolisation transartérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire et l'usage bien établi de LIPIODOL ULTRA FLUIDE dans le cadre de cette procédure,
 - l'absence de supériorité démontrée de la chimio-embolisation transartérielle avec LIPIODOL ULTRA FLUIDE par rapport à la chimio-embolisation transartérielle avec microsphères chargées,
 - malgré les faiblesses méthodologiques des études présentées,
- la Commission considère que LIPIODOL ULTRA FLUIDE, en tant qu'agent de chimio-embolisation transartérielle, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie systémique ou aux soins de support, dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire.**

011.3 Population cible

En 2015, 9 628 nouveaux cas¹ de CHC ont été diagnostiqués en France. Parmi eux, environ 20% seraient découverts à un stade intermédiaire (stade B de la classification BCLC) selon l'EALS³.

En conséquence, la population cible de LIPIODOL ULTRA FLUIDE peut être estimé à environ 2 000 patients par an.