

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

06 novembre 2018

*Faisant suite à l'examen du 23/10/2018, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 06/11/2018***CONCLUSIONS****SIR-SPHERES**, microsphères d'Yttrium-90

Demandeur : SIRTEX Medical Europe GmbH (Allemagne)

Fabricant : SIRTEX Medical Products Pty Ltd (Australie)

Référence SIR-Y001

Indications retenues :	Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.
Service Attendu / (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de SIR-SPHERES dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur Retenu :	Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
Amélioration du SA:	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	– <u>Nouvelles données spécifiques</u> • Deux études de supériorité contrôlées randomisées multicentriques SIR-SPHERES <i>versus</i> sorafenib (études SARAH et SIRveNIB) incluant respectivement 459 et 360 patients, atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou intermédiaire, non résécable. Le suivi médian était de 27,9 mois [21,9–33,6] dans le groupe SIRT et 28,1 mois [20,0-35,3] dans le groupe sorafénib, pour l'étude SARAH. La durée médiane de suivi pour l'ensemble des patients était de 34,9 semaines [0-263] semaines dans l'étude SIRveNIB. • Trois études, rétrospectives, non comparatives évaluant l'efficacité et la tolérance de SIR-SPHERES, chez 103 à 325 patients atteints d'un CHC non résécable. – <u>Nouvelles données non spécifiques :</u> • Quatre recommandations professionnelles spécifiques du carcinome hépatocellulaire (CHC). • Deux rapports d'évaluation technologique évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire primaire. • Une revue systématique de la littérature évaluant l'intérêt de la SIRT
Éléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Spécifications techniques :	
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation de SIR-SPHERES doit être réalisée en conformité avec le décret n°2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. La planification du traitement par SIR-SPHERES doit être réservée aux équipes multidisciplinaires comprenant: un médecin nucléaire, un radiologue interventionnel ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, un radiophysicien et un radiopharmacien. Cette activité doit être réalisée dans des centres disposant de l'infrastructure suffisante pour être autorisés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne. La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome hépato-cellulaire comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue interventionnel, un médecin nucléaire et un médecin de soins palliatifs. Le patient doit avoir pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs. Les centres doivent contribuer au recueil de données obligatoires dans le cadre de l'étude qui sera mise en place.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats du registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.
Population cible :	La population cible de SIR-SPHERES est estimée au maximum à 1100 patients par an. La population rejointe sera dans tous les cas très inférieure (selon avis d'expert, probablement en-deçà de 50%, soit moins de 500 patients par an), la mise en œuvre du traitement par SIR-SPHERES impliquant une décision concertée entre le patient et les professionnels impliqués en RCP.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : extension d'indication.

L'indication actuelle de prise en charge sur la LPPR est la suivante :

« **Métastases hépatiques du cancer colorectal** en échappement thérapeutique. Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée. »

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Un modèle concerné (référence SIR-Y001).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

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

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Traitement du carcinome hépatocellulaire localement avancé, ou du carcinome hépatocellulaire intermédiaire en échec ou inéligible au traitement par chimio-embolisation trans-artérielle.

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

- Fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7, sans ascite ou bilirubinémie $>2,0$ mg/dL) ;
- Etat général conservé (score ECOG 0-1) ;
- Absence de métastases extra-hépatiques ;
- Absence d'occlusion complète du tronc porte.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Sorafénib (inhibiteur de protéine kinase).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Cette demande d'extension d'indication pour SIR-sphères a été précédée de trois demandes d'inscription en 2009, 2010 et 2015 sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

En 2009, le service attendu de SIR-sphères avait été jugé insuffisant (Avis du 07 juillet 2009³) compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de SIR-sphères dans la stratégie thérapeutique.

En 2010, après avis de la CNEDiMTS (Avis du 21 décembre 2010⁴), SIR-Sphères avait été désigné éligible à une prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (forfait innovation) pour permettre la production de données cliniques complémentaires. Pour ce dispositif, la mise en œuvre de ce forfait n'a pas abouti¹.

Une troisième demande d'inscription en 2015 a conduit la CNEDiMTS à rendre un avis suffisant (Avis du 24 mars 2015⁹) chez « les patients atteints de **métastases hépatiques du cancer colorectal** en échappement thérapeutique.

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

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée. »

La prise en charge de SIR-sphères dans cette indication par l'assurance maladie fait suite à l'arrêté du 14/02/2017² (Journal Officiel du 16/02/2017).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif.

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

03.2. DESCRIPTION

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

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

¹ <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-derogatoire-de-l-innovation-au-titre-de-l-article-l165-1-1-du-code-de-la-securite-sociale-le-forfait-innovation.html>

² Arrêté du 14/02/2017 relatif à l'inscription de SIR-SPHERES de la société SIRTIX MEDICAL EUROPE GmbH au titre II 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 16/02/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24/10/2018]

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

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

03.4. ACTES

L'acte correspondant à l'implantation de SIR-SPHERES est décrit dans la version 54 du 01 septembre 2018 de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Il est précisé dans le tableau ci-dessous.

Code	Libellé
EDLL002	Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
	<u>Indication</u> : carcinome hépatocellulaire
	<u>Formation</u> : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale
	<u>Environnement</u> : spécifique
	<u>Activité 1</u> : cathétérisme de l'artère hépatique par voie artérielle transcutanée
	<u>Activité 2</u> : préparation et administration du radio-isotope (YYYYY170, YYYYY300, ZZLP030)

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

► Avis de la Commission du 7 juillet 2009³ concernant SIR- SPHERES

La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-Sphères dans les indications revendiquées. Ces indications étaient les suivantes :

- Carcinome hépatocellulaire, après échec ou en cas de contre-indication à la chimioembolisation.
- Métastases hépatiques du cancer colorectal :

³ Avis de la Commission du 07/072009 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2009. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/cepp-2074_sir-spheres.pdf

- Chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps, mais qui sont définitivement non résécables ;
 - Chez des patients hyper-résistants.
- Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines, chez des patients avec une extension hépatique très importante, un mauvais état général et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 20 (patients non répondeurs à la chimioembolisation).

Cinq essais cliniques menés sur les métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal étaient fournis :

- 2 études randomisées multicentriques respectivement chez 74 et 21 patients suivis à 3,5 ans et 36 mois, comparant l'association de SIR-SPHERES à un protocole de chimiothérapie versus la chimiothérapie seule en terme de réponse au traitement.
- 3 études non comparatives dont deux prospectives et 1 rétrospective réalisées chez 30, 52 et 208 patients suivis à 18,3 mois, 11 mois et jusqu'au décès respectivement, évaluant la réponse au traitement par SIR-SPHERES soit après échec d'une chimiothérapie par 5-FU soit dans le cas de patients réfractaires à l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan. L'étude rétrospective n'avait pas été retenue en raison d'une trop faible qualité méthodologique.

Les études étaient de faible niveau de preuve : faible effectif de patients inclus et nombreux biais méthodologiques. D'autre part, la majorité des patients inclus n'étaient pas en échappement thérapeutique et les protocoles de chimiothérapie ne correspondaient pas aux standards actuels.

► Avis de la Commission du 21 décembre 2010⁴ concernant SIR- SPHERES

La Commission avait conclu à un Service Attendu insuffisant de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées, à savoir les métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique. Néanmoins, la Commission considérait que l'intérêt potentiel de SIR-SPHERES justifiait une prise en charge dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données cliniques suffisantes (article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale).

Quatre publications relatives au dispositif SIR-SPHERES avaient été retenues.

- **L'étude de Hendlisz et al.**⁵, randomisée ouverte, multicentrique, chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases non résécables limitées au foie, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotécan, oxaliplatine).

L'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression de la métastase hépatique d'un traitement par SIR-SPHERES en association à une chimiothérapie systémique à base de fluoro-uracile (5-FU) par rapport à la même chimiothérapie seule.

Les résultats indiquaient un délai de progression médian dans le foie de 5,5 mois chez les patients traités par SIR-SPHERES en association à une chimiothérapie systémique versus 2,1 mois par rapport à la même chimiothérapie seule (risque relatif = 0,38 ; IC à 95% : [0,20-0,72] ; p = 0,003). Le suivi moyen était de 24,8 mois. Les limites de cette étude étaient les suivantes : l'effectif de patients est faible et les patients inclus n'avaient pas bénéficié des traitements de chimiothérapie de référence (notamment le traitement par bevacizumab). De plus, le protocole ayant autorisé la possibilité de cross over entre les bras de traitement est source de biais potentiels.

- **L'étude de Rühl et al.**⁶, étude comparative non randomisée de deux cohortes appariées chez 58 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques

⁴ Avis de la Commission du 21/12/2010 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/sir_spheres-21_decembre_2010_2952_avis.pdf

⁵ Hendlisz A, Van den Eynde M, 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 Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28(23):3687-94.

⁶ Rühl R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres as a salvage treatment for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases: a matched-pair analysis. Rapport d'étude.

prédominantes ($\geq 20\%$) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, irinotécan, oxaliplatine) et agents biologiques.

L'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression des patients recevant un traitement par SIR-SPHERES comparés à un groupe contrôle recevant un traitement symptomatique adapté. La durée de suivi n'était pas précisée.

- **L'étude de Cosimelli et al.**⁷, non comparative prospective, multicentrique, chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotécan, oxaliplatine).

L'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-SPHERES. La durée médiane de suivi était de 11 mois.

Une revue Cochrane⁸ de 2009 était également disponible. Elle évalue l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seule ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les auteurs soulignent, d'une part, le manque de preuves concernant cette technique, en termes d'amélioration de la survie et de la qualité de vie, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. D'autre part, il est souligné la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de cette technologie.

Bien que certaines études étaient en faveur du traitement par SIR-SPHERES, la Commission a estimé que son intérêt thérapeutique devait être confirmé par des essais contrôlés randomisés bien menés chez les patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

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

► **Avis de la Commission du 24 mars 2015⁹ concernant SIR- SPHERES**

En 2015, la commission s'est prononcée sur un service attendu suffisant de SIR-sphères, avec une ASA de niveau IV par rapport à un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »), dans l'indication suivante :

« **Métastases hépatiques du cancer colorectal** en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.»

La demande s'appuyait sur la base des éléments spécifiques suivants :

- Une étude¹⁰ comparative rétrospective de cohortes non appariées. L'objectif était de comparer la survie globale d'un groupe traité par SIR-SPHERES (n=339) par rapport à celle des patients issus de la même cohorte (n=51) ne répondant pas aux critères d'inclusion du traitement par SIR-SPHERES et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care »). Les patients concernés étaient atteints de métastases hépatiques prédominantes non résécables, quelle que soit l'origine du cancer, et étaient réfractaires aux traitements de chimiothérapie (les traitements et le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrés ne sont pas précisés). Le suivi moyen n'était

⁷ Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multicenter phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer. 2010; 103(3):324-31.

⁸ Townsend A, Price T, Karape S. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. The Cochrane library. 2009.

⁹ Avis de la Commission du 21/03/2015 relatif à SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4825_SIR-SPHERES_24_mars_2015_\(4825\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4825_SIR-SPHERES_24_mars_2015_(4825)_avis.pdf)

¹⁰ Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012;23 :96-105

pas précisé. Une analyse en sous-groupes non prévue au protocole a été réalisée chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal.

- Cinq études^{11, 12, 13, 14, 15} non comparatives rétrospectives, réalisées chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques après échec ou intolérance de une ou plusieurs lignes de traitements de chimiothérapie (et thérapies ciblées pour l'une des études).

La Commission a estimé en 2015, « qu'en l'absence de toute alternative thérapeutique, SIR-SPHERES a un intérêt dans la prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal chez les patients ayant un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) $\leq$ 2], et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues en l'absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) et en l'absence de localisation extra-hépatique. Un encadrement spécifique est recommandé (notamment une discussion pluridisciplinaire dans des centres autorisés par l'autorité de sûreté nucléaire), ainsi que la mise en place d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES ».

La Commission a ainsi subordonné dans son avis du 24 mars 2015 le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Quatre recommandations professionnelles, deux rapports d'évaluation technologique, et une revue systématique non spécifique de SIR-sphères ont été analysées.

Recommandations professionnelles :

– **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)¹⁶, 2017**

Les recommandations spécifiques du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) rapportent notamment des résultats d'études relatifs à la radioembolisation/radiothérapie sélective interne (SIRT).

Cette actualisation des recommandations TNCD en 2017 prend en considération les résultats des deux essais de phase III randomisés réalisés chez les patients en échappement thérapeutique à la chimioembolisation, et en indication théorique de traitement par sorafénib, à savoir l'essai SARAH et l'essai SIRveNIB (*cf. données spécifiques à SIR-sphères*).

Au vu des résultats non conclusifs de ces études de supériorité sur l'objectif principal (survie globale), les auteurs soulignent que la place de la radioembolisation comme alternative au traitement par sorafénib ne peut être déterminée.

Il est par ailleurs précisé que «La place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie ; elle est actuellement évaluée dans des essais, et est accessible en France dans le cadre de ces essais thérapeutiques.»

¹¹ Fendler WP, Tiega DBP, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. Validation of Several SUV-Based Parameters Derived from ¹⁸F-FDG PET for Prediction of Survival After SIRT of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. J Nucl Med. 2013;54(8):1202-8.

¹² Nace GW, Steel JL, Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Single Institution Experience. Int J Surg Oncol. 2011:e571261

¹³ Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, et al. Selective Internal Radiation Therapy with SIR-Spheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2009;32(6):1179-86.

¹⁴ Jakobs TF, Hoffmann R-T, Dehm K, Trumm C, Stemmler H-J, Tatsch K, et al. Hepatic Yttrium-90 Radioembolization of Chemotherapy-refractory Colorectal Cancer Liver Metastases. J Vasc Interv Radiol. 2008;19(8):1187-95

¹⁵ Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized colorectal cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy. BMC Cancer 2012; 12:5

¹⁶ Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2015. <http://www.tncd.org/>

– **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁷, 2018**

Dans ces recommandations, la radioembolisation est considérée comme une option thérapeutique en cas de carcinome hépatocellulaire chez les patients inéligibles à la transplantation hépatique ou à la résection et sans dissémination extra-hépatique (grade 2A : faible niveau de preuve et consensus d'experts). La thérapie systémique avec le sorafénib est une autre alternative à prendre en considération. La radioembolisation est contre-indiquée chez les patients ayant un taux de bilirubine supérieur à 3mg/dl.

– **European Association for the Study of the Liver (EASL)¹⁸, 2018**

L'actualisation de ces recommandations repose sur une revue de la littérature et l'avis d'un panel d'experts. Ces recommandations précisent que la radiothérapie sélective interne (SIRT) aussi appelée radioembolisation, a été comparée à la chimioembolisation chez les patients avec CHC stade BCLC B, et au sorafénib chez les patients avec CHC stade BCLC C. Les données actuelles montre un bon profil de tolérance et un contrôle local de la tumeur mais échoue à démontrer un bénéfice sur la survie globale. Le sous-groupe de patients pouvant bénéficier d'une radioembolisation reste à définir. Il est également précisé que « Les traitements qui n'ont pas permis de conclure sur les critères de jugement d'essais contrôlés randomisés ne sont pas recommandés (*cas de la radioembolisation par microsphères porteuses d'Yttrium-90 versus le sorafénib*) ». La radioembolisation associée à un traitement systémique est en cours d'évaluation (essai SORAMIC).

– **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹⁹, 2018**

Les recommandations de l'AASDL publiées en 2018 se fondent sur une revue systématique de la littérature et l'avis d'un groupe d'experts. Ces recommandations, spécifiques du traitement du carcinome hépatocellulaire, suggèrent notamment qu'un traitement locorégional soit proposé chez les patients avec un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, de stade T2 ou T3 sans envahissement vasculaire. Malgré des résultats encourageants, les recommandations soulignent que le manque de données pour la radioembolisation et la radiothérapie externe ne permet pas d'en faire des options à recommander. Pour les patients avec cirrhose Child-Pugh A ou B et CHC avancé (envahissement vasculaire et/ou métastases), le traitement recommandé par l'AASDL est la thérapie systémique.

Rapport d'évaluation technologique :

– **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁰, 2013**

Le NICE a établi des recommandations sur l'intérêt de la SIRT dans le carcinome hépatocellulaire primaire. Une revue de la littérature a été réalisée jusqu'en 2012. Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits. Cette revue a identifié 5 études comparatives non randomisées [Salem 2011, Lewandowski 2009, D'Avola 2009, Steel 2004, Kooby 2010], 10 séries de cas et 6 études de cas chez 1382 patients.

Les recommandations fondées sur la revue de la littérature précisent que les données cliniques disponibles en termes d'efficacité et de sécurité de la SIRT dans le carcinome hépatocellulaire sont favorables à son utilisation. Des incertitudes subsistent en termes de données cliniques comparatives et les cliniciens sont encouragés à inclure les patients éligibles dans des études cliniques comparatives évaluant la SIRT par rapport aux alternatives. La SIRT ne doit être réalisée que par des médecins formés spécifiquement pour

¹⁷ NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers (hepatocellular carcinoma). Février 2018. [internet] <https://www.nccn.org/>

¹⁸ European Association For The Study Of The Liver *et al.* EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; (69): 182-236. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/pdf)

¹⁹ AASDL. Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Practice Guideline. 2018. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/HCC%20Guideline%202018.pdf

²⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma - Guidance and guidelines. 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460/chapter/1-Guidance>
. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460/evidence/selective-internal-radiation-therapy-for-primary-liver-cancer-overview2>

minimiser le risque d'événements indésirables liés à la procédure. La mise en place d'un registre est nécessaire.

– **National Institute for Health and Care Excellence NICE²¹, 2016:**

Le NICE a produit un rapport d'évaluation technologique spécifique à SIR-SPHERES dans le traitement de l'hépatocarcinome cellulaire non opérable. Ce rapport recensait 11 études cliniques de qualité méthodologique hétérogène. En conclusion, Le NICE conclut que ce traitement peut être proposé pour les CHC non opérables comme alternative ou adjonction aux techniques de chimioembolisation (TACE, ou DEB-TACE) et la chimiothérapie systémique.

Revue systématique de la littérature :

Une revue Cochrane, 2016²² a évalué l'intérêt de la radioembolisation via des microsphères d'yttrium 90 dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable, seule ou associée à une thérapie locorégionale ou systémique. Les critères d'évaluation retenus étaient la mortalité toutes causes, la qualité de vie, les événements indésirables (pour le critère principal), la mortalité en lien avec le cancer, le délai de progression, le taux de réponse et la toxicité (pour les critères secondaires). Le type d'étude retenu était l'essai contrôlé randomisé. Les critères de recherche, d'inclusion et de non inclusion des études étaient décrits (recherche jusqu'à décembre 2015). Parmi les 5052 références identifiées, 5 études ont été analysées dans leur version intégrale et 2 études ont été retenues (l'étude de Kollings, 2015²³ et l'étude de Ricke, 2015²⁴). Ces études étaient spécifiques de SIR-SPHERES et concernaient 68 patients. L'étude de Kollings *et al.* comparait la radioembolisation à la TACE chez 28 patients. Les résultats n'ont pas montré de différence en termes de qualité de vie (HRQoL). Le délai médian de progression était de 3,6 mois (radioembolisation) *versus* 3,7 mois (TACE), le taux de contrôle de la maladie de 73,3% (radioembolisation) *versus* 76,9% (TACE). L'étude de Ricke *et al.* comparait la radioembolisation + sorafenib *versus* le sorafenib seul en terme de tolérance chez 40 patients. Les résultats n'ont pas montré de différences en termes d'événements indésirables graves (grade ≥ 3).

Les auteurs soulignent le manque de preuves concernant cette technique chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable. Dans cette indication, la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de la radioembolisation seule ou en association avec une thérapie locorégionale ou systémique, par rapport à un traitement de référence, est soulignée. Ce traitement de référence pouvant être un traitement placebo, un traitement symptomatique adapté ou un autre traitement systémique ou locorégional.

²¹ National Institute for Health and Care Excellence. SIR-Spheres for treating inoperable hepatocellular carcinoma. 2016. <https://www.nice.org.uk/advice/m b63>

²² Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2016. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011313.pub2/epdf/standard>

²³ Kollings FT, Bilbao JI, Jacobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M *et al.* Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2015; 1715-21.

²⁴ Ricke J, Bulla K, Kollings F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro P. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. Liver int. 2015; 620-626.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Six nouvelles études cliniques relatives à SIR-SPHERES sont disponibles.

Etudes contrôlées randomisées prospectives

① L'étude SARAH²⁵ est une étude ouverte de supériorité, multicentrique (25 centres en France), contrôlée, randomisée (cf résumé tabulé en annexe).

Cette étude a inclus 459 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou intermédiaire (Stade B/C) non résécable, score de Child-Pugh A ou B < 7, indice de performance ECOG 0-1.

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

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

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

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

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

Dans cette étude, les effets secondaires semblent moindres avec la radioembolisation à l'yttrium 90 (SIRT) par rapport au traitement par sorafénib en termes de fréquence et sévérité des événements indésirables (cf.04.1.1.4 événements indésirables).

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

Le rapport d'étude d'une étude ancillaire avec analyses dosimétriques de type dose-survie est également fourni [REDACTED].

Tous les résultats de ces analyses en sous-groupes réalisées *a posteriori* ne sont pas rapportés. Ils ont un caractère exploratoire et ne permettent pas de conclusions robustes.

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

²⁵ Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1624–36.

② **L'étude SIRveNIB²⁶** (cf résumé tabulé en annexe) est également une étude ouverte de supériorité, multicentrique (29 centres en Asie et Océanie), randomisée, contrôlée qui compare l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie interne sélective (SIRT) avec les microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 au sorafénib. Les patients ont été inclus entre juillet 2010 et mai 2016, et la durée médiane de suivi était de 34,9 semaines pour l'ensemble des patients.

L'étude a inclus 360 patients, atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable, de stade avancé ou intermédiaire (B ou C), score de Child-Pugh A ou B < 7, indice de performance ECOG 0-1.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes âgés en moyenne de 59 ans dans le groupe SIRT, et de 57 ans dans le groupe sorafénib. L'étiologie la plus fréquente était l'hépatite C dans les deux groupes. Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 dans plus de 70% des cas), exclusivement de stade BCLC B ou C, avec une thrombose portale dans environ 30% des cas pour les deux groupes.

Le critère principal de cette étude était la durée médiane de survie globale. Plusieurs critères secondaires étaient prévus, incluant notamment une comparaison des effets secondaires et de la qualité de vie des patients.

Dans la population en ITT, la durée médiane de la survie globale était de 8,8 mois [IC95% : 7,5-10,8] et 10,0 mois [IC95% : 8,6-13,8] respectivement dans le groupe SIRT et le groupe sorafénib (HR=1,12 [0,9-1,4], p=0,36).

L'essai SIRveNIB ne permet pas de conclure à la supériorité de la radiothérapie interne sélective (SIRsphères) par rapport à la sorafénib en termes de survie globale (critère de jugement principal).

Le profil de tolérance semble meilleur avec le traitement par radioembolisation à l'yttrium 90 (SIRT) par rapport au traitement par sorafénib en termes de fréquence et sévérité des événements indésirables (cf.04.1.1.4 événements indésirables).

La qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ5D est similaire entre les deux groupes de patients traités par radioembolisation à l'yttrium 90 (SIRT) ou par sorafénib. Les données chiffrées ne sont pas rapportées.

Etudes rétrospectives non comparatives

Trois études non comparatives sont par ailleurs disponibles, dans l'indication revendiquée :

① **L'Etude ENRY²⁷** rétrospective, non comparative, multicentrique a inclus 325 patients atteints d'un CHC localement avancé, intermédiaire non éligibles aux traitements curatifs (résection, transplantation hépatique ou ablation par radiofréquence) et qui recevaient un traitement par radiothérapie sélective interne (SIRT). L'objectif était d'évaluer la survie globale et d'étudier différents facteurs pronostics de la survie globale lié à la tumeur (envahissement tumoral hépatique, nombre de nodules, invasion vasculaire...) ou liés à la fonction hépatique du patient (ascite, stade Chil-Pugh...).

Dans cette étude, la médiane de survie globale était de 12,8 mois IC95% [10,9-15,7]. Cette étude rétrospective apporte des résultats exploratoires et documente les facteurs prédictifs de la survie par une analyse multivariée. La tolérance du traitement rapportait, en fonction du stade BCLC (A/B/C) :

²⁶ Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafénib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2018 Jul 1;36(19):1913-1921

²⁷ Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. Hepatology. 2011 Sep 2;54(3):868-78.

	Stade BCLC		
	A	B	C
- fatigue	50%	41,4%	61,2%
- nausées vomissements	40,4%	29,9%	31,1%
- douleur abdominale	19,2%	29,9%	28,4%
- fièvre	5,8%	16,1%	12%
- ulcère gastro-intestinal	1,9%	3,4%	4,4%

② **L'Etude Khor et al.**²⁸ rétrospective, non comparative, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la survie globale, le taux de réponse tumorale, le temps de progression et les motifs de récurrence obtenus chez 103 patients traités avec SIR-SPHERES. Ces patients étaient atteints de CHC intermédiaire ou avancé avec un score de ECOG 0-1 (thrombose portale et métastases extra hépatiques n'étaient pas un critère d'exclusion). Sont décédés 39 patients, dont 33 par évolution de la maladie. La médiane de survie globale était de 14,4 mois IC95% [11,0-22,2].

Le taux de réponse tumorale selon RECIST 1.1 était de 0% (réponse complète) et de 21,2% (réponse partielle). Le délai médian avant progression rapporté était de 5,3 mois IC95% [4,1-10,0].

Les événements indésirables (tous grades) étaient de la fièvre (n=15), des douleurs abdominales (n=12), des nausées et vomissements (n=10), des ulcères gastro-intestinaux (n=2) et un cas d'hépatite radio-induite.

③ **L'étude Mantry et al.**²⁹ rétrospective, non comparative, monocentrique évaluait la survie globale, la réponse tumorale et la tolérance d'un traitement par radiothérapie sélective interne (SIRT) chez des patients atteints de CHC non résécable (c'est-à-dire atteinte multifocale ou bi-lobaire, avec thrombose portale, hypertension portale ou décompensation de la fonction hépatique (classe Child pugh B/C). Cette étude a inclus 115 patients atteints d'un CHC de stade précoce ou intermédiaire pour la majorité des patients (38/111 (34,2%) patients avait un stade BCLC A et 51/111 (45,9%) un stade BCLC B).

La médiane de survie globale était de 13,1 mois IC95% [10,3-18,4].

Les résultats en termes de réponse tumorale selon RECIST étaient à 5 mois de 13/111 (11,7%) patients avec une réponse complète, 13/111 (11,7%) patients avec une réponse partielle, 11/11 (9,9%) patients avec une maladie stable et 6/111 (5,4%) avec une progression de la maladie.

Les événements indésirables à 3 mois de traitement par SIR-sphères étaient des douleurs abdominales (n=15), une ascite (n=20), des nausées (n=6), un œdème (n=7), de la fatigue (n=3), des vomissements (n=5), un ulcère (n=5), une jaunisse (n=4) et des saignements gastro-intestinaux (n=8).

④ **L'étude P4S**³⁰ (Post-SIR-sphères-Surgery study) n'a pas été retenue dans la mesure où l'objectif était une analyse rétrospective de la sécurité d'un traitement, par résection ou transplantation hépatique post-SIRT, dont 30/100 patients sont atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques (cette évaluation d'un traitement chirurgical par résection/transplantation n'entre pas dans le champ de l'indication revendiquée).

Etudes en cours:

²⁸ Khor AY-K, Toh Y, Allen JC, Ng DC-E, Kao Y-H, Zhu G, et al. Survival and pattern of tumor progression with yttrium-90 microsphere radioembolization in predominantly hepatitis B Asian patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2014 Jul;8(3):395-404.

²⁹ Mantry PS, Mehta A, Madani B, Mejia A, Shahin I. Selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study. J Gastrointest Oncol. 2017 Oct;8(5):799-807.

³⁰ Pardo F, Sangro B, Lee R-C, Manas D, Jeyarajah R, Donckier V, et al. The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): Retrospective Analysis of Safety Following Hepatic Resection or Transplantation in Patients Previously Treated with Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres. Ann Surg Oncol. 2017 Sep;24(9):2465-73..

L'essai **SORAMIC**, étude allemande dont un des objectifs principaux est de déterminer chez les patients pour lesquels la destruction tumorale par radiofréquence n'est pas possible, si la combinaison d'un traitement par radioembolisation SIR-SPHERES associée au sorafénib améliore la survie globale par rapport au sorafénib seul (Etude non publiée à ce jour).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Etude SARAH

Les effets secondaires (fatigue, perte de poids, diarrhées, douleurs abdominales, syndromes main-pieds, infections) liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe sorafénib par rapport au groupe SIRT (76,5 % versus 94 % sous sorafénib) et de leur sévérité (40,7 % versus 63 % sous sorafénib d'effets de grade ≥ 3).

Etude SIRVENIB

Les effets secondaires liés au traitement sont également plus fréquents dans le groupe Sorafénib (137/162, 84,6%) par rapport au groupe SIR-SPHERES (78/130, 60%).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 sont également plus fréquents dans le groupe sorafénib par rapport au groupe SIR-SPHERES respectivement (n=82/162 (50,6%) et n=36/130 (27,7%)).

Des effets indésirables dermatologiques (notamment alopecie, syndromes mains-pieds, et rash) ou gastrointestinaux (notamment diarrhée et constipation) sont plus marqués dans le groupe sorafénib.

	Etude SARAH		Etude SIRVENIB	
Evénements indésirables (Eis) liés au traitement	SIRT (n=226)	Sorafénib (n=216)	SIRT (n=130)	Sorafénib (n=162)
Eis de tout grade, n patients (%)	173 (77%)	203 (94%)	78 (60,0%)	137 (84,6%)
Eis de tout grade, n événements	1 297	2 837	437	1031
Eis de grade ≥ 3 , n patients (%)	92 (41%)	136 (63%)	36 (27,7%)	82 (50,6%)
Eis de grade ≥ 3 , n événements	230	411	31,5%	74,7%

Ces deux essais contrôlés randomisés soutenant la demande rapportent une fréquence moindre d'événements indésirables avec SIR-SPHERES que dans le bras contrôle.

Les autres études non comparatives pour lesquels les effets indésirables sont décrits rapportent des effets indésirables de même type que ceux identifiés dans les deux essais contrôlés randomisés.

4.1.1.4.1. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance entre 2013 et 2017 transmises par le demandeur rapportent 13 cas de matériovigilance [REDACTED] dans le monde et aucun cas de matériovigilance en France [REDACTED].

Dans le monde, les 13 cas de matériovigilance rapportés étaient les suivants : décès (2), hépatite radio-induite (2), pancytopenie ayant résulté en un décès (1), douleur abdominale (1), déposition incorrecte des microsphères (2) mauvaise calibration de la dose (1).

La place de la radioembolisation dans les recommandations n'est pas consensuelle.

En termes de données spécifiques, la demande d'extension d'indication dans le CHC repose sur deux études contrôlées randomisées multicentriques comparant l'efficacité et la tolérance de la radio-embolisation intra-hépatique à l'Yttrium-90 au sorafénib, traitement de référence du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, chez des patients avec un CHC non résécable

de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B/C), avec ou sans envahissement portal, une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A ou B7) et un état général conservé (score ECOG 0-1). Ces études n'ont pas permis de conclure sur l'objectif principal (survie globale). Néanmoins les patients traités par SIR-SPHERES présentaient une meilleure tolérance que ceux traités par sorafénib ; SIR-SPHERES aurait un intérêt potentiel en termes de qualité de vie par rapport à ce traitement. Les autres études spécifiques disponibles, rétrospectives et non comparatives apportent des résultats à caractère exploratoire. Ces études indiquent une médiane de survie globale de 12,8 mois à 14,4 mois et des événements indésirables de même type que ceux relevés dans les études comparatives.

04.1.1.5. DONNÉES MANQUANTES

Les données d'efficacité notamment en termes de survie globale et de qualité de vie en vie réelle restent manquantes.

Au total, les études fournies ne permettent pas à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé d'évaluer l'intérêt de SIR-SPHERES dans les indications revendiquées. Toutefois, la Commission estime que les données disponibles rapportent un effet potentiel sur la survie qui permet, au vu du profil de tolérance observé et de la qualité de vie qui en découle, de proposer ce traitement dans des situations pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont limitées, voire absentes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le carcinome hépatocellulaire se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Le choix des traitements dépend du stade du carcinome hépatocellulaire :

- Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation, la résection et la destruction percutanée.
- Les traitements palliatifs (la chimioembolisation artérielle et les traitements médicamenteux) sont utilisés chez les patients non opérables et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané.

Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC A) les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par résection, transplantation ou ablation par radiofréquence.

L'indication consensuelle pour la chimioembolisation artérielle (TACE) est le traitement palliatif de première ligne des CHC évolués à un stade intermédiaire (stade BCLC B), en pratique surtout multinodulaire, en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou B7, asymptomatiques et en bon état général (stade OMS 0).

En cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par NEXAVAR (sorafénib) est préconisé³¹.

L'extension d'indication de STIVARGA (regorafenib), reconnue par la Commission de la Transparence (avis du 22 novembre 2017)³², permet de proposer cette alternative aux

³¹ Avis de la Commission de la Transparence du 5 mars 2008 relatif à NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé. HAS, 2008 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar.pdf [consulté le 26/10/2018]

³² Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017 relatif à STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé. HAS 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16513_STIVARGA_CHC_PIC_EI_Avis3_CT16513.pdf [consulté le 26/10/2018]

patients en progression pendant ou après un traitement systématique par sorafénib et l'ayant bien toléré. La mise en œuvre de ce traitement de 2^{ème} ligne par regorafenib implique une décision lors d'une RCP spécialisée et une surveillance étroite en raison du profil de tolérance de cette spécialité.

Aucun traitement n'est disponible chez les patients non éligibles au sorafénib (stade BCLC B notamment) ou n'ayant pas toléré ce traitement. Pour ces patients, ainsi que pour ceux dont la maladie est à un stade très avancé (BCLC D), dont l'état général est détérioré ou une fonction hépatique très altérée, les soins de support doivent être envisagés.

THERASPHERE³³ peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C après échec ou en cas de non éligibilité au sorafénib, chez les patients avec thrombose portale, ayant un état général conservé (score ECOG O-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B). Dans ces indications, SIR-SPHERES est une alternative à THERASPHERE.

Au total, les données fournies dans le dossier ne permettent pas d'établir la place de SIR-SPHERES dans la stratégie thérapeutique pour les indications revendiquées.

Néanmoins, au vu des données disponibles et de l'intérêt potentiel en termes de survie et du profil de tolérance, la Commission estime que SIR-SPHERES peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, après échec ou en cas de non éligibilité au sorafénib, chez les patients ayant un état général conservé (score ECOG O-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B), compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique ou de leur caractère limité, selon les situations cliniques.

Un encadrement spécifique est recommandé (notamment une discussion pluridisciplinaire dans des centres autorisés par l'autorité de sûreté nucléaire), ainsi que la mise en place d'un registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt de SIR-SPHERES ne peut être déterminé dans les indications revendiquées.

Toutefois, dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG O-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib, les alternatives thérapeutiques disponibles sont limitées. Dans ces situations et compte tenu des données disponibles en faveur de SIR-SPHERES notamment au regard de la tolérance, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à SIR-SPHERES.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), développé à partir des hépatocytes, représente 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. Les 10 % restants sont constitués par de nombreux types histologiques qui sont chacun beaucoup plus rares comme le cholangiocarcinome, voire tout à fait exceptionnels (hémangioendothéliome épithélioïde notamment). Il se développe

³³ Avis de la Commission du 20/02/2018 relatif à THERASPHERE, microsphères d'Yttrium-90. HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5476_THERASPHERE_20_f%C3%A9vrier_2018_\(5476\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5476_THERASPHERE_20_f%C3%A9vrier_2018_(5476)_avis.pdf)

presque toujours à partir d'une hépatopathie chronique principalement alcoolique ou virale ou métabolique, soit au stade de cirrhose dans environ 90 % des cas, soit à un stade précirrhotique. Exceptionnellement, le CHC peut survenir sur un foie sain.

En France, l'alcoolisme chronique en est sa principale cause, suivie de l'infection par les virus des hépatites C (VHC), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus B (VHB).³⁴

Le CHC est un cancer de mauvais pronostic, la survie globale à 5 ans se situe autour de 15% (17,6% à 5 ans d'après les données du Surveillance, Epidemiology and Ends Results program (SEER) à partir des données de 2007 à 2013)³⁵.

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (749 000 nouveaux cas), la troisième cause de décès lié au cancer (695 000 cas), et représente 7 % de tous les cancers. Près de 76 % des cancers du foie surviennent dans les pays d'Asie, 594 000 nouveaux cas pour l'année 2012. En Europe, le nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2012 étaient respectivement de 63 000 et 60 240 cas³⁶.

Aux États-Unis, d'après les données du Surveillance, Epidemiology and Ends Results program (SEER)³⁷, le nombre de nouveaux cas et de décès estimés pour l'année 2017 était respectivement de 8,6 pour 100 000 habitants et 6,3 pour 100 000 habitants, soit 40 710 nouveaux cas et 28 920 décès.

En France, les données de projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 de Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire (INVS))³⁸, permettent d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancers du foie à 10 705 nouveaux cas. Les taux d'incidence sont de 13,4/100 000 habitants chez l'homme et de 2,9/100 000 habitants chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 4,62.

Le nombre de nouveaux cas a progressé entre 1980 et 2017 de 1 800 à 10 705 cas. Les raisons avancées pour expliquer cette augmentation sont l'accroissement de la prévalence des hépatites C et B chroniques, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose.

Les projections pour les données de mortalité estiment le nombre de décès en 2017 à 8651 cas (6129 cas chez l'homme et 2522 cas chez la femme). Pour la mortalité, il existe une incertitude en raison de la confusion qui existe historiquement dans les notifications des certificats de décès, entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires.

04.2.3. IMPACT

Le carcinome hépatocellulaire est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Le développement de nouveaux produits à visée thérapeutique répond à cet intérêt. SIR-sphères permet d'élargir l'arsenal thérapeutique limité disponible.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

³⁴ Guide Affection de Longue Durée (ALD) 30 - Cancer primitif du foie. HAS / INCa. Novembre 2010. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_foie_web.pdf

³⁵ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>

³⁶ Haute Autorité de Santé. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques - Rapport d'évaluation technologique. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_radiotherapie_stereo_vd.pdf

³⁷ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>

³⁸ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064

A ce stade de la maladie où la prise en charge des patients non éligibles ou en échec au sorafenib repose principalement sur les soins de support et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que SIR-SPHERES a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de SIR-SPHERES sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires, de stade BCLC B/C, sans occlusion complète du tronc porte, chez des patients ayant un état général conservé (score ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

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

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

En l'absence d'étude versus les autres microsphères d'embolisation disponibles, le comparateur retenu est le traitement symptomatique adapté (« best supportive care »).

La prise en charge des patients non éligibles ou en échec au sorafenib, avec un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) repose principalement sur les soins de support.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Le carcinome hépatocellulaire est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Les deux études cliniques de haut niveau de preuve construite en supériorité versus sorafénib sont non conclusives en termes de survie et les études rétrospectives non comparatives disponibles ont des biais méthodologiques qui limitent l'interprétation des résultats. Ces données disponibles apportent des résultats en faveur de SIR-SPHERES en termes d'intérêt potentiel sur la tolérance acceptable et la qualité de vie qui en découle.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au traitement symptomatique adapté.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats du registre portant sur l'ensemble des patients traités par SIR-SPHERES.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible de SIR-SPHERES est celle des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade BCLC B/C sans occlusion complète du tronc porte, ayant un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au sorafénib.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- En 2017, la projection de l'incidence par cancer en France permet d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancer du foie à 10 705 nouveaux cas. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.
- Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 9 630 nouveaux cas par an.
- Lors de l'évaluation de NEXAVAR (sorafenib) en 2008, la Commission de la transparence³¹ avait estimé que :
 - 50% des carcinomes hépatocellulaires sont découverts à un stade intermédiaire ou avancé (stade B et C de la classification BCLC) parmi lesquels 50% sont diagnostiqués à un stade Child Pugh A,
 - 80% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé et en stade Child Pugh A sont en échec à un traitement chirurgical ou loco-régional,

La commission de la Transparence avait ainsi estimé le nombre de nouveaux patients traités par sorafenib à environ 1 700 par an. En actualisant sur les données disponibles en 2017, cette estimation peut être portée à 1900 patients.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour estimer la proportion de patients sans thrombose portale complète, ayant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique non altérée et qui sont non éligibles ou en échec au sorafénib.

A défaut, la population cible peut être approchée :

- Pour les patients en échec au sorafenib, d'après la population cible estimée par la Commission de la Transparence pour STIVARGA (regorafenib)³² dans les situations de 2^{ème} ligne de traitement des patients en progression pendant ou après un traitement systématique par NEXAVAR (sorafenib) et l'ayant bien toléré, à environ 600 patients par an, sur avis d'expert ;
- Pour les patients non éligibles au sorafenib, en assimilant la proportion de ces patients à celle pour laquelle le traitement par sorafenib a dû être arrêté (31,6%) dans l'étude pivot de sorafenib³¹ du fait des événements indésirables, soit environ 500 patients.

La marge d'incertitude sur cette estimation est toutefois importante compte tenu du fait que les situations et indications de NEXAVAR (sorafenib) et STIVARGA (regorafenib) ne sont pas strictement superposables à celles retenues pour SIR-SPHERES.

Au total, la population cible de SIR-SPHERES est estimée au maximum à 1100 patients par an. La population rejointe sera dans tous les cas très inférieure (selon avis d'expert, probablement en-deçà de 50%, soit moins de 500 patients par an), la mise en œuvre du traitement par SIR-SPHERES impliquant une décision concertée entre le patient et les professionnels impliqués en RCP.

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Etude SARAH Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafénib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1624–36.
Type de l'étude	Etude de supériorité, contrôlée, randomisée, multicentrique réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion de décembre 2011 à mars 2015 La durée de suivi minimale est de 12 mois
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie associées au traitement par radiothérapie interne sélective utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine (SIR-SPHERES) par rapport au sorafénib, chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou intermédiaire, non résecable
METHODE	
Critères de sélection	Parmi les critères d'inclusion : - Diagnostic histologique ou cytologique ou critères du diagnostic du CHC par l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et au moins une lésion mesurable par scanner selon les critères RECIST; - Adultes (≥ 18 ans) ; - Patients avec : - un CHC avancé selon les critères de Barcelone (stade C) avec/sans envahissement portal, non éligible pour la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ou la radiofréquence. - <u>ou</u> patient en récurrence de CHC (nouvelle localisation) après traitement chirurgical ou loco-régional, non éligible pour la résection chirurgicale, la transplantation ou l'ablation par radiofréquence. - <u>ou</u> patient en échec de chimio-embolisation après deux cures ; - Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1; - Fonction rénale et hépatique correcte ; - Bilirubine ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$, ASAT ou ALAT $\leq 5 \times \text{ULN}$, INR $\leq 1,5$ (en cas de traitement anticoagulant); - Cirrhose hépatique en score de Child Pugh A- B7 ; Parmi les critères d'exclusion - Autre tumeur primitive excepté les carcinomes basocellulaires ou les cancers vésicaux superficiels ; - Métastases extra-hépatiques sauf les tumeurs pulmonaires < 1 cm et les ganglions lymphatiques < 2 cm ; - CHC avancé déjà traité (hors chimio-embolisation) ; - Hépatopathie avancée avec un score de Child-Pugh $> B7$, hémorragie digestive active, encéphalopathie ou ascite réfractaire ; - Contre-indication au cathétérisme artériel hépatique ; - Au moins une contre-indication à l'administration de sorafénib
Cadre et lieu de l'étude	25 centres en France
Produits étudiés	Groupe SIRT: radiothérapie interne sélective utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine (SIR-SPHERES) Groupe contrôle : sorafénib (800 mg/j)
Critère de jugement principal	La survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause
Parmi les critères de jugement secondaires	• Survie sans progression définie comme le délai entre la date de la dernière évaluation par imagerie avant la première administration du traitement, et la date de progression suivant les critères RECIST v1.1, ou le décès. • Progression de la maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la

	progressions radiologique tous sites confondus comme premier événement, • Progression de la maladie hépatique, définie comme le délai entre la randomisation et la progression radiologique dans le foie comme premier événement, • Taux de réponse objective défini comme la proportion de patients avec une réponse complète ou partielle suivant les critères RECIST v1.1 • Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patients avec une réponse complète ou partielle ou une maladie stable suivant les critères RECIST v1.1 • Événements indésirables notifiés selon les critères du National Cancer Institute (NCI CTCAE version 4.0) et du Medical Dictionary (MedDRA ; version 19.0), • Qualité de vie évaluée suivant les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-HCC18																																																																														
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 400 patients (200 dans chaque bras) en considérant une amélioration de la survie globale dans le groupe SIRT de 4 mois par rapport au sorafénib, un risque alpha bilatéral fixé à 5% et une puissance de 80%. De plus en considérant un taux de 10% de patients inclus mais non randomisés du fait du non-respect des critères de sélection, le nombre de sujets nécessaires à inclure était de 440 patients. Une analyse intermédiaire du recrutement conduite en juillet 2014 a mis en évidence que 16,5% des patients évalués ne respectaient pas le protocole. La taille d'échantillon requise a été augmentée de cette même proportion pour assurer une puissance suffisante aux analyses per protocole, nécessitant 466 patients randomisés (233 patients par bras).																																																																														
Méthode de randomisation	Randomisation (1:1) par blocs aléatoires permutés, centralisée. Analyses stratifiées selon les critères suivants : - score de performance ECOG (0 vs 1), - présence d'une thrombose portale (toute thrombose portale tronculaire ou segmentaire vs absente), - traitement par chimio-embolisation trans-artérielle (oui vs non), - centre recruteur																																																																														
Méthode d'analyse des résultats	Analyse principale en ITT. L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression sont réalisées par un test du log-rank bilatéral, la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de régression de Cox																																																																														
RESULTATS																																																																															
Nombre de sujets analysés	459 patients (analyse principale en ITT) -Groupe SIRT (n=237) -Groupe sorafenib (n=222)																																																																														
Durée du suivi	Le délai médian de suivi était de 27,9 mois [21,9–33,6] dans le groupe SIRT et 28,1 mois [20,0-35,3] dans le groupe sorafénib																																																																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Population en intention de traiter, n (%)</th><th>SIRT (n=237)</th><th>Sorafénib (n=222)</th></tr><tr><td>Âge moyen, ans ± ET</td><td>65,8 ± 9,4</td><td>64,6 ± 9,4</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>212 (89,5%)</td><td>202 (91,0%)</td></tr><tr><td>IMC, kg/m² ± ET</td><td>27,1 ± 5,3</td><td>27,4 ± 4,5</td></tr><tr><td>Cirrhose</td><td>211 (89,0%)</td><td>201 (90,5%)</td></tr><tr><td colspan="3">Etiologie du CHC (plusieurs étiologies possibles)</td></tr><tr><td>- Alcoolique</td><td>147 (62,0%)</td><td>124 (55,9%)</td></tr><tr><td>- Hépatite C</td><td>55 (23,2%)</td><td>49 (22,1%)</td></tr><tr><td>- Hépatite B</td><td>13 (5,5%)</td><td>15 (6,8%)</td></tr><tr><td>- Stéatose non-alcoolique</td><td>49 (20,7%)</td><td>60 (27,0%)</td></tr><tr><td>- Autre</td><td>22 (9,3%)</td><td>21 (9,5%)</td></tr><tr><td>- Inconnue</td><td>23 (9,7%)</td><td>20 (9,0%)</td></tr><tr><td colspan="3">Score ECOG</td></tr><tr><td>- 0</td><td>145 (61,2%)</td><td>139 (62,6%)</td></tr><tr><td>- 1</td><td>92 (38,8%)</td><td>83 (37,4%)</td></tr><tr><td colspan="3">Stade BCLC</td></tr><tr><td>- A</td><td>9 (3,8%)</td><td>12 (5,4%)</td></tr><tr><td>- B</td><td>66 (27,8%)</td><td>61 (27,5%)</td></tr><tr><td>- C</td><td>162 (68,4%)</td><td>149 (67,1%)</td></tr><tr><td colspan="3">Classe Child-Pugh</td></tr><tr><td>- A</td><td>196 (82,7%)</td><td>187 (84,2%)</td></tr><tr><td>- B7</td><td>39 (16,5%)</td><td>35 (15,8%)</td></tr><tr><td colspan="3">En échec de TACE</td></tr><tr><td colspan="3">Envahissement tumoral</td></tr><tr><td>- Médian, % [Q1-Q3]</td><td>18,0 [6,0-30,0]</td><td>18,0 [5,0-33,0]</td></tr><tr><td>- Envahissement > 25%</td><td>80 (33,8%)</td><td>76 (34,2%)</td></tr></table>	Population en intention de traiter, n (%)	SIRT (n=237)	Sorafénib (n=222)	Âge moyen, ans ± ET	65,8 ± 9,4	64,6 ± 9,4	Hommes	212 (89,5%)	202 (91,0%)	IMC, kg/m² ± ET	27,1 ± 5,3	27,4 ± 4,5	Cirrhose	211 (89,0%)	201 (90,5%)	Etiologie du CHC (plusieurs étiologies possibles)			- Alcoolique	147 (62,0%)	124 (55,9%)	- Hépatite C	55 (23,2%)	49 (22,1%)	- Hépatite B	13 (5,5%)	15 (6,8%)	- Stéatose non-alcoolique	49 (20,7%)	60 (27,0%)	- Autre	22 (9,3%)	21 (9,5%)	- Inconnue	23 (9,7%)	20 (9,0%)	Score ECOG			- 0	145 (61,2%)	139 (62,6%)	- 1	92 (38,8%)	83 (37,4%)	Stade BCLC			- A	9 (3,8%)	12 (5,4%)	- B	66 (27,8%)	61 (27,5%)	- C	162 (68,4%)	149 (67,1%)	Classe Child-Pugh			- A	196 (82,7%)	187 (84,2%)	- B7	39 (16,5%)	35 (15,8%)	En échec de TACE			Envahissement tumoral			- Médian, % [Q1-Q3]	18,0 [6,0-30,0]	18,0 [5,0-33,0]	- Envahissement > 25%	80 (33,8%)	76 (34,2%)
	Population en intention de traiter, n (%)	SIRT (n=237)	Sorafénib (n=222)																																																																												
	Âge moyen, ans ± ET	65,8 ± 9,4	64,6 ± 9,4																																																																												
	Hommes	212 (89,5%)	202 (91,0%)																																																																												
	IMC, kg/m² ± ET	27,1 ± 5,3	27,4 ± 4,5																																																																												
	Cirrhose	211 (89,0%)	201 (90,5%)																																																																												
	Etiologie du CHC (plusieurs étiologies possibles)																																																																														
	- Alcoolique	147 (62,0%)	124 (55,9%)																																																																												
	- Hépatite C	55 (23,2%)	49 (22,1%)																																																																												
	- Hépatite B	13 (5,5%)	15 (6,8%)																																																																												
	- Stéatose non-alcoolique	49 (20,7%)	60 (27,0%)																																																																												
	- Autre	22 (9,3%)	21 (9,5%)																																																																												
	- Inconnue	23 (9,7%)	20 (9,0%)																																																																												
	Score ECOG																																																																														
	- 0	145 (61,2%)	139 (62,6%)																																																																												
	- 1	92 (38,8%)	83 (37,4%)																																																																												
	Stade BCLC																																																																														
	- A	9 (3,8%)	12 (5,4%)																																																																												
	- B	66 (27,8%)	61 (27,5%)																																																																												
	- C	162 (68,4%)	149 (67,1%)																																																																												
Classe Child-Pugh																																																																															
- A	196 (82,7%)	187 (84,2%)																																																																													
- B7	39 (16,5%)	35 (15,8%)																																																																													
En échec de TACE																																																																															
Envahissement tumoral																																																																															
- Médian, % [Q1-Q3]	18,0 [6,0-30,0]	18,0 [5,0-33,0]																																																																													
- Envahissement > 25%	80 (33,8%)	76 (34,2%)																																																																													

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Atteinte hépatique			
	- Uni-lobaire	187 (78,9%)	187 (84,2%)	
	- Bi-lobaire	50 (21,1%)	35 (15,8%)	
	Invasion vasculaire macroscopique	149 (62,9%)	128 (57,7%)	
	Invasion portale			
	- Tronculaire	49/143 (34,3%)	38/118 (32,2%)	
	- Branche (droite ou gauche)	65/143 (45,5%)	59/118 (50,0%)	
	- Segmentaire	29/143 (20,3%)	21/118 (17,8%)	
	Perméabilité portale tronculaire			
	- Occlusion complète	18/48 (37,5%)	18/38 (47,4%)	
	- Thrombose partielle	30/48 (62,5%)	20/38 (52,6%)	
	Dosages sanguins			
	- Bilirubine, mg/dL ± ET	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,6	
	- Albumine, g/L ± ET	35,5 ± 4,9	36,5 ± 5,0	
	- INR [Q1-Q3]	1.1 [1,1-1,3]	1.1 [1,1-1,3]	
	- AFP, ng/mL [Q1-Q3]	87,0 [12,0-2082,0]	80,0 [8,0-1054,0]	
	Score ALBI			
	- 1	14 (20,9%)	14 (25,9%)	
	- 2	50 (74,6%)	38 (70,4%)	
	- 3	1 (1,5%)	0	
	- Donnée manquante	2 (3,0%)	2 (3,7%)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Survie globale médiane (SG)			
		SIRT (n=237) mois [IC95%]	Sorafénib (n=222) mois [IC95%]	Hasard ratio [IC95%]
	SG en ITT (analyse principale)	8,0 [6,7-9,9]	9,9 [9,0-11,6]	HR=1,15 [0,94-1,41]
Parmi les résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Survie sans progression (SSP) et taux de réponse			
	Population en ITT	SIRT (n=237)	Sorafénib (n=222)	HR [IC95%] Valeur de p
	Durée médiane de survie sans progression, mois [IC95%]	4,1 [3,8-4,6]	3,7 [3,3-5,4]	1,03 [0,85-1,25] P=0,76
	Taux de réponse objective (ORR), n (%)	36/190 (19%)	23/198 (12%)	P=0,0421
	Taux de contrôle de la maladie (DCR), n (%)	129/190 (68%)	154/198 (78%)	P=0,0346
	Qualité de vie			
	Seul un des sous-scores (sur l'état général de santé) de l'auto-questionnaire QLQ-C30 est rapporté. Les patients du groupe SIRT avaient un sous-score de qualité de vie supérieur (p=0,0048) à ceux du groupe sorafénib.			
	Les résultats tels que mesurés par le questionnaire QLQ-HCC18 (module complémentaire spécifique du CHC) et les autres sous-scores (fonctionnel et symptômes) du questionnaire QLQ-C30 ne sont pas rapportés.			
Effets indésirables	Evénements indésirables (Eis) liés au traitement	SIRT (n=226)	Sorafénib (n=216)	
	Eis de tout grade, n patients (%)	173 (77%)	203 (94%)	
	Eis de tout grade, n événements	1 297	2 837	
	Eis de grade ≥ 3, n patients (%)	92 (41%)	136 (63%)	
	Eis de grade ≥ 3, n événements	230	411	
	Les évènements indésirables (grade ≥ 3) les plus fréquemment rapportés dans le groupe SIRT par rapport au groupe sorafénib (SIRT <i>versus</i> sorafénib) ont été :			
	-Fatigue (9% versus 19%)			
	-Dysfonction hépatique (11% versus 13%)			

	-Valeurs biologiques hépatiques augmentées (9% versus 7%) -Anomalies hématologiques (10% versus 14%) -Diarrhée (1% versus 14%) -Douleur abdominale (3% versus 6%) -Augmentation de la créatinine (2% versus 6%) -Syndrome main-pied (<1% versus 6%) Il y a par ailleurs eu 13 décès jugés « traitement-dépendant » dans le groupe SIRT rapportés et 12 décès dans le groupe sorafénib.
--	---

Référence	Etude SIRveNIB Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafénib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2018 Jul 1;36(19):1913-1921
Type de l'étude	Etude de supériorité, contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Juillet 2010- mai 2016 Durée de suivi de 24 mois
Objectif de l'étude	Comparer la tolérance et l'efficacité de la radiothérapie sélective interne utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine par rapport au sorafénib, chez des patients atteints de CHC localement avancé
METHODE	
Critères de sélection	Parmi les critères d'inclusion : - Diagnostic sans équivoque de CHC localement avancé (B ou C), sans métastases extra-hépatiques avec ou sans thrombose portale - Adultes ≥ 18 ans. - CHC non éligible pour la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ou des techniques ablatives locales (e.g. ablation par radiofréquence) - CHC avancé (stade C de la classification BCLC) ou intermédiaire (stade B) - Au moins une lésion évaluable mesurant ≥ 10 mm de plus grand diamètre, évalué par scannographie (CT) ou remnographie (IRM) - Indice de performance ECOG 0-1. - Stade Child-Pugh A ou B7 - Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates ▪ Leucocytes ≥ 2,500/μL ▪ Plaquettes ≥ 80,000/μL ▪ Hémoglobine ≥ 9,5 g/dL ▪ Bilirubine totale < 2,0 mg/dL ▪ INR ≤ 2,0 ▪ PAL ≤ 5 fois la valeur normale ▪ ASAT, ALAT et PAL ≤ 5 x ULN ▪ Albumine ≥ 2,5 g/dL ▪ Créatinine ≤ 2,0 mg/dL - Espérance de vie ≥ 3 mois sans traitement actif Parmi les critères d'exclusion - Patients ayant reçu > 2 administrations de TACE - Patients ayant reçu une administration de TACE dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude - Patients ayant reçu un traitement systémique du CHC par chimiothérapie, autre qu'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant administré au moins 6 mois avant l'inclusion - Patients ayant reçu du sorafénib ou des inhibiteurs de VEGF - Patients ayant reçu un traitement par radiothérapie du CHC ou d'une autre tumeur - Ascite réfractaire ou tout autre symptôme d'insuffisance hépatique à l'inclusion. - Occlusion complète du tronc porte - Métastases extra-hépatiques sauf les tumeurs pulmonaires <1cm et les ganglions lymphatiques <2cm - Symptômes de métastases du système nerveux central

	- Toute autre tumeur, à l'exception de carcinomes basocellulaires ou squameux de la peau correctement traités, des cancers du col de l'utérus in situ, ou d'autres cancers pour lesquels le patient est en rémission depuis au moins 5 ans. - Contre-indication au cathétérisme artériel hépatique - Antécédents de réactions allergiques en lien avec un des composants de SIR-SPHERES ou du sorafénib
Cadre et lieu de l'étude	27 centres dans 11 pays d'Asie
Produits étudiés	Groupe SIRT : radiothérapie sélective interne utilisant des microsphères d'yttrium-90 en résine – SIR-Sphères (Sirtex) Groupe contrôle : sorafénib 800 mg/j
Critère de jugement principal	Durée de survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès quel qu'en soit la cause.
les critères de jugement secondaires	• Taux de réponse tumorale (TRR) défini comme la proportion de patients avec une réponse complète ou partielle suivant les critères d'imagerie de l'American Association for the Study of the Liver (AASL) • Taux de contrôle de la maladie (DCR) défini comme la proportion de patients avec une réponse complète ou partielle ou une maladie stable suivant les critères AASL • Survie sans progression (PFS), définie comme le délai entre la date de randomisation, et la date de progression tumorale tous sites confondus, définie suivant les critères RECIST v1.1, ou le décès • Survie sans progression hépatique (PFS hépatique), définie comme le délai entre la date de randomisation, et la date de progression tumorale hépatique, définie suivant les critères RECIST v1.1, ou le décès • Délai avant progression (TTP), défini comme le délai entre la date de randomisation et la première progression tous sites confondus, définie suivant les critères RECIST v1.1 • Événements indésirables notifiés selon les critères du National Cancer Institute (NCI CTCAE version 4.02), à partir de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après la dose finale de sorafénib ou de la SIRT, ou jusqu'à 6 mois pour les événements considérés liés à la SIRT • Qualité de vie évaluée suivant le questionnaire EuroQol-5 Dimension (EQ-5D)
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets nécessaires est fondé sur le critère de jugement principal (survie globale). Les hypothèses retenues concernant la survie étaient une médiane de 9,35 mois dans le groupe sorafénib et de 14 mois dans le groupe SIRT. 260 événements étaient attendus pour utiliser un test du log-rank avec un risque alpha bilatéral fixé à 5% et une puissance de 90%. Un taux d'attrition de 20% a été pris en compte. La taille d'échantillon estimée était de 360 patients randomisés.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par blocs, centralisée (service via Internet). La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : -thrombose portale (toute thrombose portale tronculaire ou segmentaire vs absente), -centre recruteur.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse principale a été conduite en ITT. La comparaison de la survie globale entre les deux groupes a été réalisée par un test du log-rank bilatéral et la méthode de kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la médiane de la survie globale.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	360 patients (analyse principale en ITT) -Groupe SIRT (n=182) -Groupe sorafénib (n=178) 12 patients ont été perdus de vue dans le groupe SIRT et 9 dans le groupe sorafénib

Durée du suivi	La durée médiane de suivi pour l'ensemble des patients était de 34,9 semaines [0-263] semaines. -Dans le groupe SIRT : durée médiane de suivi de 26,6 [1-231] semaines -Dans le groupe sorafénib : durée médiane de suivi de 36,3 [0-263] semaines Au final durant ce suivi, respectivement 12 et 9 patients sont perdus de vue dans le groupe SIRT et dans le groupe sorafénib.				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence n'a été mise en évidence entre les caractéristiques les deux groupes de traitement.				
	Population en ITT		SIRT (n=182)	Sorafénib (n=178)	
	Age moyen, ans ± ET		59,5 ± 12,9	57,7 ± 10,6	
	Hommes		147 (80,8%)	151 (84,8%)	
	IMC ± ET		23,2 ± 4,2	24,0 ± 4,6	
	Etiologie virale du CHC				
	- Hépatite B		93 (51,1%)	104 (58,4%)	
	- Hépatite C		26 (14,3%)	19 (10,7%)	
	- Hépatites B et C		4 (2,2%)	5 (2,8%)	
	Score ECOG				
	- 0		135 (74,2%)	141 (79,2%)	
	- 1		47 (25,8%)	37 (20,8%)	
	Stade BCLC				
	- A		0	1 (0,6%)	
	- B		93 (51,1%)	97 (54,5%)	
	- C		88 (48,4%)	80 (44,9%)	
	Classe Child-Pugh				
- A		165 (90,7%)	160 (89,9%)		
- B7		14 (7,7%)	16 (9,0%)		
Envahissement tumoral ≥ 50%		43 (23,6%)	43 (24,2%)		
Thrombose portale		56 (30,8%)	54 (30,3%)		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Survie globale médiane (SG)				
		SIRT (n=182) mois [IC95%]	Sorafénib (n=178) mois [IC95%]	Hasard ratio [IC95%]	p
	SG en ITT (analyse principale)	8,8 [7,5-10,8]	10,0 [8,6-13,8]	HR=1,12 [0,9-1,4]	p=0,36
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Survie sans progression (SSP) et taux de réponse				
	Analyses de survie et réponse Population en ITT		SIRT (n=182)	Sorafénib (n=178)	HR [IC95%] p
	Survie sans progression médiane, mois [IC95%]		5,8 [3,6-6,3]	5,1 [3,9-5,6]	0,89 [0,7-1,1] NS
	Délai avant progression médian, mois [IC95%]		6,1 [4,2-6,6]	5,4 [4,1-5,7]	0,88 [0,7-1,1] NS
	Taux de réponse objective (TRR)		16,5%	1,7%	p< 0,001
	Taux de contrôle de la maladie (DCR)		41,8%	42,7%	NS
	Qualité de vie				
	Aucune différence n'est rapportée entre les deux groupes de traitement sur les résultats du score EQ-5D index (résultats chiffrés non rapportés)				
Effets indésirables	Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe Sorafénib que dans le groupe SIRT notamment ceux de grade ≥ 3 (cf. tableau ci-dessous).				
	Tous événements indésirables (EIs)		SIRT (n=130)	Sorafénib (n=162)	p
	EIs de tout grade, n patients (%)		78 (60,0%)	137 (84,6%)	N/D
	EIs de tout grade, n événements		437	1031	N/D
	EIs de grade ≥ 3, n patients (%)		36 (27,7%)	82 (50,6%)	N/D
	EIs liés au traitement de tout grade, n patients (%)		31,5%	74,7%	p< 0,001
	EIs liés au traitement de grade ≥ 3, n patients (%)		13,1%	37,7%	p< 0,001
	Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe sorafénib par rapport au groupe SIRT ont été : événement dermatologique				

	(incluant l'alopecie, le syndrome main-pied, le rash cutané) et les troubles gastro-intestinaux (incluant la diarrhée et la constipation), la fatigue et l'hypertension. Il y a eu deux cas d'hépatite radique de grade ≥ 3 rapportés dans le groupe SIRT.
--	--

ANNEXES II

Score de Child- Pugh : évalue la fonction hépatique³⁶

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

Score total	Classe
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

Le score de Child- Pugh est obtenu par addition des points de chaque paramètre.

Classification BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer³⁶

La classification BCLC a identifié 5 catégories différentes de patients en associant l'indice de performance, les caractéristiques de la tumeur, la fonction hépatique (selon la classification de Child-Pugh) et les symptômes liés au cancer. Les décisions relatives au traitement se basent ensuite sur ces catégories.

Stade 0 (très précoce) : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 2 cm, pas de hausse de la pression dans la veine porte et taux normal de bilirubine (Child-Pugh A) ;

Stade A (précoce) : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 5 cm, ou au plus 3 tumeurs mesurant toutes moins de 3 cm. Pas de hausse de la pression dans la veine porte, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;

Stade B (intermédiaire) : indice de performance 0, grosse tumeur multifocale, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;

Stade C (avancé) : indice de performance (PS) 1 ou 2, tumeur envahissant les vaisseaux sanguins ou cancer s'étant propagé vers d'autres emplacements, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;

Stade D (ultime) : insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou indice de performance (PS 3 ou 4).

Score ECOG

L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4 :

- 0 : activité normale sans restriction
- 1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger
- 2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
- 3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
- 4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise