

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 1^{er} mars 2019 portant modification des conditions d'inscription des microsphères d'Yttrium-90 SIR-SPHERES de la société SIRTEX MEDICAL EUROPE GmbH inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

NOR : SSAS1906504A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 165-1 à L. 165-5 et R. 165-1 à R. 165-28 ;

Vu l'avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Au titre III de la liste des produits et prestations remboursables, chapitre 4, section 15, le code 3452694 est modifié comme suit :

CODE	NOMENCLATURE
3452694	Radiothérapie, microsphères résine Yttrium 90, SIRTEX, SIR-SPHERES. DESCRIPTION : SIR-SPHERES se compose de microsphères en résine, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'yttrium-90. SIR-SPHERES est conditionné en flacon unitaire. INDICATIONS : Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique. 1) 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. 2) 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. MODALITES 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 Sécurité Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne. La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome 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. REFERENCE PRISE EN CHARGE : SIR-Y001 SIR-SPHERES est placé sous statut de produit d'exception en application du dernier alinéa de l'article R.165-1, du code de la sécurité sociale. La fiche d'information thérapeutique, prévue au même article, correspondant à ce produit figure en annexe I du présent arrêté. Date de fin de prise en charge : 1^{er} mars 2022.

Art. 2. – Le présent arrêté prend effet à compter du treizième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et la directrice de la sécurité sociale, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 1^{er} mars 2019.

*La ministre des solidarités
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé
et de la qualité des pratiques
et des soins,*

C. PERRUCHON

*Le ministre de l'action
et des comptes publics*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
T. WANECQ

ANNEXE

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90

(SIRTEX Medical)

I. – Caractéristiques principales

Description :

SIR-SPHERES se compose de microsphères en résine, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 60 microns et contenant de l'yttrium-90. 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.

Fonction :

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.

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. 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.

Indication prise en charge (1), (2) :

- 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 devant être documentée).
- 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.

Dans ces deux indications, SIR-SPHERES offre un service attendu suffisant et une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») (3).

Conditions de remboursement :

- 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 Sécurité Nucléaire (ASN) à réaliser des activités de radiothérapie interne ;

- la décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le carcinome 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 du registre mis en place à cet effet.

II. – Place dans la stratégie thérapeutique

- Traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique.

La greffe hépatique ne pouvant être envisagée, le traitement de référence est la résection chirurgicale. Cette dernière est indiquée seulement si une exérèse complète est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre de métastases ne constitue pas un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Des traitements complémentaires à la résection peuvent être envisagés.

Lorsque la résection n'est pas possible, la mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative constitue la stratégie de référence. Elle est recommandée dans les conditions suivantes :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
- à des doses adaptées à la tolérance ;
- preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive ;
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ;
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels ;
- métastases non résécables ;
- pas de défaillance viscérale grave.

L'utilisation simultanée ou alternée de toutes les molécules de chimiothérapie efficaces et des biothérapies doit être envisagée.

L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement. En cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée. Si les métastases restent non résécables, la poursuite de la chimiothérapie ou une pause thérapeutique doit être discutée avec le patient. Enfin, en cas de progression de la maladie, l'arrêt ou le changement du protocole de chimiothérapie sont les deux seules options restantes.

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) ≤ 2], l'absence d'envahissement tumoral hépatique important (< 25 %), l'absence de localisation extra-hépatique et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues.

- Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires.

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 statut 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.

L'indication consensuelle pour la chimioembolisation artérielle (TACE) est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (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 (sorafenib) est préconisé. L'extension d'indication de STIVARGA (regorafenib), reconnue par la Commission de la Transparence en 2017, permet de proposer cette alternative aux patients en progression pendant ou après un traitement systématique par sorafenib et l'ayant bien toléré. La mise en œuvre d'un traitement de 2^e 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 sorafenib (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.

THERASPHERE (4) peut être proposé dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C après échec ou en cas de non éligibilité au sorafenib, chez les patients avec thrombose portale, ayant un état général conservé (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B). Dans ces indications, SIR-SPHERES est une alternative à THERASPHERE.

Apport du produit :

Dans la prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) considère qu'en l'absence de toute alternative thérapeutique, SIR-SPHERES a un intérêt chez les patients ayant un état général conservé [score ECOG

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

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 0-1), 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.

III. – Utilisation pratique

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 (5).

IV. – Spécifications économiques et médico-sociales

SIR-SPHERES (SIRTEX Medical) est inscrit sous nom de marque sur la LPPR.

Tarif de remboursement : 11 710,50 Euros.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de produit de santé d'exception. Elle doit être conforme à l'indication mentionnée dans la présente fiche.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

Haute Autorité de santé – DEMESP – Service de l'évaluation des dispositifs, 5, avenue du Stade de France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.

(1) Avis de la CNEDiMTS du 24 mars 2015.

(2) Avis de la CNEDiMTS du 6 novembre 2018.

(3) L'ASA est cotée de I, amélioration majeure, à V, absence d'amélioration.

(4) Avis de la Commission du 20/02/2018 relatif à TERASPHERE

(5) Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. JO du 22 mars 2007.