



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION

21 décembre 2010

CONCLUSIONS

Nom :	SIR-Spheres, Microsphères d'Yttrium-90
Modèles et références :	1 seul modèle concerné
Demandeur :	SIRTEX Medical Europe GmbH (Allemagne)
Fabricant :	SIRTEX Medical Products Pty Ltd (Australie)
Données disponibles :	<p>Cinq études évaluées dans l'avis de la Commission du 7 juillet 2009 sur les métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal étaient fournies :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>Quatre nouvelles publications relatives au dispositif SIR-Spheres sont fournies dans le dossier.</p> <ul style="list-style-type: none">- Une étude 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) avec un suivi moyen de 24,8 mois. 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 fluorouracil (5-FU) par rapport à la même chimiothérapie seule.- Une étude comparative non randomisée de deux cohortes appariées chez 58 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques 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 d'un traitement par SIR-Spheres comparé à un groupe contrôle recevant un traitement symptomatique adapté. La durée de suivie n'était pas précisée.- Une étude non comparative prospective, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-Spheres chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotécan, oxaliplatine). La durée médiane de suivi était de 11 mois.- Une étude ouverte de phase 1 chez 25 patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal et réfractaires au traitement de chimiothérapie par 5-FU dont l'objectif était d'évaluer la dose maximale d'irinotécan administrée en complément de SIR-sphères.

Une revue Cochrane, non fournie dans le dossier, évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique, a également été analysée.

Service Attendu (SA) : **Insuffisant pour une inscription sur la LPPR.
La CNEDiMTS considère que l'intérêt potentiel de SIR-Spheres justifie néanmoins sa prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale pour permettre la production de données cliniques complémentaires.**

Critères d'éligibilité des patients

Métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique selon les standards en vigueur :

- chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie systémique dans un premier temps mais dont les métastases sont définitivement non résécables et devenues résistantes ;
- chez des patients résistants d'emblée à la chimiothérapie.

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Les patients doivent avoir un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) \leq 2] et l'absence d'altération importante de la fonction hépatique.

Population cible

La population de patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique est estimée à environ 300 à 400 patients par an (avis d'experts).

Modalités d'encadrement

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.

Critères de la prise en charge dérogatoire :

Cette implantation doit être réservée aux équipes multidisciplinaires (hépatogastro-entérologie, radiologie interventionnelle ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, radiothérapie, médecine nucléaire, oncologie, chirurgie digestive) 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 thérapeutique et du suivi post-thérapeutique devra être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue et un médecin de soins palliatifs), en accord avec le patient, ayant pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

Durée de prise en charge

Elle devra permettre de réaliser une étude dont le suivi sera de 24 mois ; elle prendra en compte notamment la période d'inclusion des patients qui est dépendante du nombre de sujets requis, ainsi que le temps d'analyse des données cliniques et de réévaluation du dispositif par la HAS au vu des résultats de l'étude.

Critères du recueil

Le **protocole** serait :

Etude comparative randomisée

L'**intervention** serait :

Traitement par SIR-Spheres

Le **comparateur** serait :

Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)

Les **objectifs** de ce recueil seraient :

- Objectif principal
 - o Evaluer la survie globale
- Objectifs secondaires
 - o Évaluer la survie sans progression de la maladie
 - o Evaluer le taux de réponse tumorale
 - o Évaluer la qualité de vie à l'aide d'échelles validées
 - o Evaluer la tolérance

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

1 modèle concerné. Pas encore commercialisé en France.

■ Conditionnement

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 de l'eau pour injection. Chaque flacon contient 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).

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique :

- chez des patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps mais qui sont définitivement non résécables ;
- chez des patients hyper-résistants aux chimiothérapies.

Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Lors de la première demande d'inscription, la Commission avait conclu, dans son avis du 7 juillet 2009, à un Service Attendu insuffisant de SIR-Spheres 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 :
 - 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).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif.

Notification par le BSI (0086), Royaume uni, le 16 octobre 2002.

■ 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 aucune 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.

■ 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.

Les microsphères scellées, chargées à l'Yttrium-90, sont implantées dans les tumeurs hépatiques via l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter ou d'un connecteur implanté. 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. 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.

■ Acte ou prestation associée

L'acte correspondant à l'implantation de SIR-Spheres est décrit à la version 21 (25 mai 2010) de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Il est présenté dans le tableau ci-dessous.

Code	Libellé
EDLL002	Injection intra-artérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique sans embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée Indication : carcinome hépatocellulaire Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Activité 1 : cathétérisme de l'artère hépatique par voie artérielle transcutanée Activité 2 : préparation et administration du radio-isotope (YYYY170, YYYY300, ZZLP030)

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Neuf études sont fournies dans le dossier : 5 études analysées par la Commission dans son avis du 7 juillet 2009, une étude dont les résultats intermédiaires avaient préalablement été examinés par la Commission et 3 nouvelles études.

- Etudes analysées dans l'avis de la Commission du 7 juillet 2009

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.

Compte tenu des preuves limitées et prématurées pour la démonstration de l'efficacité de SIR-Spheres, la Commission avait estimé, dans son avis du 7 juillet 2009, que le Service Attendu de SIR-Spheres était insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Des essais contrôlés randomisés étaient recommandés pour assurer la démonstration de l'efficacité de ce nouveau dispositif médical.

- Analyse des nouvelles données

Quatre nouvelles publications relatives au dispositif SIR-Spheres sont fournies dans le dossier.

L'étude de Hendlisz et al.¹, ouverte, multicentrique, comparative randomisée dont l'objectif principal était de comparer le délai jusqu'à progression dans le foie d'un traitement par SIR-Spheres (n=21) en association à une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil (5-FU) (bras B) par rapport à la même chimiothérapie seule (n=23) (bras A) chez 44 patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases limitées au foie et non résécables, réfractaires aux traitements de chimiothérapie (5FU, irinotécan, oxaliplatine). Les objectifs secondaires étaient de comparer le délai jusqu'à progression tumorale globale (site hépatique et extrahépatique), la survie globale, le taux de réponse tumorale et la toxicité entre les deux groupes. Un cross-over du bras A vers le bras B était autorisé pour des raisons d'éthiques, pour les patients ayant une progression de leur maladie.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de patients à l'inclusion. Le suivi moyen était de 24,8 mois. Le délai de progression médian dans le foie a été documenté chez 41 patients. Il était de 2,1 mois dans le bras A et de 5,5 mois dans le bras B (risque relatif = 0,38 ; IC à 95% : [0,20-0,72] ; p = 0,003). Les résultats issus des critères de jugements secondaires montraient l'absence de différence statistiquement significative en terme de survie globale. Le délai de progression tumorale globale était de 2,1 mois dans le bras A versus 4,5 mois dans le bras B

¹ Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote 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.

(risque relatif = 0,51 ; IC à 95% : [0,28-0,94] ; p = 0,03). Les résultats en terme de taux de réponse partielle n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes. Des événements indésirables de grades 3 et 4 ont été enregistrés chez 6 patients du bras A et chez 1 patient du bras B (p=NS). Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été reporté. Cette étude est détaillée en annexe. Dans cette étude, aucun patient n'avait bénéficié préalablement d'un traitement par bevacizumab.

L'étude de Rühl et al.², comparative non randomisée de deux cohortes appariées (« matched-pair analysis ») dont l'objectif était d'évaluer la survie globale et la survie sans progression d'un traitement par SIR-Sphères (n=29) comparé à un groupe contrôle (n=29) recevant un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »). Les patients analysés étaient atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques prédominantes (≥ 20%) après échec ou intolérance aux traitements de chimiothérapie (5-FU, irinotecan, oxaliplatine) et agents biologiques. Le suivi moyen n'était pas précisé. Les patients du groupe contrôle étaient appariés aux patients du groupe SIR-Spheres selon au moins deux des critères suivants :

- L'envahissement tumoral du foie (±20% de différence absolue),
- Les métastases synchrones vs métachrones,
- L'augmentation du taux de phosphatases alcalines vs l'absence d'augmentation,
- Les antigènes carcino-embryonnaires (CEA > 200 ng/mL vs <200 ng/mL).

Les résultats en terme de médiane de survie globale étaient significativement supérieurs (p<0,001) chez les patients traités par SIR-Spheres par rapport au groupe contrôle (8,3 mois versus 3,5 mois respectivement ; risque relatif : 0,26 ; IC 95% : 0,15-0,48). La survie médiane sans progression était significativement supérieure (p<0,001) chez les patients traités par SIR-Spheres par rapport au groupe contrôle (5,5 mois versus 2,1 mois ; risque relatif : 0,38 ; IC 95% : 0,22-0,65). Les événements indésirables au traitement par SIR-Spheres étaient l'asthénie (grade 1-2) chez 20 patients (69%), les douleurs abdominales et nausées (grade 1) chez 14 patients (48,3%), l'ulcère gastro-intestinal (grade 2) chez 3 patients (10,3%) ainsi que trois cas de pathologie hépatique radio-induite (grade 3). Cette étude est détaillée en annexe.

Une publication reprend les résultats finaux de l'étude de Mancini et al.³, dont les résultats intermédiaires avaient préalablement été analysés lors de la première demande d'inscription :

L'étude de Cosimelli et al.⁴, prospective, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer le taux de réponse tumorale obtenu avec SIR-Spheres selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)⁵ chez 52 patients atteints de métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal et réfractaires aux traitements de chimiothérapie (irinotecan, oxaliplatine). La durée médiane de suivi était de 11 mois [2-29]. 2 patients ont été exclus pour atteintes extra-hépatiques excessives. Parmi les 50 patients analysés, 38 ont reçu au moins 4 lignes de chimiothérapie et 11 patients ont reçu un traitement par bevacizumab.

Les taux de réponse documentés chez 46 patients indiquaient 1 réponse complète, 11 réponses partielles, 12 maladies stables, 22 progressions de la maladie. Deux patients ont eu une diminution suffisante du volume des métastases pour permettre une résection ≥ 3 segments. Le délai médian de progression de la maladie était de 3,7 mois (IC à 95% : [2,6-4,9]) et la médiane de survie globale était de 12,6 mois (IC à 95% : [7,0-18,3]). Les taux de survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 50,4% et 19,6%. Deux décès ont été rapportés : l'un suite à une insuffisance rénale aigüe 40 jours après le traitement et l'autre suite à une insuffisance hépatique 60 jours après le traitement.

² 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.

³ Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G et al. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. In Vivo. 2006 ; 20:711-4.

⁴ 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.

⁵ Critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) : correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

Les évènements indésirables étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). Ils étaient observés chez 21 patients et étaient du type fièvre (n=7), douleur (n=8), leucocytose (n=1), ictère (n=1), nausée (n=1), ulcère gastro-intestinal (n=2) et asthénie (n=1).

L'étude de Van Hazel et al.⁶ ouverte de phase 1 réalisée chez 25 patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal et réfractaires au traitement de chimiothérapie par 5-FU n'a pas été retenue car son objectif était d'évaluer la dose maximale d'irinotecan administrée en complément de SIR-sphères.

Une revue Cochrane⁷, non fournie dans le dossier, a évalué l'intérêt de la radiothérapie sélective interne (SIRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal, seul ou associée à une chimiothérapie locorégionale ou systémique. Les critères d'évaluation retenus étaient la survie sans progression (critère principal), la survie globale, le taux de réponse, la qualité de vie, la toxicité et le taux de résection hépatique (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. Parmi les 39 études identifiées, 2 études ont été retenues (l'étude de Gray (2001)⁸ et l'étude de Van Hazel (2004)⁹). Ces études sont détaillées dans l'avis de la Commission du 7 juillet 2009.

Les auteurs soulignent le manque de preuves concernant cette technique, en terme d'amélioration de la survie et de la qualité de vie, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Il est souligné la nécessité d'essais contrôlés randomisés évaluant l'intérêt de la radiothérapie sélective interne en association avec les traitements actuels de chimiothérapie, en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique, avec une stratification des patients atteints de maladie extra-hépatique. Un essai soutenu par l'industrie est en cours (SIRFLOX). Il est également précisé qu'un autre essai en cours (FOXFIRE), conduit par le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni, non financé par l'industrie, a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la SIRT dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal en première ligne. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la SIRT chez les patients réfractaires aux traitements actuels avec en particulier une évaluation de l'impact du traitement sur la qualité de vie.

Les études fournies présentent les limites suivantes :

- **le seul essai contrôlé randomisé est réalisé sur un faible effectif (44 patients), chez des patients qui n'ont 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 comparative non randomisée est réalisée sur un faible effectif (58 patients) et présente de nombreux biais méthodologiques (biais de confusion et de suivi des patients) ;**
- **l'étude prospective non comparative est de faible effectif (52 patients) et de faible niveau méthodologique.**

Bien que certaines études soient en faveur du traitement par SIR-Spheres, son intérêt thérapeutique doit 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. Ce dispositif médical mériterait la mise en place d'investigations bien conduites.

⁶ Van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. J Clin Oncol. 2009; 27(25):4089-95.

⁷ Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. The Cochrane library. 2009.

⁸ Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol. 2001;12(12):1711-20.

⁹ Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol. 2004 ;88(2):78-85.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La greffe hépatique ne pouvant être envisagée, le traitement de référence est la résection chirurgicale. Elle est indiquée seulement si une exérèse complète est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre de métastases n'est pas un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Des traitements complémentaires à la résection peuvent être envisagés : chimiothérapie systémique pré/post opératoire, destruction par radiofréquence, chimiothérapie intra artérielle hépatique post-opératoire.

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. Chez les patients avec métastases multiples « jamais » résécables, et notamment si l'état général est bon, une monochimiothérapie par LV5FU2 ou capécitabine plus ou moins bevacizumab doit être privilégiée, avec ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine, lors de la progression clinique ou morphologique¹⁰.

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.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer du sein¹¹. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon¹². Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas¹⁰. Elles sont le plus souvent hépatiques. Le pronostic du patient dépend du stade TNM de la maladie au moment du diagnostic. Ce cancer se situe au deuxième rang des décès par cancer, et représente 11,6% de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 15,2 chez l'homme et de 8,9 chez la femme¹¹. La survie relative à cinq ans, tous stades confondus, est de 56%, les cas les plus récemment diagnostiqués ayant un meilleur pronostic¹³.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En 2005, 37 413 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués en France^{11,13}. L'âge moyen du diagnostic était de 70 ans chez l'homme et de 73 chez la femme¹³.

Les taux de prévalence totale étaient 244,9 pour 100 000 pour les hommes et 152,6 pour 100 000 pour les femmes. Le nombre estimé de personnes atteintes d'un cancer colorectal en vie le 31

¹⁰ Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thesaurus de cancérologie digestive. 2007

¹¹ Institut de Veille Sanitaire. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. BEH thématique 2-3 du 13 janvier 2009. http://www.invs.sante.fr/beh/2009/02_03 [10 septembre 2010]

¹² Institut National du Cancer. <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-du-rectum/quelques-chiffres> [10 septembre 2010]

¹³ Institut National du Cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Avril 2010. <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/rapports-et-expertises/sante-publique> [10 septembre 2010]

décembre 2005 était de 262 244 cas pour la France entière. Globalement, 84,7% de la mortalité en excès liée au cancer colorectal survenait dans les 5 années qui suivaient le diagnostic.¹⁴

2.3 Impact

Le cancer colorectal métastatique 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. Cependant, les données cliniques disponibles concernant SIR-Spheres ne permettent pas de déterminer son intérêt de santé publique. Cette nouvelle modalité de traitement doit faire l'objet d'évaluations complémentaires.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de SIR-Spheres est insuffisant en vue de son inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale.

Néanmoins l'intérêt potentiel de SIR-Spheres justifie 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).

Critères d'éligibilité des patients

Métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal en échappement thérapeutique selon les standards en vigueur :

- **chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie systémique dans un premier temps mais dont les métastases sont définitivement non résécables et devenues résistantes ;**
- **chez des patients résistants d'emblée à la chimiothérapie.**

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Les patients doivent avoir un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2] et l'absence d'altération importante de la fonction hépatique.

Population cible

En France, 37 413 nouveaux cas de cancer colorectaux ont été enregistrés en 2005. Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas^{10,15}. Parmi les stades métastatiques, 80% sont des métastases hépatiques parmi lesquelles 20% sont résécables¹⁶. Environ 20% des patients présentent des métastases hépatiques prédominantes¹⁷.

La population de patients atteints de métastases hépatiques prédominantes et non résécables du cancer colorectal est estimée à environ 4 000 nouveaux cas par an.

Il n'est pas possible de définir précisément la taille de la population cible dans laquelle SIR-Spheres est indiqué, ce traitement intervenant après échec de plusieurs lignes de chimiothérapie. Le nombre de patients considérés en échappement thérapeutique est estimé à environ 300 à 400 patients par an (avis d'experts).

¹⁴ Institut de Veille Sanitaire. Le poids du cancer colorectal en France en 2005: estimation de sa prévalence et du nombre de patients nécessitant des soins. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°12 du 30 mars 2010. http://www.invs.sante.fr/beh/2010/12/beh_12_2010.pdf [10 septembre 2010]

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de transparence sur AVASTIN. 8 juin 2005. <http://www.has-sante.fr>

¹⁶ Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence (NICE). The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation (review of Guidance No. 33).

¹⁷ Lim L, Gibbs P, Yip D, Shapiro JD, Dowling R, Smith D et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. BMC Cancer. 2005; 5:132-7.

Modalités d'encadrement

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 cancer¹⁸.

Cette implantation doit être réservée aux équipes multidisciplinaires (hépato-gastro-entérologie, radiologie interventionnelle ayant l'expertise de l'embolisation hépatique en cancérologie, radiothérapie, médecine nucléaire, oncologie, chirurgie digestive) 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 thérapeutique et du suivi post-thérapeutique devra être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (comprenant au minimum : un oncologue, un hépatologue, un radiothérapeute, un chirurgien digestif, un radiologue et un médecin de soins palliatifs), en accord avec le patient, ayant pu bénéficier de l'accompagnement d'une équipe de soins palliatifs.

Durée de prise en charge

Elle devra permettre de réaliser une étude dont le suivi sera de 24 mois ; elle prendra en compte notamment la période d'inclusion des patients qui est dépendante du nombre de sujets requis, ainsi que le temps d'analyse des données cliniques et de réévaluation du dispositif par la HAS au vu des résultats de l'étude.

Critères du recueil

***Le protocole serait :
Etude comparative randomisée***

***L'intervention serait :
Traitement par SIR-Spheres***

***Le comparateur serait :
Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)***

Les objectifs de ce recueil seraient :

- ***Objectif principal***
 - ***Evaluer la survie globale***
- ***Objectifs secondaires***
 - ***Évaluer la survie sans progression de la maladie***
 - ***Evaluer le taux de réponse tumorale***
 - ***Évaluer la qualité de vie à l'aide d'échelles validées***
 - ***Evaluer la tolérance***

¹⁸ 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.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote 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. Epub 2010 Jun 21.
Type de l'étude	Ouverte, comparative, multicentrique, randomisée
Date et durée de l'étude	Les patients ont été randomisés entre décembre 2004 et novembre 2007
Objectif de l'étude	Objectif principal Evaluer l'impact de SIR-Sphères combiné à du 5-FU versus du 5-FU seul sur le délai jusqu'à progression dans le foie, chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases limitées au foie et non résécables, réfractaires aux traitements de chimiothérapie. Objectifs secondaires Evaluer le délai de progression de la maladie, la survie globale, le taux de réponse tumorale et la tolérance.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Métastases limitées au foie et non résécables du cancer colorectal, prouvées histologiquement - Résistance ou intolérance aux traitements standards de chimiothérapie (5-FU, irinotecan, oxaliplatine) - Statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 - Age ≥ 18 ans - Moelle osseuse fonctionnelle (ANC : Absolut neutrophil count) ≥ 1000/μL ; plaquettes ≥ 100 000 /μL) - Fonctions hépatique et rénale normales Critères de non inclusion : - Maladie hépatique préexistante (cirrhose, abcès, tuberculose, angiocholite sclérosante) - Maladie extra-hépatique - Ascite - Anatomie de l'artère hépatique ne permettant pas l'administration de Sir-sphères - Thrombose totale ou partielle de l'artère hépatique - Toutes les techniques d'embolisation artérielle préalables - Traitement antérieur par radiothérapie - Femmes enceintes ou allaitantes
Cadre et lieu de l'étude	Trois centres en Belgique
Produits étudiés	Bras A : 5-FU (300 mg/m ²) J1-J14 répétés toutes les 3 semaines Bras B : SIR-Sphères + 5-FU (225 mg/m ²) J1-J14 pour le premier cycle puis 5-FU (300 mg/m ²) pendant 14 jours toutes les 3 semaines Le traitement par chimiothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité ou demande du patient. A l'origine, l'étude devait être réalisée en bras parallèles. Pour des raisons éthiques, le comité a décidé de la possibilité d'un cross-over des patients du bras A vers le bras B, lorsqu'ils présentaient une progression de leur maladie.
Critère de jugement principal	Le délai de progression dans le foie : période entre la randomisation et la progression dans le foie (preuve documentée, méthode d'évaluation de la progression non précisée).
Critères de jugement secondaires	Le délai de progression de la maladie (DPM) : période entre la randomisation et la preuve documentée de progression de la maladie (quel que soit le site de progression) La survie globale (SG) : période entre la randomisation et le décès du patient Le taux de réponse tumorale : évalué selon les critères RECIST ⁵ La tolérance
Taille de l'échantillon	46 patients inclus
Méthode de randomisation	Randomisation dynamique (technique de minimisation)
Méthode d'analyse des résultats	Estimation des délais de progression et de la survie globale : méthode non paramétrique de Kaplan-Meier. Comparaison entre les groupes en termes de délai de progression et de survie : log-rank test (IC à 95%) régression de Cox. Comparaison entre les taux de réponse : test de Fisher (p<0,05)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	2 patients non éligibles du fait de la présence de métastases osseuses chez l'un et de l'impossibilité technique d'administrer le SIR-Sphères chez l'autre 44 patients analysés (23 dans le groupe A et 21 dans le groupe B)

Durée du suivi	La durée médiane de suivi était de 24,8 mois (2-41 mois)					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Paramètres		A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-Sphères + 5-FU (n = 21)		
	Sexe masculin		18 (78%)	10 (48%)		
	Age médian (ans)		62 (45-80)	62 (46-91)		
	Statuts ECOG					
	0		17 (74%)	15 (71%)		
	1		5 (22%)	5 (24%)		
	2		1 (4%)	1 (5%)		
	Diagnostic					
	Adénocarcinome		22 (96%)	21 (100%)		
	Adénocarcinome mucineux		1 (4%)	0 (0%)		
	Délai médian depuis le diagnostic (mois)		22 (12-44)	22 (7-52)		
	Délai médian depuis la dernière cure de Chimiothérapie (semaines)		14 (2-60)	8 (2-57)		
	Nombres de lésions dans le foie					
	1 lésion		1 (4%)	2 (10%)		
	2 – 4 lésions		10 (44%)	10 (48%)		
	≥ 5 lésions		10 (44%)	8 (38%)		
	Non mesurable		2 (9%)	1 (5%)		
Somme des diamètres des lésions (mm)		216 (51-416)	176,5 (31-324)			
Les caractéristiques des patients entre les deux groupes de traitements étaient comparables.						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Délaï médian de progression dans le foie					
	A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-Sphères + 5-FU (n = 21)	Hasard Ratio	95% CI	p	
	2,1 mois	5,5 mois	0,38	0,20 – 0,72	0,003	
Documenté chez 41 patients. Chez les 3 patients non documentés, les données étaient censurées à la date de la dernière visite de suivi.						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Délaï médian de progression de la maladie (DPM) et survie globale médiane (SG)					
		A : 5-FU seul (n = 23)	B : SIR-Sphères + 5-FU (n = 21)	Hasard Ratio	95% CI	p
	DPM	2,1 mois	4,5 mois	0,51	0,28 – 0,94	0,003
	SG	7,3 mois (2 patients en vie)	10 mois (5 patients en vie)	0,92	0,47 – 1,78	NS
	Traitements supplémentaires					
	Bras A :					
	- 10 patients bénéficient de SIR-Sphères (cross over)					
	- 6 patients reçoivent soit cetuximab + chimiothérapie (5 patients) soit chimiothérapie seule (1 patient)					
	Bras B :					
	- 7 patients reçoivent soit cetuximab + chimiothérapie (3 patients) soit chimiothérapie seule (4 patients)					
- 1 radiothérapie palliative du cerveau						
- 1 traitement non spécifique						
Evaluation du taux de réponse						
	5FU seul (n = 23)	SIR-Sphères + 5FU (n = 21)	p			
Réponse partielle (RP)	0 (0%)	2 (10%)	p=NS			
Maladie stable (MS)	8 (35%)	16 (76%)	RP + MS p=0,001			
Progression de la maladie	14 (61%)	2 (10%)	NC*			
Non évalué	1 (4%)	1 (5%)	NC*			
*Non calculé						
Effets secondaires	L'analyse a porté sur 22 patients du bras A et 21 patients du bras B (1 patient exclus pour inéligibilité (bras B) et 1 décès (bras A)). Les événements grades 3 et 4 ont été enregistrés chez 6 patients du bras A et chez 1 patient du bras B (p=0,10). Ce dernier était un syndrome pied-main provoqué par la chimiothérapie. Aucun effet indésirable grade 4.					

	Bras A (5-FU seul) (n = 22)		Bras B (SIR-Spheres + 5-FU) (n = 21)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Effets indésirables gastrointestinaux				
Stomatites	1	1	2	0
Diarrhée	1	0	0	0
Nausée	0	0	5	0
Vomissement	2	0	2	0
Constipation	3	0	0	0
Anorexie	6	1	5	0
Troubles Gastro-intestinaux	0	0	1	0
Douleur				
Douleurs abdominales	3	0	4	0
Myalgie	1	0	2	0
Autres douleurs	1	0	0	0
Etat général				
Asthénie	6	5	8	0
Fièvre	3	0	3	0
Effets indésirables dermatologiques				
Troubles cutanés	2	0	0	0
Syndrome pied main	2	0	0	1
Effets indésirables pulmonaires				
Dyspnée	1	1	0	0
Troubles pulmonaires	0	1	0	0
Effets indésirables neurologiques				
Troubles neurosensoriels	0	0	2	0
Troubles cognitifs	1	0	1	0
Arythmie cardiaque				
Arythmie	1	0	0	0
Effets indésirables allergiques/immunologiques				
Allergie	0	1	0	0
Autres	1*	0	2 [†]	0

*Ascites, [†]Thrombocytopénie(grade 1), ulcère à l'estomac et ascite (grade 3)

Référence	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.																																		
Type de l'étude	Etude comparative de deux cohortes appariées (« matched-pair analysis »)																																		
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre juin 2005 et mars 2008																																		
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de SIR-Sphères chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques dominantes ayant préalablement reçu plusieurs lignes de traitements de chimiothérapie/agents biologiques comparé à une cohorte de patients recevant un traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)																																		
METHODE																																			
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Métastases hépatiques prédominantes ($\geq 20\%$) du cancer colorectal, prouvées histologiquement par imagerie et marqueurs tumoraux - Echec ou intolérance aux traitements standards de chimiothérapie (5FU, irinotecan, oxaliplatine) et agents biologiques - Statut de performance > 60 (Karnofsky) - Moelle osseuse fonctionnelle (leucocyte $\geq 1500/\text{mm}^3$; plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$) - Fonction rénale normale Critères de non inclusion : - Ascite, dysfonction hépatique - Anatomie de l'artère hépatique ne permettant pas l'administration de SIR-Sphères																																		
Cadre et lieu de l'étude	Non décrit.																																		
Produits étudiés	SIR-Sphères vs traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)																																		
Critères de jugement	Survie globale : période entre la dernière progression sous chimiothérapie (avant l'administration des SIR-Sphères ou soin de support) et le décès du patient Survie sans progression (SSP) : période entre la dernière progression sous chimiothérapie et la progression tumorale après traitement par SIR-Sphères ou traitement symptomatique adapté Tolérance																																		
Taille de l'échantillon	Non précisé																																		
Méthode de randomisation	Non applicable																																		
Méthode d'analyse des résultats	La survie globale et la survie sans progression ont été évaluées via une analyse de Kaplan- Meier. Comparaison entre les groupes par le log-rank test. L'effet des facteurs pronostics sur la survie globale a été évalué via le modèle de régression de Cox.																																		
RESULTATS																																			
Nombre de sujets analysés	-Groupe SIR-Sphères : cohorte prospective de 29 patients consécutifs traités par SIR-Sphères, -Groupe contrôle : cohorte rétrospective de 29 patients consécutifs recevant un traitement symptomatique adapté ; ils étaient appariés aux patients du groupe SIR-Sphères selon au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • L'envahissement tumoral du foie ($\pm 20\%$ de différence absolue), • Les métastases synchrones vs métachrones, • L'augmentation du taux de phosphatases alcalines vs l'absence d'augmentation, • Les antigènes carcino-embryonnaires (CEA $> 200\ \text{ng/mL}$ vs $< 200\ \text{ng/mL}$) 																																		
Durée du suivi	Durée médiane de suivi non précisée																																		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans le groupe SIR-Sphères et dans le groupe contrôle sont présentées dans le tableau ci-dessous. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Paramètres</th> <th style="width: 12.5%;">Contrôle (n = 29)</th> <th style="width: 12.5%;">SIR-Spheres (n = 29)</th> <th style="width: 12.5%;">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>23 (79,3%)</td> <td>22 (75,9%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Age moyen, années</td> <td>61,3 \pm 8,71</td> <td>61,9 \pm 7,37</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Délai médian depuis le diagnostic du cancer, mois</td> <td>31,9 (8,4–81)</td> <td>33,0 (9,0–86)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Délai median depuis le diagnostic des métastases, mois</td> <td>23,5 (6,5–81)</td> <td>28,0 (7,0–57)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Index de Karnofsky médian, %</td> <td>80,0 (60–100)</td> <td>80,0 (60–100)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Pathologie extra-hépatique concomitante n,%</td> <td>14 (48,3%)</td> <td>14 (48,3%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Traitements préalables des métastases hépatiques</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Paramètres	Contrôle (n = 29)	SIR-Spheres (n = 29)	p	Sexe masculin	23 (79,3%)	22 (75,9%)	NS	Age moyen, années	61,3 \pm 8,71	61,9 \pm 7,37	NS	Délai médian depuis le diagnostic du cancer, mois	31,9 (8,4–81)	33,0 (9,0–86)	NS	Délai median depuis le diagnostic des métastases, mois	23,5 (6,5–81)	28,0 (7,0–57)	NS	Index de Karnofsky médian, %	80,0 (60–100)	80,0 (60–100)	NS	Pathologie extra-hépatique concomitante n,%	14 (48,3%)	14 (48,3%)	NS	Traitements préalables des métastases hépatiques			
Paramètres	Contrôle (n = 29)	SIR-Spheres (n = 29)	p																																
Sexe masculin	23 (79,3%)	22 (75,9%)	NS																																
Age moyen, années	61,3 \pm 8,71	61,9 \pm 7,37	NS																																
Délai médian depuis le diagnostic du cancer, mois	31,9 (8,4–81)	33,0 (9,0–86)	NS																																
Délai median depuis le diagnostic des métastases, mois	23,5 (6,5–81)	28,0 (7,0–57)	NS																																
Index de Karnofsky médian, %	80,0 (60–100)	80,0 (60–100)	NS																																
Pathologie extra-hépatique concomitante n,%	14 (48,3%)	14 (48,3%)	NS																																
Traitements préalables des métastases hépatiques																																			

		Résection	10 (34,5%)	7 (24,1%)	NS		
		Radiofréquence	2 (6,9%)	1 (3,4%)	NS		
		Curiethérapie	1 (3,4%)	4 (13,8%)	NS		
		Chimio-embolisation transartérielle	0 (0%)	1 (3,4%)	NS		
		Lignes de chimiothérapie préalables, n%					
		Adjuvant (pour tumeur primaire)	5 (17,2%)	3 (10,3%)	NS		
		Une ligne	0 (0%)	0 (0%)			
		Deux lignes	7 (24,1%)	8 (27,6%)			
		Trois lignes	11 (37,9%)	9 (31,0%)			
		Quatre lignes	7 (24,1%)	10 (34,5%)	NS		
		Cinq lignes	3 (10,3%)	1 (3,4%)			
		Six lignes	1 (3,4%)	1 (3,4%)			
		Médiane	3 (2-6)	3 (2-6)			
		Agents chimiothérapeutiques préalables, n%					
		Oxaliplatine	26 (89,7%)	26 (89,7%)	NS		
		Irinotecan	29 (100%)	26 (89,7%)	NS		
		5FU/FA	29 (100%)	29 (100%)	NS		
		Capécitabine	15 (51,7%)	8 (27,6%)	NS		
		UFT/FA	0 (0%)	1 (3,4%)	NS		
		Bevacizumab	14 (48,3%)	15 (51,7%)	NS		
		Cetuximab	19 (65,5%)	15 (51,7%)	NS		
		Mitomycine C	8 (27,6%)	5 (17,2%)	NS		
		Pemetrexed	1 (3,4%)	0 (0%)	NS		
		Chimiothérapie hépatique artérielle	2 (6,9%)	1 (3,4%)	NS		
		Critères d'appariement					
		Envahissement médian du foie, médiane %	25% (10-75)	30% (20-50)	NS		
		Métastases synchrones, n%	17 (58,6%)	18 (62,1%)	NS		
		Augmentation du taux de phosphatase alcaline	18 (85,7%)	27 (93,1%)	NS		
		CEA > 200 ng/mL, n%	17 (58,6%)	17 (58,6%)	NS		
Résultats inhérents au critères de jugement			Contrôle (n = 29)	SIR-Spheres (n = 29)	Hasard Ratio	95% CI	p
		Survie médiane	3,5 mois [1,9-5,7]	8,3 mois [6,6-10,2]	0,26	0,15-0,48	<0,001
		SSP	2,1 mois [1,5-3,6]	5,5 mois [4,4-6,2]	0,38	0,22-0,65	<0,001
Effets secondaires			Evènements indésirables (grade)	n (%)			
			Asthénie (1-2)	20 (69%)			
			Douleurs abdominales modérées et nausées (1)	14 (48,5%)			
			Ulcère gastro-intestinal (2-3)	3 (10,3%)			
			Pathologie hépatique radio-induite (3)	3			
		Imputabilité au traitement par Sir-Spheres : asthénie et évènements gastro-intestinaux					