



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

31 mai 2011

CONCLUSIONS

Nom :	THERASPHERE , Microsphères d'Yttrium-90
Modèles et références :	6 modèles selon le format de dose : 3 GBq (81 mCi), 5 GBq (135 mCi), 7 GBq (189 mCi), 10 GBq (270 mCi), 15 GBq (405 mCi) et 20 GBq (540 mCi).
Demandeur :	MDS Nordion S.A (Belgique)
Fabricant :	MDS Nordion (Canada)
Indications revendiquées:	<p>Carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire ou avancé, non résécable et non transplantable, avec fonction hépatique préservée (stade Child Pugh A ou B), avec ou sans thrombose portale :</p> <ul style="list-style-type: none">- En traitement palliatif de première intention chez des patients qui ne sont pas candidats à une ablation non chirurgicale ni aux traitements palliatifs disponibles (chimioembolisation transartérielle (TACE), lipiodol radioactif, sorafenib).- En traitement palliatif de seconde intention après échec d'un des autres traitements à visée palliative disponibles (TACE, lipiodol radioactif, sorafénib) ou intolérance à ces traitements.
Données disponibles :	<p>Vingt études relatives au dispositif THERASPHERE sont fournies dans le dossier.</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 étude comparative, prospective, non randomisée, monocentrique, de deux cohortes non appariées. L'objectif était de comparer la qualité de vie, à l'aide du questionnaire HRQL (overall health-related quality of life) et la survie chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ayant reçu une perfusion intra-artérielle hépatique (IAH) de Cisplatine (n=14) versus THERASPHERE (n=14). La durée moyenne de suivi n'était pas précisée.- 3 études comparatives rétrospectives de cohortes non appariées et monocentriques, dans le CHC non résécable, chez 99, 43 et 34 patients traités par THERASPHERE versus 691, 43, 38 patients respectivement traités par chimioembolisation transartérielle (TACE). Les objectifs étaient l'évaluation de la survie globale, du taux de régression selon des critères radiographiques ou des syndromes post-embolisation. Le suivi moyen n'était pas précisé dans 2 études. Il était de 51,9 mois dans le groupe TACE et de 34,1 mois dans le groupe THERASPHERE, dans une étude.- 11 études non comparatives, dont 7 prospectives et 4 rétrospectives, évaluant l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE, chez 13 à 291 patients atteints d'un CHC non résécable. Les durées de suivi n'étaient pas précisées dans 7 études ; elles variaient de 90 à 727 jours selon les 4 autres études.- 1 étude réalisée chez 24 patients dans le cholangiocarcinome intrahépatique non résécable, prospective non comparative, monocentrique.- 4 études de calculs de dose ou de corrélations, réalisées chez 41 à 121 patients atteints d'un CHC.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant, compte tenu de la qualité limitée des données pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique.

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

6 modèles selon le format de dose : 3 GBq (81 mCi), 5 GBq (135 mCi), 7 GBq (189 mCi), 10 GBq (270 mCi), 15 GBq (405 mCi) et 20 GBq (540 mCi).

■ Conditionnement

THERASPHERE est fourni dans une fiole de 1,0 ml à fond en V emballée sous écran acrylique. Ce produit est délivré avec les accessoires suivants :

- 1 ensemble d'administration stérile à usage unique, contenant une fiole vide et un ensemble de tubulures pré-assemblées (piston-aiguilles et seringue de 20 ml intégrée).
- 1 kit d'accessoires d'administration réutilisable, non stérile, contenant un boîtier acrylique (base), un écran supérieur, un écran de protection latéral amovible et un crochet pour poche, facilitant la surveillance de la perfusion et fournissant une protection contre le rayonnement bêta.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Carcinome hépatocellulaire (CHC) au stade intermédiaire ou avancé, non résécable et non transplantable, avec fonction hépatique préservée (stade Child Pugh¹ A ou B), avec ou sans thrombose portale :

- En traitement palliatif de première intention chez des patients qui ne sont pas candidats à une ablation non chirurgicale ni aux traitements palliatifs disponibles (chimioembolisation transartérielle (TACE), lipiodol radioactif, sorafenib).
- En traitement palliatif de seconde intention après échec d'un des autres traitements à visée palliative disponibles (TACE, lipiodol radioactif, sorafénib) ou intolérance à ces traitements.

Historique du remboursement

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif.

Notification par le British Standards Institution (0086), Royaume-uni.

■ Description

THERASPHERE se compose de microsphères en verre, biocompatibles, de diamètre compris entre 20 et 30 microns et contenant de l'yttrium-90. L'yttrium-90 est un isotope à forte énergie

¹ Score de CHILD-PUGH

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Asterixis et ou confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Entre 5 et 6 points : classe A ; Entre 7 et 9 points : classe B ; Entre 10 et 15 points : classe C

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 64,2 h.

■ Fonctions assurées

THERASPHERE 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, 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. 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 THERASPHERE par unité de volume que le foie normal. Une fois que les microsphères de THERASPHERE sont implantées, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent à leur point d'implantation de façon permanente.

■ Acte ou prestation associée

Un acte techniquement identique à l'implantation de THERASPHERE est décrit à la version 21 (25 mai 2010) de la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Cet acte concerne l'injection d'agent pharmacologique. 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

Vingt études relatives au dispositif THERASPHERE sont fournies dans le dossier.

Parmi ces études, 5 n'ont pas été retenues :

- **l'étude de Ibrahim²**, prospective non comparative monocentrique réalisée chez 24 patients, dans la mesure où elle a été réalisée dans le cholangiocarcinome intrahépatique non résécable.
- **l'étude de Goin, 2005a³**, analyse rétrospective d'études de calcul de dose sur un groupe hétérogène de patients (n=121) atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par THERASPHERE.

² Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. Cancer. 2008; 113: 2119–28.

- **l'étude de Goin, 2005b⁴**, analyse rétrospective sur un groupe hétérogène de patients (n=88) issus de l'étude Goin, 2005a³, car l'objectif était d'identifier l'incidence des toxicités hépatiques selon les doses administrées et les facteurs de risque influençant les toxicités.
- **l'étude de Riaz⁵**, prospective non comparative monocentrique, réalisée chez 35 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités préalablement par THERASPHERE, avant résection ou transplantation. Cette étude n'a pas été retenue car l'objectif était d'évaluer la corrélation entre les aspects radiologiques et anatomopathologiques sur le foie explanté.
- **l'étude de Young⁶**, prospective non comparative monocentrique réalisée chez 41 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable, car son objectif était d'évaluer la dose maximale d'Yttrium 90 tolérée en termes de toxicité hépatique et de survie.

Les caractéristiques méthodologiques des 15 études réalisées dans le carcinome hépatocellulaire sont les suivantes :

- 1 étude comparative prospective non randomisée de deux cohortes non appariées ;
- 3 études comparatives rétrospectives ;
- 7 études non comparatives prospectives ;
- 4 études non comparatives rétrospectives.

◆ Etudes comparatives :

L'étude de Carr, 2010⁷, rétrospective comparative de cohortes non appariées et monocentrique. L'objectif était d'évaluer la survie globale d'un traitement par THERASPHERE (n=99) comparé à un traitement par chimioembolisation transartérielle à base de cisplatine (TACE) (n=691), chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire, non candidats pour une résection chirurgicale, une ablation par radiofréquence ou une transplantation hépatique. Le suivi moyen n'était pas précisé. Les patients n'étaient pas comparables à l'inclusion.

Les résultats en terme de médiane de survie globale étaient significativement supérieurs ($p < 0,05$) chez les patients traités par THERASPHERE par rapport au groupe TACE (11,5 mois versus 8,3 mois respectivement). Après correction des variabilités des caractéristiques des patients selon le modèle « Three-tier », les résultats ne sont pas significatifs. Cette étude est détaillée en annexe.

L'étude de Steel⁸, prospective comparative non randomisée de deux cohortes non appariées et monocentrique. L'objectif était de comparer la qualité de vie, à l'aide du questionnaire HRQL (overall health-related quality of life) et la survie chez des patients ayant reçu une perfusion intra-artérielle hépatique (IAH) de Cisplatine (n=14) versus THERASPHERE (n=14). La population de patients étudiée est comprise dans l'étude de Carr et al., 2010⁷. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients à l'inclusion. La durée moyenne de suivie n'était pas précisée.

Les résultats ont indiqué un score HRQL significativement supérieur ($p < 0,001$) dans le groupe THERASPHERE versus le groupe Cisplatine à 3 mois. A 6 mois, il n'y avait de différence entre les groupes. Les résultats en terme de survie n'étaient pas significatifs entre les groupes. Cette étude est détaillée en annexe.

L'étude de Lewandowski⁹, rétrospective comparative de cohortes non appariées et monocentrique. L'objectif était de comparer le taux de régression chez des patients stade T3 à T2 selon des critères radiographiques (UNOS) chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (sans thrombose veineuse portale ou métastases extrahépatiques),

³ Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk stratification analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16: 195-203.

⁴ Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16: 205-213.

⁵ Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Spear GG, Mulcahy MF et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology.* 2009; 49: 1185-93.

⁶ Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18: 1375-82.

⁷ Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer.* 2010; 116: 1305-14.

⁸ Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (TheraSphere®). *Psycho-Oncology.* 2004; 13: 73-9.

⁹ Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1-9.

traités par THERASPHERE (n=43) versus une chimioembolisation transartérielle (TACE) (n=43). La durée médiane de suivi était de 51,9 mois dans le groupe TACE et de 34,1 mois dans le groupe THERASPHERE. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients à l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la réponse tumorale, du délai de progression, de la survie globale et de la toxicité.

Les résultats indiquaient un taux de régression significativement supérieur ($p=0,023$) chez les patients traités par THERASPHERE (25/43) versus les patients traités par TACE (11/35). Le nombre de patients transplantés était plus important dans le groupe TACE (11 patients avec 1 résection) par rapport au groupe THERASPHERE (9 patients avec 1 résection). Le taux de réponse et le délai de progression n'étaient pas significativement différents entre les groupes. La survie globale était de 19,2 mois [14,7 ; 26,5] dans le groupe TACE versus 41,6 mois [29,6 ; -] dans le groupe THERASPHERE ($p=0,008$) s'il n'y avait pas de censure lors d'un traitement radical (transplantation / résection). Il n'y avait pas de différence en cas de censure (groupe TACE: 18,7 [13-23,6] ; groupe THERASPHERE: 35,7 [17,3-41,6]). Les effets indésirables le plus souvent observés après l'intervention étaient un syndrome post-embolisation (nausées, asthénie et fièvre de bas grade) chez 26 patients traités par TACE, et une asthénie ainsi que des symptômes grippaux transitoires pendant 7 à 10 jours chez patients traités par THERASPHERE. Les toxicités affectant la bilirubine grade 3/4 étaient observées chez 11 patients traités par TACE et 3 patients traités par THERASPHERE. Cette étude est détaillée en annexe.

L'étude de Goin, 2004¹⁰, analyse rétrospective comparative de cohortes non appariées. L'objectif était de comparer l'incidence du syndrome post-embolisation (SPE) à partir des résultats d'une étude¹¹ évaluant des patients traités par chimioembolisation transartérielle (TACE) versus les résultats de 4 études^{12,13,14,15} évaluant des patients traités par THERASPHERE, dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. Les patients n'étaient pas comparables à l'inclusion.

L'incidence des SPE était 3,8 fois plus élevée ($p = 0,003$) après un traitement par TACE (20/29) versus un traitement par THERASPHERE (6/34). Il n'y avait pas de différence significative en terme de médiane de survie entre les groupes THERASPHERE (n=20, 378 jours [209-719]) et TACE (n=29, 343 jours [217-511]). Cette étude est détaillée en annexe.

◆ Etudes non comparatives :

L'étude de Geschwind¹⁶, prospective non comparative multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la survie et la tolérance de THERASPHERE chez 80 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable.

Les durées de suivi étaient de 326 jours [42-1265] pour les 48 patients décédés pendant l'étude, de 727 jours [370-977] pour les 15 patients en vie sans traitement alternatif, de 274 jours [15-478] pour les 4 patients qui ont reçu une transplantation hépatique, de 168 jours [41-488] pour les 9 patients qui ont reçu une chimioembolisation ou embolisation transartérielle et de 705 jours [53-768] pour les 4 patients qui ont reçu une chimiothérapie.

Les résultats en terme de survie médiane et de taux de survie à 1 an étaient de 628 jours et de 63% pour les stades Okuda I (n=54) ; et de 384 jours et 51% pour les stades Okuda II (n=26).

Les effets indésirables sévères étaient hépatiques (22 patients dont 4 engageant le pronostic vital et 1 décès), gastro-intestinaux (4 patients dont 2 engageant le pronostic vital), douleurs (10 patients), circulatoires (3 patients dont 1 engageant le pronostic vital), pulmonaires (2 patients dont

¹⁰ Goin JE, Dancey JE, Roberts CA, Sickles CJ, Leung DA, Soulen MC. Comparison of post-embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: trans-catheter arterial chemo-embolization versus yttrium 90 glass microspheres. *World J Nuclear Med.* 2004; 3: 49-56.

¹¹ Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of post-embolization syndrome following hepatic chemo-embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:321-6.

¹² Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1673-81.

¹³ Shepherd FA, Rotstein LE, Houle S, Yip TC, Paul K, Sniderman KW. A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1992; 70: 2250-4.

¹⁴ Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Atri M, Bret PM. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology.* 1988; 169: 311-4.

¹⁵ Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ernslinger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994; 35: 1637-44.

¹⁶ Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA et al. Yttrium 90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.* 2004; 127: S194-S205.

1 engageant le pronostic vital), ou autres (5 patients). Les effets indésirables engageant le pronostic vital ainsi que le décès ont été jugés possiblement liés au traitement par THERASPHERE.

L'étude de Salem, 2005¹⁷, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de THERASPHERE chez 43 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable. La durée médiane de suivi n'était pas précisée. La réponse tumorale, déterminée par imagerie, correspondant à une diminution de plus de 50% de la taille de la tumeur, a été observée chez 20/43 patients sur 44/87 lésions. La survie médiane, calculée de la date du diagnostic à celle du décès était de 731 jours [534-853] pour les patients stades Okuda I (n=21) ; et de 374 jours [286-507] pour les stades Okuda II (n=22). Chez les patients stades Child Pugh A et B/C, la survie médiane était de 615 jours [417-777] et 414 jours [286-516], respectivement.

Les événements indésirables (grade 3 ou 4) survenus au cours des 90 jours suivant le dernier traitement étaient les suivants : lymphopénie (22 patients), toxicité affectant la bilirubine (6 patients), ascite (3 patients), asthénie (1 patient).

L'étude de Kulik, 2006¹⁸, rétrospective non comparative bicentrique dont l'objectif était d'évaluer chez 35 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable au stade T3 selon des critères radiographiques (UNOS), le taux de régression après traitement par THERASPHERE. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.

Le taux de régression du stade T3 à T2 a été constaté chez 19/34 patients. Une régression du stade autorisant une ablation par radiofréquence (lésions ≤ 3 cm) était obtenue chez 11/34 patients. Huit patients ont été transplantés. Le taux de réponse partielle selon les critères WHO (diminution de 50 % du diamètre de la tumeur) était de 17/34 patients. La durée médiane de survie était de 800 jours.

L'étude de Keppke¹⁹, rétrospective non comparative (nombre de centre non précisé), dont l'objectif était d'évaluer chez 42 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable, le taux de réponse tumorale selon des critères de dimensions (WHO, RECIST), de nécrose ou combinés (RECIST/nécrose)²⁰. La durée médiane de suivi n'était pas précisée.

Le taux de réponse (complète et partielle) était de 11/42 patients selon le critère WHO, 10/42 patients selon le critère RECIST, 24/42 patients selon le critère nécrose et de 25/42 selon le critère combiné.

Le délai médian de réponse était de 120 jours selon les critères WHO, 118 jours selon les critères RECIST, 30 jours selon le critère de nécrose et de 31 jours selon le critère combiné.

Parmi les lésions, les résultats des imageries ont indiqué que 10 nodules ont augmenté de taille après le traitement. La survie médiane était de 431 jours [192-non atteint]. Pour les stades Okuda I (n = 15), la survie médiane était de 660 jours [447-non atteint] et de 236 jours [145-non atteint] pour les stades Okuda II (n = 27).

L'étude de Kulik, 2008²¹, prospective non comparative bicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 108 patients atteints d'un

¹⁷ Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 1627-39.

¹⁸ Kulik LM, Atassi B, Van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. J Surg Oncol. 2006; 94: 572-86.

¹⁹ Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188: 768-75.

²⁰ Critères World Health Organization (WHO), RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) et nécrose :

Taux de réponse	Critère WHO	Critère RECIST	Nécrose
Réponse complète	disparition de toutes les lésions tumorales	disparition de toutes les lésions tumorales	Nécrose totale
Réponse partielle	réduction ≥ 50% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction ≥ 30% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction ≥ 30%
Progression de la maladie	augmentation ≥ 25% du diamètre le plus élevé des lésions ou nouvelles lésions	augmentation ≥ 20% du diamètre le plus élevé des lésions	Non applicable
Maladie stable	réduction < 50% ou augmentation < 25% du diamètre le plus élevé des lésions	réduction < 30% ou augmentation < 20% du diamètre le plus élevé des lésions	Non applicable

Critères European Association for the Study of the Liver (EASL) : nécrose/avascularité de 50 % dans les lésions cibles par rapport à la situation initiale.

²¹ Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular Carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008; 47: 71-81.

carcinome hépatocellulaire non résécable avec thrombose veineuse portale (n=37) et sans (n=71), suivis pendant 6 mois.

Le taux de réponse partiel selon le critère WHO²⁰ était de 42,2% et de 70% selon le critère EASL²⁰. La survie médiane était de 467 jours (15,6 mois) en l'absence de thrombose veineuse portale, de 304 et 133,5 jours chez les patients avec thrombose du tronc ou d'une branche porte, respectivement. Les effets indésirables liés au traitement étaient les suivants : cholécystite radique (n=1), péritonite bactérienne spontanée (n=1), épanchement pleural (n=1), syndrome hépatorénal (n=1) et douleurs abdominales (n=10). Un épanchement pleural grade 3 potentiellement lié au traitement est survenu chez un patient sans thrombose portale. Aucun cas de gastrite ou pneumonie induites par radiations et d'événement indésirables grade 4 liés aux poumons n'a été décrit. Un décès survenu pendant la période de suivi a été considéré comme pouvant être attribuable au traitement par THERASPHERE.

L'étude de Gaba²², rétrospective non comparative monocentrique. L'objectif principal était d'évaluer le changement volumétrique du lobe hépatique après traitement par THERASPHERE, chez 17 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire et 3 patients atteints de cholangiocarcinome et chez qui une lobectomie par radiation était observée. Toutes les tumeurs se situaient au niveau du lobe droit. Les résultats indiquaient une réduction significative du volume moyen du lobe droit (p<0,0001) et une augmentation significative de celui du lobe gauche (p<0,0001). Sur un suivi moyen de 18 mois (médiane de 13 mois [2-49]), le taux de réponse partiel était de 11/20 patients selon les critères WHO et de 14/20 patients selon les critères RECIST. Dix et 8 patients ont eu respectivement une réponse partielle et complète selon les critères EASL. La survie médiane était de 36,6 mois [21,7, non atteint], avec 13 patients en vie.

L'étude de Garin²³, rétrospective non comparative monocentrique. L'objectif était d'évaluer la faisabilité de la technique de radioembolisation par THERASPHERE chez 15 patients (13 carcinomes hépatocellulaire non résécables et non métastatiques ainsi que 2 tumeurs métastatiques neuroendocrines). Un patient n'a pas été traité en raison de difficultés techniques. Les résultats en terme de réponse selon les critères RECIST et EASL²⁰, indiquaient 6 réponses partielles, 5 maladies stables et 3 progressions de la maladie. Les effets indésirables mineurs étaient des perturbations transitoires du système hépatique, asthénie et lymphopénie. Trois effets indésirables sévères ont été identifiés : 2 patients atteints de CHC ont eu une décompensation de leur insuffisance hépatocellulaire, ce qui a entraîné une ascite transitoire et 1 patient a présenté deux ulcères gastriques qui ont nécessité un traitement chirurgical.

L'étude de Salem, 2010²⁴, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité selon des critères radiographiques et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 291 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

La mortalité à 30 jours était de 3 % (n = 9). Ces patients présentaient tous une thrombose portale, avec 7/9 patients Child–Pugh B et 1/9 patient Child–Pugh C.

Les taux de réponse étaient de 114/273 patients (42 %) selon le critère WHO²⁰ et de 182/273 patients (57 %) selon le critère EASL²⁰ (23 % de réponse complète et 34 % de réponse partielle). Le délai de progression sur les 273 patients analysés était de 7,9 mois [6,0 ; 10,3]. Trente quatre patients (12 %) ont été traités dans une intention curative (32 transplantations ; 2 résections). La survie était de 17,2 mois [14,9-24] chez les patients Child–Pugh A et de 7,7 mois [6,5-11,2] chez les patients Child–Pugh B.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une asthénie (n=167, 57 %), des douleurs abdominales (n=67, 23 %) et des nausées/vomissements (n=57, 20 %). Aucun cas d'ulcère ou de toxicité pulmonaire n'a été observé. Des toxicités affectant la bilirubinémie de grade 1/2 (n = 161 ; 55 %) et de grade 3/4 (n = 54 ; 19 %) étaient observées.

²² Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1587-96.

²³ Garin E, Rolland Y, Boucher E, Ardisson V, Laffont S, Boudjema K, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 453-61.

²⁴ Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010; 138: 52-64.

L'étude de Hilgard²⁵, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité selon des critères radiographiques et la tolérance d'un traitement par THERASPHERE chez 108 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé.

A 3 mois de traitement chez 62 patients, le taux de réponse selon le critère EASL²⁰ était de 2 patients (3%) pour les réponses complètes, 23 patients (37%) pour les réponses partielles, de 33 patients (53%) pour les maladies stables et de 4 patients (6%) pour les progressions de la maladie. Le délai de progression était de 10 mois [6,1 ; 16,4]. La survie médiane était de 16,4 mois [12,1 – non atteint]. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une asthénie (n=66, 61 %) et des douleurs abdominales (n=60, 56 %). Aucun cas d'ulcère ou de toxicité pulmonaire n'a été observé. Des augmentations de la bilirubinémie étaient observées chez les patients qui avaient des valeurs normales à l'inclusion (grade 1/2 : 30 patients (27%) ; grade 3/4 : 3 patients (3 %)) et chez des patients pour lesquels ces valeurs étaient déjà augmentées à l'inclusion (grade 1/2 : 18 patients (17%) ; grade 3/4 : 22 patients (20 %))

L'étude de Dancey²⁶, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par THERASPHERE chez 22 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable. La durée moyenne de suivi n'était pas précisée.

Le taux de réponse était de 1/20 patients pour les réponses complètes, 3/20 patients pour les réponses partielles, de 11/20 patients pour les maladies stables et de 4/20 patients pour les progressions de la maladie. Le délai médian de progression était de 44 semaines [12 ; 100]. La survie médiane était de 54 semaines [7 – 180]. Des effets indésirables sévères ont été observés chez 14 patients, avec 3 décès pouvant être imputables au traitement (hépatite, insuffisance hépatique, pneumonie).

L'étude de Carr, 2004²⁷, prospective non comparative monocentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la survie d'un traitement par THERASPHERE chez 65 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable. La durée médiane de suivie n'était pas précisée.

Les résultats en terme de survie médiane étaient de 649 jours [360-1012] pour les stades Okuda I (n=42) ; et de 302 jours [166-621] pour les stades Okuda II (n=23).

Quarante-deux décès ont été observés, dont 21 suite à une insuffisance hépatique (1 imputable et 2 jugés probablement liés au traitement par THERASPHERE) et 6 suite à une progression du carcinome hépatocellulaire (1 potentiellement lié au traitement par THERASPHERE).

Les études fournies sont de faible niveau de preuve :

- l'étude comparative prospective a de nombreuses limites et biais méthodologiques : faible effectif (28 patients), monocentrique, non randomisée, cohortes non appariées, sans information sur la constitution des cohortes et les données manquantes.

- les études comparatives rétrospectives ont de nombreuses limites et biais méthodologiques : faible effectif (99, 43 et 14 patients traités par THERASPHERE), monocentriques, évaluant plusieurs critères de jugement non prévus au protocole, non randomisées, sans information sur la constitution des cohortes non appariées et les données manquantes, avec des groupes de patients hétérogènes et non comparables à l'inclusion.

- les études non comparatives sont exploratoires, de faible effectif et monocentriques.

Les nombreuses limites et biais méthodologiques rendent l'interprétation des résultats difficile. Les centres n'étant pas tous précisés, il est très probable que les mêmes patients aient été pris en compte dans plusieurs études.

Au total, l'analyse des études fournies dans le dossier ne permet pas à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé d'évaluer le rapport effet thérapeutique/effets indésirables, ainsi que les risques liés à l'utilisation de THERASPHERE dans les indications revendiquées.

²⁵ Hilgard P, Hamami M, El Fouly A, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long term survival. *Hepatology*. 2010; 52: 1528-30.

²⁶ Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2000. 41: 1673-81.

²⁷ Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (TheraSphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver. Transpl.* 2004; 10: S107-S110.

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 statut du carcinome hépatocellulaire.

Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation (indiquée pour une tumeur strictement localisée au foie et en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou, en cas de tumeurs multiples, s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose du système porte), 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 est «traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (c'est-à-dire 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 éventuellement B7, asymptomatiques et en bon état général (stade OMS 0)». Il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé. Le sorafénib (Nexavar®) constitue une modalité de prise en charge des carcinomes hépatocellulaires avancés en première ligne de traitement chez des patients de bon pronostic, en stade Child Pugh A et non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements.

De nombreuses méthodes sont en évaluation : radiothérapies focalisées à haute dose, chimioembolisation artérielle hypersélective, radioembolisation (notamment injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90), nouvelles modalités de destruction percutanée. Elles ont été évaluées seulement dans des essais de phase II [...] ».²⁸

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

2. Intérêt de santé publique attendu

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 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).

Un patient présentant une cirrhose a un risque de 1 à 5 % chaque année de développer un cancer. Ainsi au bout de 5 ans, un patient cirrhotique a un risque cumulé de cancer de 5 à 25 %. Actuellement, le taux de survie à 5 ans est proche de 10 % tous stades confondus et peut atteindre 25 % à un stade localisé.²⁹

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Avec une estimation de près de 7 500 nouveaux cas par an, le cancer primitif du foie survient le plus souvent chez l'homme (80 % des cas) entre 50 et 60 ans. Les données les plus récentes

²⁸ Thesaurus National de Cancérologie Digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 23 septembre 2010. <http://www.snfge.asso.fr>

²⁹ Guide Affection de Longue Durée (ALD) 30 - Cancer primitif du foie. HAS / INCa. Novembre 2010.

suggèrent un ralentissement, voire une stabilisation de l'incidence de ce cancer après une vingtaine d'années de forte augmentation (+ 3,8 % d'évolution annuelle entre 1980 et 2005 *versus* + 1,9 % entre 2000 et 2005). Cette augmentation était probablement liée à une part grandissante des cirrhoses d'origine virale (VHC en particulier). Environ 30 % des patients sont éligibles à un traitement à visée curative ; 30 à 40 % des patients non candidats à un traitement curatif pourront néanmoins recevoir un traitement antitumoral par chimioembolisation artérielle intrahépatique ou chimiothérapie per os (thérapie ciblée) ; enfin, 30 à 40 % des patients recevront un traitement exclusivement symptomatique.²⁹

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. Cependant, les données cliniques disponibles concernant THERASPHERE ne permettent pas de déterminer son intérêt de santé publique spécifique.

En conclusion, compte tenu de la qualité limitée des données pour la démonstration de l'efficacité et le positionnement de THERASPHERE dans la stratégie thérapeutique, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de THERASPHERE est 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 sont nécessaires pour assurer la démonstration de l'efficacité de ce dispositif médical.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer. 2010; 116: 1305-14.																																																												
Type de l'étude	Ouverte rétrospective comparative de deux cohortes non appariées (comparateur historique) et monocentrique																																																												
Date et durée de l'étude	De 1992 à 2000 pour le groupe chimioembolisation transartérielle (TACE) et de 2000 à 2005 pour le groupe THERASPHERE																																																												
Objectif de l'étude	Comparer la survie d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable entre le traitement par THERASPHERE et le traitement par TACE à base de cisplatine.																																																												
METHODE																																																													
Critères de sélection des cohortes	Patients ayant un CHC confirmé par biopsie, non candidats pour une résection chirurgicale, une ablation par radiofréquence ou une transplantation hépatique et qui avait reçu un traitement conventionnel par TACE à base de cisplatine ou THERASPHERE.																																																												
Cadre et lieu de l'étude	1 centre (non précisé)																																																												
Produits étudiés	THERASPHERE : de 135 à 150Gy Chimioembolisation transartérielle à base de cisplatine avec Embosphere ou Gelfoam																																																												
Critères de jugement	Plusieurs critères de jugement : Survie globale : période entre la date du premier traitement et le décès du patient. Réponse tumorale : mesure radiologique après 3 cycles de chimiothérapie ou après 6 mois de traitement, selon les critères World Health Organization : réponse complète (réduction de 100% de la taille de la tumeur), réponse partielle (réduction $\geq 50\%$), maladie stable (réduction $< 50\%$ ou augmentation $< 25\%$), progression (augmentation $\geq 25\%$).																																																												
Taille de l'échantillon	Non précisé. Méthode de constitution des cohortes non renseignée.																																																												
Méthode de randomisation	Non applicable																																																												
Méthode d'analyse des résultats	Les courbes de survie ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les différences entre les médianes et les intervalles de confiance à 95 % des taux de survie ont été comparées par le test de log-rank. Les Hazard ratio ont été calculés via le modèle de régression de Cox. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel statistique SAS 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, Etats-Unis).																																																												
RESULTATS																																																													
Nombre de sujets analysés	-Groupe TACE : 691 patients -Groupe THERASPHERE : 99 patients 142 patients n'ont pas bénéficié de traitement à cause d'une insuffisance hépatique ou de la présence de métastases																																																												
Durée du suivi	Non précisée																																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans le groupe THERASPHERE et dans le groupe TACE sont présentées dans le tableau ci-dessous. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Variables</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">TACE n (%)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">THERASPHERE n (%)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hommes</td><td>518 (75)</td><td>70 (70)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Femmes</td><td>173 (25)</td><td>29 (30)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Alcool</td><td>217 (31)</td><td>37 (37)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Tabac</td><td>101 (15)</td><td>19 (19)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>VHB uniquement</td><td>97 (14)</td><td>9 (9)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>VHC uniquement</td><td>132 (19)</td><td>30 (30)</td><td>0,057</td></tr> <tr><td>Cirrhose</td><td>462 (66)</td><td>80 (80)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Nb de tumeurs ≥ 5</td><td>257 (37)</td><td>26 (26)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Atteinte bilobaire</td><td>354 (51)</td><td>43 (43)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Thrombose portale</td><td>295 (42)</td><td>28 (28)</td><td>0,08</td></tr> <tr><td>AFP(α foeto-protéine) ≥ 25 ng/ml</td><td>465 (67)</td><td>58 (58)</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Bilirubine $\geq 1,5$ mg/dl</td><td>173 (25)</td><td>13 (13)</td><td>0,044</td></tr> <tr><td>Albumine $< 3,5$ g/dl</td><td>449 (65)</td><td>66 (66)</td><td>NS</td></tr> <tr style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;"><td>Total</td><td>691 (100)</td><td>99 (100)</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Variables	TACE n (%)	THERASPHERE n (%)	P	Hommes	518 (75)	70 (70)	NS	Femmes	173 (25)	29 (30)	NS	Alcool	217 (31)	37 (37)	NS	Tabac	101 (15)	19 (19)	NS	VHB uniquement	97 (14)	9 (9)	NS	VHC uniquement	132 (19)	30 (30)	0,057	Cirrhose	462 (66)	80 (80)	NS	Nb de tumeurs ≥ 5	257 (37)	26 (26)	NS	Atteinte bilobaire	354 (51)	43 (43)	NS	Thrombose portale	295 (42)	28 (28)	0,08	AFP(α foeto-protéine) ≥ 25 ng/ml	465 (67)	58 (58)	NS	Bilirubine $\geq 1,5$ mg/dl	173 (25)	13 (13)	0,044	Albumine $< 3,5$ g/dl	449 (65)	66 (66)	NS	Total	691 (100)	99 (100)	
Variables	TACE n (%)	THERASPHERE n (%)	P																																																										
Hommes	518 (75)	70 (70)	NS																																																										
Femmes	173 (25)	29 (30)	NS																																																										
Alcool	217 (31)	37 (37)	NS																																																										
Tabac	101 (15)	19 (19)	NS																																																										
VHB uniquement	97 (14)	9 (9)	NS																																																										
VHC uniquement	132 (19)	30 (30)	0,057																																																										
Cirrhose	462 (66)	80 (80)	NS																																																										
Nb de tumeurs ≥ 5	257 (37)	26 (26)	NS																																																										
Atteinte bilobaire	354 (51)	43 (43)	NS																																																										
Thrombose portale	295 (42)	28 (28)	0,08																																																										
AFP(α foeto-protéine) ≥ 25 ng/ml	465 (67)	58 (58)	NS																																																										
Bilirubine $\geq 1,5$ mg/dl	173 (25)	13 (13)	0,044																																																										
Albumine $< 3,5$ g/dl	449 (65)	66 (66)	NS																																																										
Total	691 (100)	99 (100)																																																											
Résultats inhérents aux critères de jugement	- Survie :																																																												

	TACE		THERASPHERE		P
	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %	
Survie (mois)	8,5	[8-10]	11,5	[8-16]	<0,05
Survie après correction selon le modèle « Three-tier »					NS

Les résultats issus du modèle « Three-tier », prenant en compte les variabilités issues des caractéristiques des patients, ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les groupes (résultats non précisés).

Des analyses en sous-groupe, non prévues au protocole, ont montré des différences entre les groupes selon le sexe, la présence d'une cirrhose, la taille de la tumeur, l'absence de thrombose portale et l'albuminémie. Les patients n'ayant pas bénéficié de traitement avaient une survie médiane de 2 mois.

- Taux de réponse (critères World Health Organization)

	TACE (n,%)	THERASPHERE (n,%)
Réponse complète	37 (5)	3 (3)
Réponse partielle	380 (55)	38 (38)
Maladie stable	199 (29)	35 (35)
Progression de la maladie	75 (11)	23 (23)
Total	691 (100)	99 (100)

Absence d'analyse statistique sur les taux de réponse.

Référence	Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (THERASPHERE). Psycho-Oncology. 2004; 13: 73–9.			
Type de l'étude	Ouverte prospective comparative non randomisée de deux cohortes non appariées et monocentrique			
Date et durée de l'étude	Non précisé			
Objectif de l'étude	Comparer la qualité de vie et la survie chez des patients ayant reçu une perfusion intra-artérielle hépatique (IAH) de cisplatine versus THERASPHERE			
METHODE				
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Patients ayant un carcinome hépatocellulaire confirmé par biopsie, âgés de plus de 18 ans Critères de non inclusion : Pensées suicidaires, psychose, état de santé trop faible pour remplir le questionnaire			
Cadre et lieu de l'étude	Liver Cancer Center de l'Université de Pittsburgh - USA			
Produits étudiés	THERASPHERE Perfusion intra-artérielle hépatique de cisplatine (125 mg/m ² toutes les 6 semaines)			
Critères de jugement	Qualité de vie, à l'aide du questionnaire HRQL (overall health-related quality of life) Evaluation à l'inclusion, tous les 3 mois jusqu'à 6 mois puis à 1 an Survie			
Taille de l'échantillon	Non précisé. Méthode de constitution des cohortes non renseignée.			
Méthode de randomisation	Non applicable			
Méthode d'analyse des résultats	Questionnaires de qualité de vie : ANOVA Survie : méthode de Kaplan Meier			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	-Groupe THERASPHERE : 14 -Groupe Cisplatine : 14			
Durée du suivi	Non précisée			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans le groupe THERASPHERE et dans le groupe Cisplatine sont notées dans le tableau ci-dessous. La population étudiée est comprise dans l'étude de Carr et al.			
		THERASPHERE (n = 14)	Cisplatine (n = 14)	Total (n = 28)
	Age moyen (année)	56 [18-80]	62 [38-83]	59 [18-83]
	Stade de la maladie			
	I-II	2	4	6
	III-IV	12	10	22
	Etiologie			
	HBV	6	4	2
	HCV	6	4	2
	Alcool	4	3	1
	Non connue	12	3	9
	Leucocytes	4,9 [0-13,3]	6,7 [3,6-33]	5,7 [0-33]
	Plaquettes	69 [4,9-363]	70 [12-197]	70 [4,9-363]
	Bilirubine	1,6 [0,1-3,0]	1,2 [0,2-4,1]	1,6 [0,10-4,1]
	Albumine	4,1 [3,7-1174]	113 [4-568]	58,6 [3,7-1174]
	GGT	92,5 [0,1-267]	112 [46-391]	109 [0,11-391]
	ASAT	197 [79-199]	24 [15-150]	138 [24-199]
	Temps de prothrombine	13,5 [13,1-14]	12,1 [2-12,10]	12,6 [12-14]
	AFP	129 [4-69 474]	12 [0,88-170]	18 [0,88-69 474]
	GGT : gamma-glutamyl transpeptidase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; AFP: alpha-fœtoprotéine. Pas de différence significative entre les groupes à l'inclusion			

	<u>Qualité de vie (HRQL)</u>												
	BEP		BESF		BEA		BEF		CHC		HRQL		
	M	ET	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E	
Résultats inhérents aux critères de jugement	Entrée (n = 28)												
	Cisplatine (n = 13)	22,6	(3,7)	24,0	(2,0)	17,2	(3,3)	18,8	(8,9)	53,8	(8,0)	88,3	(6,8)
	TheraSph. (n=15)	22,4	(4,8)	20,7	(9,3)	16,4	(4,6)	14,6	(6,7)	49,6	(4,3)	77,2	(17,4)
	A 3 mois (n = 28)												
	Cisplatine (n =13)	19,0	(3,3)*	21,7	(3,5)**	15,4	(4,4)	14,6	(3,7)*	47,6	(6,3)	76,0	(6,2)
	TheraSph. (n=15)	20,0	(5,5)	22,3	(2,4)	15,4	(6,0)	17,0	(5,3)	45,8	(11,1)	74,5	(18,6)
	A 6 mois (n =14)												
	Cisplatine (n =5)	9,8	(3,6)	22,0	(3,6)	8,8	(3,7)	13,0	(4,7)	49,6	(5,1)	52,0	(17,1)
	TheraSph. (n =9)	12,6	(6,2)	18,2	(9,1)	7,6	(3,5)	13,5	(7,3)	47,9	(10,5)	47,3	(23,8)
	*p <0,05 ; **p <0,01												
Abréviations : M= moyenne ; ET= écart type ; BEP = bien-être physique ; BESF = bien-être social et familial ; BEA = bien-être affectif ; BEF = bien-être fonctionnel ; CHC = symptômes liés au CHC ou au traitement ; HRQL : qualité de vie globale													
A 3 mois, différence significative sur le score HRQL entre les 2 groupes (F(1,26)=6,95 ; p<0,001). Pas de différence à 6 mois.													
<u>Survie</u> : pas de différence sur les courbes de survie entre les groupes.													

Référence	Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant. 2009; 9: 1–9.
Type de l'étude	Ouverte rétrospective comparative de deux cohortes non appariées et monocentrique
Date et durée de l'étude	De 2000 à 2008
Objectif de l'étude	Comparer le taux de régression chez des patients stade T3 à T2 selon des critères radiographiques uniquement chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable (sans thrombose veineuse portale ou métastases extrahépatiques) traités par THERASPHERE versus une chimioembolisation transartérielle (TACE)
METHODE	
Critères de sélection	Patients ayant un CHC non résécable (sans thrombose veineuse portale ou métastases extrahépatiques)
Cadre et lieu de l'étude	1 centre (Northwestern University - Chicago)
Produits étudiés	THERASPHERE Chimioembolisation transartérielle (TACE): mitomycine 30 mg, adriamycine 30 mg, cisplatine 30 mg + lipiodol
Critère de jugement principal	- Taux de régression tumorale par imagerie radiologique : Une régression du stade autorisant une ablation par radiofréquence (RFA) a été définie comme une diminution à ≤ 3 cm de la dimension maximale de la tumeur. Mesure après 1 mois puis tous les 3 mois
Critères de jugement secondaires	- Réponse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> - Selon les critères World Health Organization (WHO) : réponse complète (réduction de 100% de la taille de la tumeur par rapport à la valeur initiale), réponse partielle (réduction $\geq 50\%$), maladie stable (réduction $< 50\%$ ou augmentation $< 25\%$), progression (augmentation $\geq 25\%$). - Selon les critères European Association for the Study of the Liver (EASL) : nécrose/avascularité de 50 % dans les lésions cibles par rapport à la situation initiale. - Délai de progression (TTP) évalué par : <ul style="list-style-type: none"> - Critères WHO : augmentation d'au moins 25 % du diamètre transversal de la lésion cible par rapport à la réponse maximale - Critères United Network for Organ Sharing (UNOS) : progression du stade à un stade plus élevé - Critères EASL : une progression a été enregistrée si un nouveau rehaussement d'une lésion précédemment traitée avait été identifié et nécessitait un traitement locorégional supplémentaire. Une progression globale a été définie comme une progression selon les critères WHO, EASL, UNOS. - Durée médiane de survie et survie sans événements - Toxicité
Taille de l'échantillon	Non précisé. Méthode de constitution des cohortes non renseignée.
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison des analyses de survie par le test de Fisher. Les variables indépendantes ont été calculées au moyen du test U de Mann-Whitney et les variables dépendantes par le test de Wilcoxon. Le délai de réponse, le délai de progression et la survie médiane ont été calculés par la méthode de Kaplan-Meier et comparés par le test log-rank. La durée médiane de suivi a été déterminée au moyen de l'estimateur Kaplan-Meier.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	-Groupe TACE : 43 patients -Groupe THERASPHERE : 43 patients 8 patients du groupe TACE exclus de l'analyse radiologique mais pris en compte pour l'analyse de survie et de toxicité (transplantation n=2, décès n=3, perdus de vue n=3)
Durée du suivi	Durée médiane de suivi : 51,9 mois (groupe TACE), 34,1 mois (groupe THERASPHERE)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans le groupe THERASPHERE et dans le groupe TACE sont présentées dans le tableau ci-dessous.				
	Variabiles	TACE	THERASPHERE	P	
	Age (année)	65 [58,9-67,8]	68 [62,8 – 75]	NS	
	Sexe , n (%)	Hommes	36 (84)	38 (88)	NS
		Femmes	7 (16)	5 (12)	
	Etiologie , n (%)			NS	
	Alcool	10 (23)	9 (20)		
	VHB	6 (14)	2 (5)		
	VHC + Alcool	0 (0)	4(10)		
	VHC	16 (36)	14 (33)		
	Hypertension portale , n(%)			NS	
	présence	33 (77)	32 (74)		
	absence	10 (23)	11 (26)		
	Bilirubine ≥ 2 mg/dl , n(%)	oui	6 (14)	NS	
	non	33 (77)	37 (86)		
	Child-Pugh , n(%)	A	24 (56)	NS	
	B	22 (53)	19 (44)		
	C	18 (42)	0 (0)		
	BCLC* , n(%)	A	0 (0)	NS	
	B	2 (5)	0 (0)		
C	37 (85)	34 (79)			
D	4 (10)	9 (21)			
Total	2 (5)	0 (0)			
	43 (100)	43 (100)			
BCLC* : Barcelona Clinic Liver Cancer classification					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- <u>Taux de régression</u> (critères United Network for Organ Sharing (UNOS) tumor-node-metastasis (TNM))				
		TACE (n,%)	THERASPHERE (n,%)	P	
	Régression T3 à T2	11 (31)	25 (58)	0,023	
	Dimension moyenne maximale de la tumeur (cm)	5,7 [3,2-17,6]	5,6 [3,2-14]	NS	
	Temps moyen médian de régression (mois)	Non atteint (4,3 ; -)	3,1 (1,8-8,7)	0,027	
Total	35 (100)	43 (100)			
Groupe TACE : 11 patients transplantés (26%) avec 1 résection groupe THERASPHERE : 9 patients transplantés (21%) avec 1 résection					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- <u>Taux de réponse</u> (critères World Health Organization)				
		TACE (n,%)	THERASPHERE (n,%)	P	
	Critères WHO				
	Réponse complète	0 (0)	0 (0)	NS	
	Réponse partielle	13 (37)	26 (61)		
	Maladie stable	17 (49)	16 (37)		
	Progression de la maladie	5 (14)	1 (2)		
	Critères EASL				
	Réponse complète	6 (17)	20 (47)	NS	
	Réponse partielle	19 (54)	17 (39)		
	Maladie stable	9 (26)	6 (14)		
	Progression de la maladie	1 (3)	0 (0)		
	Total	35 (100)	43 (100)		
	- <u>Délai de progression</u> (TTP)				
		TACE (n,%)	THERASPHERE (n,%)	P	
Critères WHO					
Taux de progression à 1 an (%)	9 (26)	4 (9)	NS		
Temps médian [IC95%] (mois)	25	11	0,008		
Critères EASL	19,6 [12,4 ; -]	48,6 [30,8 ; -]			
Taux de progression à 1 an (%)	7 (20)	3 (7)	NS		
Temps médian [IC95%] (mois)	40	8	0,01		
Critères UNOS	19,6 [11,6 ; -]	- [25,9 ; -]			
Taux de progression à 1 an (%)	11 (31)	10 (23)	NS		
Temps médian [IC95%] (mois)	28	19	0,096		
Progression globale	18,2 [17,3 ;19,6]	33,3 [15,3 ; -]			
Taux de progression à 1 an (%)	11 (31)	7 (16)	NS		
Temps médian [IC95%] (mois)	32	15	0,005		
Total	12,8 [7,9 ;19,6]	33,3 [17,8-33,8]			
	35 (100)	43 (100)			

	- <u>Durée médiane de suivie, survie globale et survie sans évènements</u>			
		TACE (mois)	THERASPHERE (mois)	P
	Durée médiane de suivi	51,9 [32,2 ;65,2]	34,1 [15,7 ;39,8]	0,008
	Survie médiane sans censure lors d'un traitement radical (transplantation/résection)	19,2 [14,7 ;26,5]	41,6 [29,6 ;-]	0,008
	Survie médiane avec censure lors d'un traitement radical	18,7 [13 ; 23,6]	35,7 [17,3 ; 41,6]	NS
	Survie sans évènements	7,1 [6-10,6]	17,7 [10,8-33,3]	0,0017
	Total	43	43	
Toxicité	<p>Toxicités affectant la bilirubinémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de grade 1/2 : 26 (60 %) patients dans le groupe TACE et 26 (60 %) du groupe THERASPHERE. - de grade 3/4 : 11 (26 %) patients dans le groupe TACE et 3 (7 %) du groupe THERASPHERE. <p>Effets indésirables le plus souvent observés après l'intervention : syndrome post-embolisation (nausées, asthénie et fièvre de bas grade) chez 60 % des patients traités par TACE ; asthénie et symptômes grippaux transitoires et non spécifiques pendant 7 à 10 jours chez 60 % dans le groupe THERASPHERE.</p>			

Référence	Goin JE, Dancey JE, Roberts CA, Sickles CJ, Leung DA, Soulen MC. Comparison of post-embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: trans-catheter arterial chemo-embolization versus yttrium 90 glass microspheres. World J Nuclear Med. 2004; 3: 49-56.																																																							
Type de l'étude	Analyse rétrospective comparative des résultats d'une étude (TACE) versus 4 études (THERASPHERE)																																																							
Date et durée de l'étude	Etude TACE : 1991-1999 Etudes THERASPHERE : 1986-1996																																																							
Objectif de l'étude	Comparer l'incidence du syndrome post-embolisation (SPE) chez les patients traités par Chimioembolisation transartérielle (TACE) versus THERASPHERE dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable																																																							
METHODE																																																								
Critères de sélection	CHC non résecable																																																							
Cadre et lieu de l'étude	THERASPHERE : Hôpital General de Toronto (majorité des patients) TACE : Hôpital universitaire de Pennsylvanie																																																							
Produits étudiés	THERASPHERE : entre 50 et 150 Gy Chimioembolisation transartérielle (TACE) : mitomycine C 10 mg, doxorubicine 50 mg, cisplatine 100 mg + ethiodol																																																							
Critère de jugement principal	Incidence des SPE (syndromes post-embolisation), selon le score de toxicité SWOG (Southwest Oncology Group) : survenue de nausées, vomissements, douleurs abdominales et fièvre en l'absence d'infection. Un patient a été considéré comme présentant un SPE si le score total de toxicité était ≥ 2 , parmi les 4 toxicités (nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre en l'absence d'infection). Le score total était égal à la somme des scores individuels pour chaque symptôme. Les données sur la toxicité ont été enregistrées au cours des sept jours suivant le premier jour du traitement.																																																							
Critères de jugement secondaires	Survie : de la date du traitement par TACE ou THERASPHERE à celle du décès																																																							
Taille de l'échantillon	Non précisé. Méthode de constitution des cohortes non renseignée.																																																							
Méthode de randomisation	Non applicable																																																							
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison des données de toxicités : two-sided test, IC 95%. Comparaison des données de survies au moyen de la méthode de Kaplan-Meier.																																																							
RESULTATS																																																								
Nombre de sujets analysés	-Groupe TACE : 38 patients traités, 29 patients analysés. 9 patients exclus de l'analyse pour données incomplètes sur la toxicité. -Groupe THERASPHERE : 34 patients traités et analysés.																																																							
Durée du suivi	Non précisée																																																							
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau ci-dessous :																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>TACE</th> <th>THERASPHERE</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, année</td> <td>68 (26-80)</td> <td>56,3 (29-74)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Sexe, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> Hommes</td> <td>18/29 (62)</td> <td>26/34 (77)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Femmes</td> <td>11/29 (38)</td> <td>8/34 (24)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Etiologie, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td> Asiatique</td> <td>4/29 (14)</td> <td>17/34 (50)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Caucasien</td> <td>24/29 (83)</td> <td>13/34 (38)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Noir</td> <td>1/29 (3)</td> <td>2/34 (6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Hispanique</td> <td>0 (0)</td> <td>1/34 (3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Autre</td> <td>0 (0)</td> <td>1/34 (3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stade OKUDA, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td> I</td> <td>13/28 (46)</td> <td>9/20 (45)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> II</td> <td>15/28 (54)</td> <td>11/20 (55)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Variables	TACE	THERASPHERE	P	Age, année	68 (26-80)	56,3 (29-74)	NS	Sexe, n (%)			NS	Hommes	18/29 (62)	26/34 (77)		Femmes	11/29 (38)	8/34 (24)		Etiologie, n (%)			0,002	Asiatique	4/29 (14)	17/34 (50)		Caucasien	24/29 (83)	13/34 (38)		Noir	1/29 (3)	2/34 (6)		Hispanique	0 (0)	1/34 (3)		Autre	0 (0)	1/34 (3)		Stade OKUDA, n (%)			NS	I	13/28 (46)	9/20 (45)		II	15/28 (54)	11/20 (55)
Variables	TACE	THERASPHERE	P																																																					
Age, année	68 (26-80)	56,3 (29-74)	NS																																																					
Sexe, n (%)			NS																																																					
Hommes	18/29 (62)	26/34 (77)																																																						
Femmes	11/29 (38)	8/34 (24)																																																						
Etiologie, n (%)			0,002																																																					
Asiatique	4/29 (14)	17/34 (50)																																																						
Caucasien	24/29 (83)	13/34 (38)																																																						
Noir	1/29 (3)	2/34 (6)																																																						
Hispanique	0 (0)	1/34 (3)																																																						
Autre	0 (0)	1/34 (3)																																																						
Stade OKUDA, n (%)			NS																																																					
I	13/28 (46)	9/20 (45)																																																						
II	15/28 (54)	11/20 (55)																																																						
	Les patients ne sont pas comparables.																																																							
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Incidence des SPE : Groupe TACE : 51 % de nausées, 41 % de vomissements, 45 % fièvre en l'absence d'infection et 55 % de douleurs abdominales. Groupe THERASPHERE : 21 % de nausées, 3 % de vomissements, 6 % fièvre en l'absence d'infection et 12 % de douleurs abdominales.																																																							

Toxicité	THERASPHERE (n = 34)				TACE (n = 29)			
	Grade SWOG				Grade SWOG			
	0 N (%)	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)	0 N (%)	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)
Nausées	27 (79)	6 (18)	1 (3)	0 (0)	14 (48)	14 (48)	1 (3)	0 (0)
Vomissements	33 (97)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	17 (59)	11 (38)	1 (3)	0 (0)
Fièvre en l'absence d'infection	32 (94)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	16 (55)	5 (17)	8 (28)	0 (0)
Douleurs abdominales	30 (88)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	13 (45)	2 (7)	3 (10)	11 (38)
Score SPE		6/34 (18%)				20/29 (69%)		

0 = absence de toxicité
Ratio SPE (TACE/THERASPHERE) : 69/18=3,8 [1,6-16,3], p=0,003

Survie médiane :			
	Nombre de patients	Médiane (jours)	IC à 95 % (jours)
Total			
THERASPHERE	20	378	209-719
TACE	29	343	217-511
Stade Okuda I			
THERASPHERE	9/20	778	316-1258
TACE	13/28	343	217-576
Stade Okuda II			
THERASPHERE	11/20	331	144-515
TACE	15/28	357	93-511

Pas de différence significative entre les groupes THERASPHERE et TACE