

Radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90 dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Sylvine Carrondo Cottin, Ph.D.; Sylvain L'Espérance Ph.D, Alice Nourissat, M.D., Ph.D.; Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

Mise en garde : Le présent document est un produit d'évaluation rapide rédigé en réponse à une demande du Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI) du CHU de Québec-Université Laval. Les constats qui s'en dégagent sont basés sur une recension de la documentation scientifique, qui en raison de la méthodologie appliquée, pourrait ne pas représenter l'ensemble des connaissances actuellement disponibles sur le sujet. Le rapport a été déposé pour information au CIPI lors de la réunion du 7 septembre 2022, au Comité d'amélioration de la pertinence clinique lors de la réunion du 20 septembre 2022 et au Conseil scientifique de l'UETMIS lors de la réunion du 27 septembre 2022.

1. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui prend naissance au niveau des hépatocytes, est le cancer du foie le plus fréquent. Chaque année, ce sont près de 3 500 Canadiens qui reçoivent un diagnostic de cancer du foie dont la moitié en mourront [1]. Au Canada, la survie à 5 ans pour le cancer du foie est de 19 % [2]. Ce taux de survie varie en fonction du stade de la maladie et du traitement reçu. Si les patients atteints d'un cancer de stade très précoce ont une survie médiane à 5 ans de 80 à 90 %, les patients avec un CHC avancé ont un mauvais pronostic, avec une espérance de vie médiane de moins de 12 mois. La grande majorité des patients (≈ 70 %) sont diagnostiqués à des stades intermédiaire ou avancé non opérables, les rendant non admissibles à tout traitement curatif. Plusieurs facteurs prédisposent au CHC notamment la cirrhose de toute étiologie, la consommation chronique d'alcool, la stéatose hépatique non alcoolique et les hépatites virales [3].

Les traitements du CHC dépendent du stade de la maladie, de la fonction hépatique et du statut fonctionnel du patient. La plupart des cliniciens se basent sur le système de classification de la Clinique du cancer du foie de Barcelone (*Barcelona Clinic Liver Cancer*, BCLC) [4] et le score pronostique de la cirrhose de Child-Pugh [5] afin de prendre les décisions relatives au traitement. Le BCLC définit cinq stades selon le nombre et la taille des tumeurs, soit le stade très précoce (BCLC 0), précoce (BCLC A), intermédiaire (BCLC B), avancé (BCLC C) et terminal (BCLC D) [4]. Le score de Child-Pugh repose sur cinq composantes de la fonction hépatique, soit les niveaux sériques d'albumine et de bilirubine totale, le temps de coagulation, la présence d'ascite (liquide dans la cavité péritonéale) ainsi que la présence d'une encéphalopathie [5]. Sont ainsi définies la classe A pour laquelle le foie fonctionne normalement, la classe B lorsque le foie présente des dommages légers à modérés et la classe C lorsque les lésions hépatiques sont graves. Des patients BCLC A à C peuvent avoir une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) ou un dysfonctionnement hépatique léger à modéré (Child-Pugh B) [5]. Généralement, la résection chirurgicale, la thermoablation par radiofréquence ou la transplantation sont recommandées pour les stades précoces (BCLC 0-A). Les thérapies transartérielles conventionnelles utilisant la doxorubicine ou le cisplatine, telles que la chimioembolisation transartérielle (TACE), la chimioembolisation par microbilles à élution médicamenteuse (DEB-TACE) ou l'embolisation transartérielle, ainsi que la radiothérapie sont utilisées pour le traitement des tumeurs de stade intermédiaire (BCLC B). Les traitements systémiques tels que la chimiothérapie (sorafénib, lenvatinib, cabozantinib ou régorafenib) ou l'immunothérapie (atézolizumab, bévacizumab) sont utilisés généralement pour les carcinomes avancés (BCLC C) [6]. Enfin, les patients atteints d'un cancer de stade BCLC D sont orientés en soins palliatifs. Le sorafénib, un inhibiteur de multiples

enzymes à activité tyrosine kinase impliquées dans l'angiogenèse, demeure le traitement de référence pour les CHC de stade avancé avec une amélioration de la survie globale de 8 à 11 mois comparativement au placebo [7]. Il s'agit d'une chimiothérapie administrée par voie orale de manière biquotidienne qui s'accompagne de nombreux effets indésirables amenant un défi d'observance de la part des patients.

La radioembolisation transartérielle

La radioembolisation transartérielle (*transarterial radioembolization*, TARE) ou radiothérapie interne sélective (*selective internal radiotherapy*, SIRT) est une modalité de curiethérapie ou brachythérapie qui consiste en l'injection de billes radioactives biocompatibles (mais non biodégradables) via l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter (voir Figure 1). Ces billes se fixent de manière permanente dans les tissus et délivrent une forte dose de radiations au niveau de la tumeur tout en bloquant son apport sanguin, assurant ainsi simultanément une embolisation et une radiothérapie interne. Dans le cadre du CHC, le marqueur utilisé est l'yttrium 90 (^{90}Y), un isotope radioactif de l'yttrium dont la demi-vie est de 2,7 jours (64,1 heures). À la suite de son administration, 94 % de la radiation est délivrée dans les 11 jours. Il s'agit d'un émetteur β^- quasiment pur produit par la désintégration du strontium 90 (^{90}Sr). La pénétration maximale dans les tissus est de 11 mm avec une moyenne de 2,5 mm. Compte tenu de leur faible densité, les microsphères circulent avec le flux sanguin et s'accumulent essentiellement dans les microvaisseaux entourant la tumeur. Elles émettent un rayonnement ionisant de forte intensité directement au niveau des cellules tumorales et procurent ainsi un effet toxique maximal pour la tumeur et minimal pour le parenchyme hépatique sain alentour. Considérant la faible pénétration de ^{90}Y et sa courte demi-vie, aucune mesure de radioprotection particulière n'est requise pour la protection du patient. Les microsphères implantées ne sont ni métabolisées ni excrétées et restent donc en place de façon permanente.

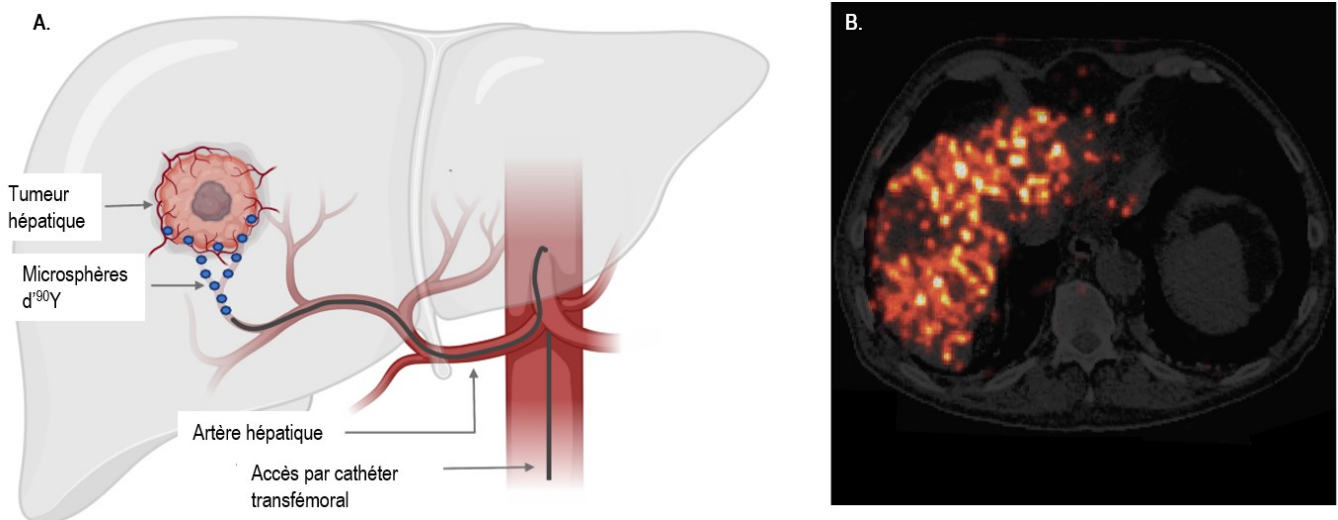


Figure 1. (A) Principe de la radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90 (*adaptée de Vinal et al., 2022 [8]*). (B) Répartition des microsphères radioactives sur un cliché de tomographie par émission de positrons (TEP) (*tirée de <https://angiofellow.com/radioembolization-of-liver-tumors/>, consulté le 21 juillet 2022*).

Deux types de sphères sont disponibles sur le marché canadien soit SIR-Spheres® (Sirtex Medical Inc.) et TheraSphere™ (Boston Scientific Corporation). Les caractéristiques de ces deux dispositifs sont présentées au tableau 1. Les microbilles SIR-Spheres® ont été homologuées par Santé Canada en 2016 en tant que dispositif médical de classe 3. Il s'agit de microbilles de résine marquées à ^{90}Y dont la formulation est de 3 GBq par flacon. Chaque flacon contient de 40 à 80 millions de microsphères. Le nombre moyen de particules injectées est de 30 à 60 millions. Selon l'approbation de la *Food and Drug Administration* aux États-Unis, le fabricant recommande le produit pour le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal avec chimiothérapie intra-artérielle

adjuvante de floxuridine. Les microbilles TheraSphere™ ont été homologuées par Santé Canada en 2005 en tant que dispositif médical de classe 3. Il s'agit de microbilles de verre chargées en ⁹⁰Y formulées en 6 doses : 3 GBq, 5 GBq, 7 GBq, 10 GBq, 15 GBq, ou 20 GBq. Un seul traitement comprend 1,2 à 8 millions de microsphères. Le fournisseur recommande l'usage du produit pour les tumeurs uniques localisées (1 à 8 cm de diamètre) chez des patients avec CHC non opérable, cirrhose de grade A selon Child-Pugh, une fonction hépatique préservée, l'absence d'envahissement macrovasculaire et un bon état fonctionnel.

Tableau 1. Caractéristiques des microsphères d'⁹⁰Y utilisées pour la TARE à l'⁹⁰Y pour le traitement du CHC

	SIR-Spheres®	TheraSphere™
Fabricant	Sirtex Medical Inc. (Australie)	Boston Scientific Corporation (États-Unis)
Approbation par Santé Canada	2016	2005
Matériaux	Résine	Verre
Fixation de l'isotope ⁹⁰ Y	Fixé sur la surface des microbilles	Incorporé dans la matrice de verre
Diamètre moyen des billes (µm)	32,5 (20 à 60)	25
Activité moyenne par bille (Bq)	50	2500
Formulation (GBq)	3	3, 5, 7, 10, 15, 20
Solution de suspension	Eau (5 mL)	Eau sans pyrogènes (0,6 mL)
Dose recommandée (Gy)	80 à 150	80 à 150
Nombre moyen de billes injectées (millions)	30 à 60	1,2 à 8
Indication du fabricant	Métastases hépatiques de cancer colorectal	CHC non opérables avec tumeur unique localisée

µm : micromètres, Bq : becquerels, CHC : carcinome hépatocellulaire, GBq : gigabecquerels, Gy : gray, mL : millilitres, TARE à l'⁹⁰Y : radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90

Une fois l'évaluation clinique ayant confirmé l'admissibilité du patient au traitement (fonction hépatique préservée, absence d'hypertension importante de la veine porte) et préalablement à la procédure de TARE, les cliniciens procèdent à une artériographie avec injection intra-artérielle d'albumine humaine macroagrégée marquée au technétium 99m (^{99m}Tc) [9]. Cet examen permet de visualiser l'ensemble des vaisseaux irriguant le foie et la tumeur et ainsi d'identifier les vaisseaux à protéger de la TARE afin de les clamper préalablement (p. ex. : vaisseaux irriguant le tractus gastro-intestinal). S'en suit une scintigraphie de perfusion hépatique afin d'évaluer le risque d'exposition extrahépatique aux radiations, de mesurer les shunts hépatopulmonaires, de détecter d'éventuels shunts digestifs qui n'auraient pas été dépistés et embolisés de façon temporaire précédemment et de mesurer la quantité de radiation qui sera absorbée par la tumeur et donc de calculer la dose à administrer. Plusieurs mesures sont à mettre en place afin d'assurer la protection à la fois du personnel soignant et du patient et la prévention des effets indésirables. De nombreux guides ont été publiés à ce sujet, décrivant entre autres les examens pré- et post-radioembolisation à réaliser ainsi que les étapes de dosimétrie à effectuer [9, 10]. Selon les recommandations de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN), tout traitement à base de radioisotopes émetteurs de rayonnement alpha ou bêta tel que la TARE requiert certaines mesures de précautions de manière à limiter l'exposition. En effet, le produit radioactif doit être préparé par du personnel autorisé, dans des salles adéquates au sein du service de médecine nucléaire de l'établissement et doit être administré dans une salle d'angiographie par un radiologiste spécialisé. Les intervenants doivent respecter toutes les consignes applicables aux laboratoires de médecine nucléaire et porter un dosimètre, des gants et des vêtements de protection qui pourront être retirés en cas de contamination. À la suite de l'injection de la substance radioactive, les déchets produits doivent être déposés dans une poubelle de décroissance des isotopes de longue durée. Un calcul de décroissance et une vérification au contaminamètre doivent être effectués avant leur rejet sous forme de déchets non radioactifs.

Le contrôle de la contamination de la salle d'angiographie et la gestion des déchets radioactifs doivent être effectués avant la réutilisation de la salle.

Contexte au Québec

Sous l'égide de la Direction québécoise de cancérologie du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a publié en 2013 un rapport d'évaluation concernant les thérapies par embolisation transartérielle, incluant la TARE, pour le traitement du CHC [11]. Le groupe mentionnait que la TARE pouvait être la seule alternative thérapeutique possible dans les cas de thrombose portale, mais suggérait toutefois que cette dernière ne soit proposée qu'aux patients avec CHC non opérable dans le cadre d'études cliniques. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a publié en 2016 une note de synthèse sur les différentes méthodes d'embolisation pour le traitement des CHC en précisant que les études disponibles sur la TARE étaient de faible qualité et que la TARE semblait sécuritaire, mais que davantage d'études étaient nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement [12]. En 2020, la même unité publiait une note de synthèse visant à recenser la littérature disponible concernant l'utilisation de la TARE pour la prise en charge des patients avec un CHC non admissibles à la résection chirurgicale [13]. À noter que l'UETMIS du CHUM n'a pas émis de recommandations quant à l'utilisation clinique de la TARE à l'issue de ces deux notes de synthèse.

Au CHU de Québec-Université Laval (ci-après « CHU de Québec »), une réunion de mise à jour en vue d'établir un consensus multidisciplinaire concernant la prise en charge des patients avec un CHC s'est tenue le 11 avril 2022 en présence de 31 médecins de diverses spécialités (hémato-oncologie, chirurgie hépatobiliaire, médecine nucléaire, radio-intervention, gastro-entérologie). À l'issue de cette rencontre, il a été déterminé, sur la base d'une revue de la littérature présentée par l'un des membres et des discussions, que la radioembolisation pourrait être considérée dans le traitement de ce type de cancer dans les cas où les traitements usuels sont inefficaces ou contre-indiqués [14]. Cette approche pourrait également intervenir à plusieurs stades de la maladie tels que les stades précoces BCLC 0 et A et les stades intermédiaire à avancé BCLC B/C. De plus, la TARE pourrait s'appliquer à titre de pont en attente d'une transplantation hépatique ou de *downstaging* (réduction de la taille de la tumeur) en vue d'atteindre l'admissibilité à une résection ou une greffe hépatique. Plus rarement, elle pourrait être envisagée dans les cas de lobectomie en traitant la tumeur principale et en provoquant une hypertrophie de la section conservée du foie en vue d'une résection chirurgicale. Une demande a été formulée en avril 2022 au Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI) par le service d'angio-intervention du CHU de Québec, visant l'introduction de la TARE à l⁹⁰Y dans le traitement du CHC. Dans l'attente de la décision du CIPI, une autorisation spéciale a été accordée afin de réaliser un traitement de TARE pour cinq patients. Afin de soutenir ses travaux, l'UETMIS du CHU de Québec a été sollicitée par le CIPI pour réaliser une revue sommaire de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE pour le traitement du CHC.

2. MÉTHODOLOGIE

La recherche documentaire a porté dans un premier temps sur l'identification de revues systématiques avec ou sans méta-analyses, de rapports d'évaluation des technologies de la santé et de guides de pratiques publiés en anglais ou en français avant le 20 juin 2022. Les documents comparant le traitement du CHC de stades précoce à avancé par TARE à l⁹⁰Y à tout autre traitement ou à l'absence de traitement ont été considérés. Les documents portant sur d'autres indications telles que les métastases hépatiques et autres tumeurs du système hépatobiliaire (p. ex. : cholangiosarcome) ont été exclus. Les documents d'intérêt ont été identifiés à partir des sources suivantes :

- Bases de données bibliographiques : Medline (PubMed), Embase (Ovid) et Epistemonikos;
- Sites d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) et d'organismes professionnels;
- Bibliographies des articles pertinents.

La sélection et l'extraction des données ont été effectuées par un évaluateur (S.C.C.) et validées par un second (S.L.). Une analyse de la qualité des revues systématiques a été réalisée par un évaluateur (S.L.) et validée par un second (S.C.C.) sur la base des

domaines critiques de la grille AMSTAR-2 (question de recherche précise et complète, description de la recherche documentaire, processus de sélection et d'extraction des données, description détaillée des études incluses, méthode d'évaluation de la qualité méthodologique des études, méthode de réalisation de la méta-analyse, évaluation et prise en compte de l'hétérogénéité) [15]. Les revues systématiques les plus récentes et de bonne qualité méthodologique ont été retenues pour l'analyse. Les indicateurs d'efficacité et d'innocuité considérés étaient la survie globale, la survie sans progression, le temps de progression (selon la définition des auteurs), la réponse tumorale (définie par le taux de contrôle de la maladie, soit la somme des pourcentages de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable selon les critères mRECIST [16]) et la qualité de vie. Ont également été rapportés, les effets indésirables classés selon le système du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du *National Cancer Institute*, soit grade 1 : léger (asymptomatique ou symptômes légers, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement); grade 2 : modéré (nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif, symptômes interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne); grade 3 : sévère ou médicalement significatif (sans mise en jeu immédiat du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, symptômes invalidant, interférant avec les activités de base de la vie quotidienne); grade 4 : mise en jeu du pronostic vital (nécessitant une prise en charge en urgence); grade 5 : décès lié à l'effet indésirable [17]. Les indicateurs de coût-efficacité (QALY : année de vie pondérée par la qualité, ICER : ratio coût-efficacité incrémental) ont également été considérés. Par la suite, une stratégie de recherche documentaire visant la mise à jour des revues systématiques retenues a été élaborée en ciblant les nouvelles études publiées entre le 1^{er} mai 2019 et le 20 juin 2022. Les essais cliniques randomisés et les études économiques inclus dans les revues systématiques et les rapports d'évaluation des technologies retenus ainsi que ceux issus de la mise à jour ont été considérés pour l'analyse. Les études de cas, les séries de cas, les études observationnelles comparatives et non comparatives, les revues narratives et les résumés de congrès ont été exclus. Une recherche de protocoles d'études originales en cours de réalisation a été effectuée dans les bases de données CENTRAL de la bibliothèque Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/central>) et PROSPERO du Centre for Reviews and Dissemination (The University of York, National Institute for Health Research; www.crd.york.ac.uk/prospero/) pour les revues systématiques et sur les sites des US National Institutes of Health (www.clinicaltrials.gov) et *Current Controlled Trials Ltd.* de Springer Science+Business Media (BioMed Central, www.controlled-trials.com) pour retracer des ECR en cours. Les coûts engendrés par les procédures pour des cas de CHC traités au CHU de Québec ont également été rapportés à partir des données fournies par la Direction de la performance clinique et organisationnelle (DPCO).

3. RÉSULTATS

La recherche documentaire a permis d'identifier 32 documents différents portant sur l'utilisation de la TARE à l⁹⁰Y pour le traitement du CHC, soit 3 revues de synthèse [18-20], 7 ECR (SARAH [21], SIRveNIB [22], SORAMIC [23], SIRTACE [24], PREMIERE [25], TRACE [26] et Pitton *et al.* [27]), 7 rapports d'évaluation des technologies de la santé [28-34] dont 4 provenant de 2 organismes [30, 31, 33, 34], 5 guides de pratiques cliniques [11, 35-38], 3 consensus d'experts [4, 39, 40] et 7 études médico-économiques [29, 41-46].

3.1. Revues de synthèse

Les trois revues de synthèse récentes et de bonne qualité méthodologique retenues dans le cadre de cette revue sommaire de la littérature [18-20] incluaient 17 études originales différentes. Une description sommaire des revues de synthèse est présentée au tableau 2.

Tableau 2. Principales caractéristiques des revues de synthèse retenues portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l'⁹⁰Y dans le traitement du CHC

Auteurs [ref]	Année	Pays	Date fin de la recherche documentaire	n études incluses et devis	Intervention vs comparateur (n études)		
					TARE ± Sorafénib vs Sorafénib	TARE vs TACE	TARE vs DEB-TACE
Lemieux <i>et al.</i> [20]	2021	Canada	Avril 2020	8 ECR	4		4
Venerito <i>et al.</i> [19]	2020	Inter. ¹	Février 2019	3 ECR	3		
				3 ECR		2	1
Yang <i>et al.</i> [18]	2020	Chine	Juillet 2019	2 Prosp.		2	
				7 Rétro.		4	3

CHC : carcinome hépatocellulaire, DEB-TACE : chimioembolisation transartérielle par microbilles à élution médicamenteuse, ECR : essai clinique randomisé, Inter. : international, Prosp. : études prospectives comparatives, Rétro. : études rétrospectives comparatives, TACE : chimioembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation transartérielle à l'yttrium-90

¹Allemagne, France, Singapour, Finlande et Italie

Lemieux et al. 2021 [20]

La revue systématique avec méta-analyse de Lemieux *et al.* publiée en 2021 par une équipe du CHU de Québec porte sur l'évaluation de la TARE chez les patients avec un CHC non opérable comparativement aux traitements standards (sorafénib ou TACE). Les résultats de huit ECR [21-27, 47], dont un non publié (YES-P) [47], ont été considérés. Les résultats suggèrent que la TARE ne serait pas associée à une amélioration de la survie globale comparativement aux traitements standards par sorafénib ou TACE [médiane de 15,5 mois vs 15 mois, HR (*hazard ratio*, rapport de risques instantanés) : 0,99, IC à 95 % (intervalle de confiance à 95 %) : 0,81-1,21; 6 études], mais permettrait de limiter les effets indésirables de grade ≥ 3 [RR (risque relatif) = 0,64; IC à 95 % : 0,45-0,92; 7 études]. Les principaux résultats selon le type de comparateur (sorafénib ou TACE/DEB-TACE) sont présentés au Tableau 3 en intention de traiter, soit selon les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale quel que soit le traitement réellement reçu et quelle que soit leur évolution au cours de l'étude.

Quel que soit le comparateur, aucune différence significative n'a été observée quant à la survie globale, la survie sans progression, au temps de progression ou à la réponse tumorale. Les effets indésirables de grade 3 ou plus reliés à la TARE seraient moins fréquents comparativement au sorafénib, mais équivalents à la TACE/DEB-TACE.

Tableau 3. Principaux résultats de la revue de synthèse de Lemieux *et al.* 2021 portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y comparativement au sorafénib et à la chimioembolisation transartérielle dans le traitement du CHC

Intervention vs Comparateur	Indicateurs	n études	Nom des études [ref]	n patients (I / C)	Résultats de méta-analyse
TARE (± sorafénib) vs sorafénib	Survie globale HR (IC à 95 %), I ²	3	SIRveNIB [22] SARAH [21] SORAMIC [23] [†]	635 / 608	1,09 (0,97-1,24); 0 %
	Survie sans progression HR (IC à 95 %), I ²	2	SIRveNIB [22] SARAH [21]	419 / 400	0,97 (0,84-1,12); 0 %
	Réponse tumorale RR (IC à 95 %), I ²	3	SIRveNIB [22] SARAH [21] YES-P [47]	434 / 416	0,86 (0,70-1,05) ; 37 %
	Effets indésirables grade ≥ 3 RR (IC à 95 %), I ²	4	SIRveNIB [22] SARAH [21] YES-P [47] SORAMIC [23] [†]	530 / 576	0,53 (0,32-0,88)*; 81 %
TARE vs TACE (ou DEB-TACE)	Survie globale HR (IC à 95 %), I ²	3	TRACE [26] PREMIERE [25] Pitton <i>et al.</i> [27]	68 / 69	0,63 (0,38-1,04); 19 %
	Temps de progression HR (IC à 95 %), I ²	3	TRACE [26] PREMIERE [25] Pitton <i>et al.</i> [27]	68 / 69	0,36 (0,11-1,21); 70 %
	Réponse tumorale RR (IC à 95 %), I ²	2	TRACE [26] SIRTACE [24]	20 / 23	1,16 (0,85-1,58); 0 %
	Effets indésirables grade ≥ 3 RR (IC à 95 %), I ²	3	TRACE [26] PREMIERE [25] SIRTACE [24]	69 / 70	0,87 (0,56-1,34); 81 %

C : comparateur, CHC : carcinome hépatocellulaire, DEB-TACE : chimioembolisation par microbilles à élution médicamenteuse, HR : rapport de risques instantanés (*hazard ratio*), I : intervention, I² : hétérogénéité statistique, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, RR : risque relatif, TACE : chimioembolisation, TARE : radioembolisation transartérielle à l'yttrium-90

* Différence statistiquement significative

[†]TARE + sorafénib comparé au sorafénib seul

Venerito *et al.* 2020 [19]

La revue systématique avec méta-analyse de Venerito *et al.* publiée en 2020 porte sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y chez les patients avec un CHC avancé comparativement au sorafénib. La méta-analyse incluait les trois ECR déjà présentés dans la revue de Lemieux *et al.* portant sur la TARE seule [21, 22] ou en combinaison avec le sorafénib [23] comparée au sorafénib seul. Les principaux résultats sont présentés au Tableau 4. Les résultats, présentés en intention de traiter, suggèrent que la TARE à l⁹⁰Y suivie ou non de sorafénib ne serait pas associée à une survie globale inférieure au sorafénib seul. Les effets indésirables graves seraient moins fréquents avec la TARE à l⁹⁰Y qu'avec le sorafénib.

Tableau 4. Principaux résultats de la revue de synthèse de Venerito *et al.*, 2020 portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y seule ou en combinaison avec le sorafénib comparée au sorafénib seul dans le traitement du CHC

Indicateurs	n études	Nom des études [ref]	n patients (I / C)	Résultats de méta-analyse
Survie globale n de mois (I / C) HR (IC à 95 %), I ²	3	SIRveNIB [22] SARAH [21] SORAMIC [23]*	635 / 608	10,2 / 9,2 1,09 (0,95-1,22); 0 %
Réponse tumorale % de patients (I / C)	2	SIRveNIB [22] SARAH [21]	297 / 348	63 / 61,8 %, <i>p</i> = 0,81
Effets indésirables grade ≥ 3 % de patients (I / C)	3	SIRveNIB [22] SARAH [21] SORAMIC [23]*	515 / 575	28,9 % / 43,3 %; <i>p</i> < 0,01

C : comparateur, CHC : carcinome hépatocellulaire, HR : rapport des risques instantanés (*hazard ratio*), I : intervention, I² : hétérogénéité statistique, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, TARE : radioembolisation transartérielle à l'yttrium-90

*TARE + sorafénib comparée au sorafénib seul

Yang *et al.* 2020 [18]

La revue systématique avec méta-analyse de Yang *et al.* publiée en 2020 porte sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y comparativement à la TACE ou à la DEB-TACE pour le traitement du CHC non opérable [18]. Douze études incluant trois ECR [24, 25, 27], deux études prospectives comparatives [48, 49] et sept études rétrospectives comparatives [50-56] ont été considérées. Les principaux résultats selon le type de comparateur sont présentés au Tableau 5. Les résultats suggèrent que comparativement à la TACE, la TARE à l⁹⁰Y améliorerait la survie globale à deux et trois ans de suivi ainsi que la réponse tumorale. Inversement, lorsque comparée à la DEB-TACE, la survie globale à deux ans de suivi serait inférieure chez les patients ayant reçu la TARE à l⁹⁰Y, sans différence significative concernant le taux de contrôle de la maladie. Comparativement à ces deux traitements, la TARE à l⁹⁰Y n'induirait pas de différence significative au niveau des effets indésirables.

Tableau 5. Principaux résultats de la revue de synthèse de Yang *et al.* 2020 portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y comparativement à la TACE ou à la DEB-TACE dans le traitement du CHC

Indicateurs	Intervention vs Comparateur	n études	Nom des études	n patients (I / C)	Résultats de méta-analyse
Survie globale RR (IC 95 %), I ²	TARE vs TACE	8	Carr <i>et al.</i> , 2010 [51] El Fouly <i>et al.</i> , 2015 [48] SIRTACE [24]	351/ 951	1 an : 0,91 (0,79-1,05), 25 %, $p = 0,215$ 2 ans : 0,87 (0,80-0,95), 33 %, $p = 0,003$ 3 ans : 0,90 (0,85-0,96), 0 %, $p = 0,01$
Réponse tumorale RC (IC 95 %)			Kooby <i>et al.</i> , 2010 [52] Lewandowski <i>et al.</i> , 2009 [49]		1,89 (1,07-3,35), $p = 0,029$
Effets indésirables RC (IC 95 %)			Moreno <i>et al.</i> , 2013 [55] PREMIERE [25] Soydal <i>et al.</i> , 2016 [56]		Nausées : 0,35 (0,07-1,73) Douleur : 0,14 (0,01-2,51) Saign. digestifs : 1,12 (0,29-4,38)
Survie globale RR (IC 95 %)	TARE vs DEB-TACE	4	Akinwande <i>et al.</i> , 2016 [50]	122 / 121	1 an : 1,20 (0,98-1,47), $p = 0,081$ 2 ans : 2,50 (1,19-5,26), $p = 0,016$
Survie sans progression RR (IC 95 %)			Lance <i>et al.</i> , 2011 [53] McDevitt <i>et al.</i> , 2017 [54]		1 an : 1,00 (0,80-1,25), $p = 1,0$
Effets indésirables RC (IC 95 %)			Pitton <i>et al.</i> , 2015 [27]		Nausées : 0,97 (0,40-2,38) Douleur : 0,47 (0,07-3,33) Saign. digestifs : 1,67 (0,25-11,1)

C : comparateur, CHC : carcinome hépatocellulaire, DEB-TACE : chemoembolisation transartérielle par microbilles à élution de médicament, I : intervention, I² : hétérogénéité statistique, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, RC : rapport de cotes (*odds ratio*), RR : risque relatif, Saign. : saignements, TACE : chemoembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation transartérielle à l'yttrium-90

3.2. ECR inclus dans les revues de synthèse et rapports d'évaluation des technologies

Les ECR inclus dans les revues de synthèse et rapports d'évaluation des technologies retenus sont résumés aux tableaux 6 et 7. Au cours de ces études, une certaine proportion de patients n'ont pas reçu le traitement tel que randomisé aussi, plusieurs auteurs présentent leurs analyses à la fois en intention de traiter (*intention to treat*) ou selon le protocole (*per protocol*). De manière à alléger les tableaux de données, seules les analyses en intention de traiter, soit selon les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale quel que soit le traitement réellement reçu et quelle que soit leur évolution au cours de l'étude, sont rapportés dans cette revue sommaire.

ECR portant sur la TARE à l⁹⁰Y seule ou en combinaison avec le sorafénib comparativement au sorafénib seul

Deux études, financées par la compagnie SIRTeX, portent sur la comparaison de la TARE à l⁹⁰Y par SIR-Spheres® au sorafénib seul (SARAH [21], SIRveNIB [22]) alors que la troisième compare la TARE à l⁹⁰Y par SIR-Spheres® suivie du sorafénib au sorafénib seul (SORAMIC [23]). À noter que les résultats préliminaires de l'étude SORAMIC avaient été publiés antérieurement [57], mais seuls les résultats finaux de l'étude sont rapportés dans cette revue sommaire de la littérature [23]. Les études sont résumées au Tableau 6.

L'étude SARAH (SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma) a été réalisée entre 2012 et 2015 dans 25 centres spécialisés dans les maladies hépatiques en France chez des adultes présentant un CHC avancé (BCLC C) ou CHC primaire, non admissibles à la chirurgie après une première guérison de CHC ou encore ayant subi deux séquences de TACE sans succès [21]. La plupart des patients randomisés dans cette étude avaient un mauvais pronostic et selon la pratique standard, n'avaient d'autres options que des soins de confort. Les indicateurs d'efficacité (survie globale, survie sans progression, réponse tumorale) étaient similaires entre les deux groupes de traitement, cependant l'état de santé global (sous-score de qualité de vie) semblait meilleur dans le groupe traité par TARE et les effets indésirables moins fréquents et de moindre sévérité, lorsque comparés au

traitement par sorafénib. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents rapportés dans cette étude étaient la fatigue, la dysfonction hépatique, une augmentation des marqueurs hépatiques, des anomalies hématologiques, et ce, pour les deux groupes. La diarrhée, la douleur abdominale, l'augmentation du taux de créatinine et l'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) étaient des événements fréquemment rapportés dans le groupe traité au sorafénib. Au cours de cette étude, 19 décès dans le groupe recevant la TARE et 12 dans le groupe recevant le sorafénib ont été potentiellement reliés au traitement.

L'étude SIRveNIB (Selective Internal Radiation therapy versus sorafeNIB in locally advanced hepatocellular carcinoma) s'est déroulée dans 11 pays de la zone Asie-Pacifique entre 2010 et 2016 chez des patients atteints de CHC intermédiaires et avancés de stades BCLC B et C pour lesquels aucun traitement curatif n'était envisageable [22]. Aucune différence significative n'a été mesurée entre les deux traitements concernant les indicateurs d'efficacité et de qualité de vie à un, deux et trois ans. Moins d'effets indésirables et moins d'événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés dans le groupe traité par TARE. La présence d'ascite, de douleur abdominale et la survenue d'une hépatite radio-induite étaient les complications de grade ≥ 3 les plus rapportées chez les patients recevant la TARE, alors que l'érythrodysesthésie palmoplantaire, la diarrhée et la fatigue étaient les complications les plus fréquentes à la suite du traitement au sorafénib.

L'étude publiée par l'équipe de Ricke *et al.* en 2019 constitue une sous-étude de l'essai multicentrique SORAMIC (SORAFenib in combination with local MICro-therapy guided by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MRI) conduit dans 38 sites de 12 pays en Europe et Turquie entre 2011 et 2016 [23]. Cet ECR visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance d'une combinaison de la TARE avec le sorafénib comparativement au sorafénib seul chez des patients avec CHC non opérables et non admissibles à la TACE. La survie globale s'est avérée similaire dans les deux groupes à un, deux et trois ans, cependant l'ajout de la TARE au sorafénib a induit davantage d'effets indésirables de grades 3 et 4 que le sorafénib seul. L'hyperbilirubinémie et la fatigue étaient significativement plus fréquentes dans le groupe traité par TARE combinée au sorafénib comparativement au sorafénib seul. Deux décès ont été rapportés dans chaque groupe dont l'un dû à une pneumopathie radio-induite dans le groupe recevant la TARE combinée au sorafénib.

Tableau 6. Résumé des essais cliniques randomisés comparant la TARE à l⁹⁰Y seule ou en combinaison avec le sorafénib au sorafénib seul dans le traitement du CHC

	Étude SARAH Vilgrain et al. 2017 [21] (France)	Étude SIRveNIB Chow et al. 2018 [22] (11 pays d'Asie-Pacifique)	Étude SORAMIC Ricke et al. 2019 [23] (12 pays en Europe et Turquie)
Intervention	SIR-Spheres®	SIR-Spheres®	SIR-Spheres® + sorafénib
Comparateur	sorafénib	sorafénib	sorafénib
n patients (I / C)	237 / 222	182 / 178	216 / 208
Population incluse (I vs C)	BCLC A/B/C (%) Échec de la TACE (%) CP A/B (%) TVP (%) ECOG 0/1 (%)	4/28/68 vs 5/27/67 45 vs 42 83/16 vs 84/16 20 vs 17 61/39 vs 63/37	0/51/48 vs 1/54/45 NR 91/8 vs 90/9 31 vs 30 74/26 vs 79/21
Survie globale médiane (mois) (I / C)	8,0 / 9,9	8,8 / 10	12,1 / 11,4
HR [IC 95 %]	1,15 [0,94-1,41]; p = 0,18	1,12 [0,9-1,4]; p = 0,36	1.01 [0,81-1,25]; p = 0,95
Survie sans progression médiane (mois) (I / C)	4,1 / 3,7	5,8 / 5,1	NR
HR [IC 95 %]	1,03 [0,85-1,25]; p = 0,76	0,89 [0,7-1,1]; p = 0,31	
Réponse tumorale (%) (I / C)	19 / 12; p = 0,04	16,5 / 1,7; p < 0,001	NR
Qualité de vie (I / C)	État de santé global (EORTC QLQ-C30) significativement meilleur avec TARE.	Aucune différence statistiquement significative de la qualité de vie (EQ-5D)	NR
Effets indésirables (I / C) (% de patients)			
Grade ≥ 3*	48 / 52	30 / 70	65 / 53
Fatigue	9 / 19	0 / 4	1 / 2
Diarrhée	1 / 14	0 / 4	4 / 7
Troubles cutanés	1 / 10	0 / 17	11 / 10
Hépatite radio-induite	0 / 0	2 / 0	0 / 0
Pneumonie radio-induite	<1 / 0	NR	1 / 0
Au moins 1 événement	77 / 81	60 / 85	NR

BCLC : *Barcelona Clinic Liver Cancer*, C : comparateur, CHC : carcinome hépatocellulaire, CP : Child-Pugh, ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*, EORTC QLQ C30 : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire*, EQ-5D : *EuroQol-5 Dimension*, HR : rapport de risques instantanés (*hazard ratio*), I : intervention; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %, NR : non rapporté, TACE : chemoembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation à l'yttrium 90, TVP : thrombose de la veine porte

*% d'événements

ECR portant sur la TARE comparativement à la TACE ou à la DEB-TACE

La TARE par SIR-Spheres® ou TheraSphere™ d⁹⁰Y a été comparée à la DEB-TACE dans deux études (TRACE [26], Pitton et al. [27]) et à la TACE dans deux autres études (SIRTACE [24], PREMIERE [25]). Les principaux résultats des études sont résumés au Tableau 7.

L'étude pilote SIRTACE menée en Espagne et en Allemagne et financée par SIRTeX s'est déroulée entre 2007 et 2011 chez des patients présentant des CHC non opérables [24]. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre la TARE à l⁹⁰Y et la TACE concernant la qualité de vie, la survie, la réponse tumorale ou le nombre d'effets indésirables. Davantage de patients ont rapporté des troubles gastro-intestinaux, lorsque traités à la TARE comparativement à la TACE au cours de cette étude. Au cours du

suivi de l'étude, 19 patients sont décédés, soit 10 dans le groupe traité à la TARE et 9 dans le groupe TACE, le lien avec les traitements n'était cependant pas discuté dans l'étude.

Aux États-Unis, l'étude PREMIERE (Prospective Randomized study of chemoembolization versus radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma) a été menée entre 2009 et 2015 chez des patients avec CHC non opérables [25]. Les résultats suggèrent une augmentation significative du temps de progression dans le groupe traité par la TARE à l'⁹⁰Y sans toutefois améliorer la survie. Certains effets indésirables étaient significativement moins nombreux dans le groupe de patients traités avec la TARE à l'⁹⁰Y. Les données d'innocuité de l'étude PREMIERE [25] n'ont rapporté aucun décès. Alors que la fatigue semblait plus fréquemment rapportée dans le groupe traité à la TARE, les patients traités à la TACE ont rapporté davantage de diarrhée et d'hypoalbuminémie.

L'étude TRACE (Transarterial Radioembolization versus Chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma) s'est déroulée entre 2011 et 2018 dans deux centres en Belgique et en Italie chez des patients atteints de CHC de stade intermédiaire ou précoce non admissibles à l'ablation ou à la transplantation [102]. Les résultats comparant la TARE à l'⁹⁰Y à la DEB-TACE suggèrent une survie globale améliorée de manière significative avec la TARE à un, deux et trois ans sans rapporter de différence significative concernant les effets indésirables. Au cours de l'étude, six décès ont été rapportés dans les six mois suivant les traitements. Le traitement à la TARE s'est vu imputer un décès par hépatite radio-induite et trois décès ont été reliés à la DEB-TACE.

L'étude pilote de Pitton *et al.* menée en Allemagne chez des patients présentant un CHC de stade intermédiaire n'a pas montré de différence significative entre la TARE à l'⁹⁰Y et la DEB-TACE concernant les indicateurs d'efficacité bien que la survie globale à deux ans de suivi semblait inférieure dans le groupe traité par TARE [27]. Les résultats rapportés font mention de sept décès dans chacun des groupes sans statuer précisément concernant le lien de causalité avec le traitement reçu.

Tableau 7. Résumé des essais cliniques randomisés comparant la TARE à l⁹⁰Y à la TACE ou à la DEB-TACE dans le traitement du CHC

	Étude SIRTACE Kolligs <i>et al.</i> 2015 [24] (Allemagne et Espagne)	Étude PREMIERE Salem <i>et al.</i> 2016 [25] (États-Unis)	Étude TRACE Dhondt <i>et al.</i> 2022 [26] (États-Unis)	Étude de Pitton <i>et al.</i> 2014 [27] (Allemagne)	
Intervention	SIR-Spheres®	TheraSphere™	TheraSphere™	SIR-Spheres®	
Comparateur	TACE (épirubicine)	TACE (mitomycine C, doxorubicine, cisplatine)	DEB-TACE (doxorubicine)	DEB-TACE (doxorubicine)	
n patients (I / C)	13 / 15	24 / 21	38 / 34	12 / 12	
Population incluse (I vs C)	BCLC A/B/C (%)	39 / 39 / 23 vs 27 / 53 / 20	75 / 25 / 0 vs 81 / 19 / 0	18 / 82 / 0 vs 12 / 88 / 0	0 / 100 / 0 vs 8 / 92 / 0
	CP A/B (%)	92 / 8 vs 87 / 13	50 / 50 vs 71 / 29	95 / 5 vs 85 / 15	83 / 17 vs 75 / 25
	ECOG 0/1 (%)	77 / 23 vs 80 / 20	NR	90 / 11 vs 85 / 15	NR
Survie globale médiane (mois) (I / C)	NR	18,6 / 17,7 $p = 0,99$	30,2 / 15,6 HR = 0,48 [IC 95 % : 0,28-0,82] $p = 0,006$	19,7 / 26,3† $p = 0,93$	
Survie sans progression médiane (mois) (I / C)	3,6 / 3,7	NR	11,8 / 9,1 HR = 0,40 [IC 95 % : 0,24-0,67] $p < 0,001$	6 / 7,2* $p = 0,62$	
Temps de progression (mois) (I / C)	NR	> 26 / 6,8 HR = 0,12 [IC 95 % : 0,03-0,56] $p = 0,007$	17,1 / 9,5 HR = 0,36 [IC 95 % : 0,18-0,70] $p = 0,002$	12,4 / 11,2† $p = 0,58$	
Réponse tumorale (%) (I / C)	76,9 / 73,3	52 / 63; $p = 0,54$	88 / 87†	NR	
Effets indésirables de grade ≥ 3 (% de patients) (I / C)	23,1 / 13,3	20,8 / 26,3	39 / 53; $p = 0,47$	NR	

BCLC : *Barcelona Clinic Liver Cancer*, C : contrôle, CHC : carcinome hépatocellulaire, CP : Child-Pugh, DEB-TACE : chimioembolisation transartérielle par microbilles à élution de médicament, ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*, HR : rapport de risques instantanés (*hazard ratio*), I : intervention, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %, NR : non rapporté, TACE : chimioembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90, TVP : thrombose de la veine porte

*Calculé par l'équipe de l'UETMIS à partir des données en jours

†Somme des réponses complètes et partielles au niveau du foie (taux de réponse objective)

3.3. Rapports d'évaluation des technologies de la santé

Sept rapports d'évaluation des technologies de la santé émanant de cinq organismes différents ont été identifiés dans le cadre de cette revue sommaire de la littérature [28-34].

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) [28]

L'ACMTS a publié en mars 2021 un rapport d'évaluation concernant la TARE à l⁹⁰Y pour le traitement des CHC de stade intermédiaire ou avancé reposant sur une revue de la littérature recensant des études publiées en anglais entre le 1^{er} janvier 2016 et le 21 décembre 2020 [28]. Toutes les études, excluant les commentaires, lettres, éditoriaux et résumés de congrès, comparant la

TARE aux traitements par TACE, sorafénib, lenvatinib, atézolizumab, bevacizumab, seule ou en combinaison, ont été considérées. Les indicateurs d'efficacité comprenaient la survie sans progression, la survie globale, la réponse objective au traitement, la qualité de vie, les effets secondaires et l'arrêt du traitement. Au total, un rapport d'évaluation des technologies incluant une revue systématique avec méta-analyse en réseau [29], trois revues systématiques [18, 58, 59] et une étude non randomisée [60] ont été retenus. Concernant le volet économique, une étude incluse dans un rapport d'évaluation des technologies [29] et trois évaluations économiques originales ont été retenues [41, 42, 44]. Considérant la survie globale, la survie sans progression et la réponse au traitement, les auteurs du rapport d'évaluation de l'ACMTS mentionnent que les résultats des études retenues n'indiquaient aucune différence entre la TARE à l⁹⁰Y et le sorafénib ou la TACE. Cependant, certaines études suggéraient une survie globale accrue à deux et trois ans ainsi qu'une meilleure réponse tumorale avec la TARE comparativement à la TACE, mais une survie globale réduite à deux ans comparativement à la DEB-TACE. Du point de vue de la sécurité du traitement, les données disponibles ne suggéraient globalement pas de différence statistiquement significative entre les groupes de patients traités par la TARE et ceux recevant une autre intervention en ce qui concerne les effets indésirables généralement observés (p. ex. : fatigue, nausée, vomissement, fièvre ou insuffisance hépatique). Toutefois, certains effets indésirables spécifiques pouvaient être accrus ou réduits avec la TARE. Une recension des études économiques sur le sujet a également été réalisée par l'ACMTS. Les résultats de ces analyses économiques suggèrent que comparativement à un traitement de TACE, l'usage de la TARE pourrait être coût-efficace lorsqu'un seuil de propension à payer (soit le montant que les décideurs seraient prêts à payer pour le gain d'un QALY) est établi à 30 000 £ par QALY (environ 47 000 CAD par QALY). Cependant, les résultats rapportés dans trois études comparant la TARE à l⁹⁰Y à l'administration d'un traitement systémique (sorafénib ou lenvatinib) étaient contradictoires soit deux en faveur de la TARE [41, 42] et une en faveur des thérapies systémiques [29]. Les auteurs mentionnent que les limites des données de la littérature doivent être considérées afin d'interpréter les résultats dont notamment l'absence de données comparant la TARE à l'immunothérapie, la qualité variable des études primaires incluses dans les revues de synthèse et le peu de données en contexte canadien. Le domaine est en évolution rapide, de nouvelles données seront nécessaires afin de mieux définir le rôle de la TARE à l⁹⁰Y dans l'algorithme de traitement du CHC.

National Institute for Health Research (NIHR) (2020) [29]

Le rapport d'évaluation du NIHR a été réalisé en 2020 par Walton *et al.* à la demande et avec le financement du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni [29]. Les objectifs principaux portaient sur l'efficacité clinique et l'efficience de la TARE à l⁹⁰Y pour les CHC non opérables de stade précoce (BCLC A), intermédiaire (BCLC B) ou avancé (BCLC C). Spécifiquement, l'organisme cherchait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et le rapport coût-efficacité incrémental de trois technologies de TARE soit les technologies TheraSphere™, SIR-Spheres® et QuiremSpheres™. Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans dix bases de données bibliographiques ainsi que dans la littérature grise afin d'identifier des ECR, des études comparatives non randomisées et des études non comparatives publiés entre les années 2000 et 2019. Les comparateurs étaient une thérapie transartérielle standard (p. ex. : TAE, TACE, DEB-TACE) ou un traitement systémique (p. ex. : sorafénib, lenvatinib, bévacizumab ou atézolizumab seul ou en combinaison). Au total, 27 études portant sur l'efficacité clinique ont été recensées, soit 7 ECR (SARAH [21], SIRvE NIB [22], SIRTACE [24], SORAMIC [23], PREMIERE [25], [27, 61]), 7 études prospectives comparatives [48, 62-67], 12 études rétrospectives comparatives [50, 55, 56, 68-76] et 1 série de cas non comparative ne portant pas sur la technologie à l⁹⁰Y (QuiremSpheres™) [77]. De plus, sept études ont été considérées pour l'analyse économique [41, 43, 78-82].

Les auteurs du rapport d'évaluation mentionnent que l'efficacité et la sécurité de la TARE par SIR-Spheres® reposent essentiellement sur les résultats des ECR SARAH [21] et SIRvE NIB [22] évalués à faible risque de biais. De façon globale, les résultats de ces deux études suggèrent que le traitement de TARE à l⁹⁰Y par SIR-Spheres® n'aurait pas d'impact significatif sur la survie globale ou la survie sans progression comparativement au sorafénib bien qu'une amélioration significative de la réponse tumorale ait été observée avec la TARE. Les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient plus fréquents dans le groupe recevant du sorafénib dans les deux études. Une amélioration significative de la qualité de vie associée à l'état de santé a également été rapportée dans l'un des ECR [21] dans le groupe traité à la TARE comparativement au sorafénib cependant, la proportion de patients qui avaient répondu au questionnaire de qualité de vie était faible. Selon Walton *et al.*, plusieurs limites sont à considérer pour la généralisation des résultats à la population du Royaume-Uni [29]. En effet, le CHC est plus fréquemment en lien avec la consommation chronique d'alcool ou l'hépatite C en

Europe alors qu'en Asie l'hépatite B est le plus souvent en cause. De plus, les patients inclus dans l'étude SARAH menée en France ayant un très mauvais pronostic auraient, selon la pratique standard au Royaume-Uni, été pris en charge uniquement en soins palliatifs. Trois autres ECR ont porté sur l'évaluation de la TARE par SIR-Spheres® comparativement à la TACE [24], DEB-TACE [27] ou de la TARE combinée au sorafénib comparativement au sorafénib seul [23]. Toutefois, les auteurs du NIHR mentionnent qu'il s'agit d'études portant sur de petits échantillons et à haut risque de biais. Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la TARE par TheraSphere™ reposent sur deux ECR de petites tailles [25, 61] et sept études prospectives comparatives à haut risque de biais [48, 62-67]. Les résultats de l'étude PREMIERE suggèrent une prolongation du temps de progression tumoral avec la TARE comparativement à la TACE [25].

Walton *et al.* ont réalisé une méta-analyse en réseau concernant le sous-groupe de patients atteints d'un CHC non opérable soit essentiellement des patients BCLC C avec ou sans envahissement/thrombose de la veine porte ou des patients BCLC B non admissibles aux thérapies transartérielles conventionnelles ou déjà traités par ce type de thérapies. Les ECR SARAH [21] et SIRveNIB [22] ainsi qu'un ECR comparant sorafénib et lenvatinib (REFLECT [83]) ont été inclus dans la méta-analyse en réseau. Les résultats suggèrent une amélioration marginale non statistiquement significative de la survie globale pour le traitement de TARE avec la technologie SIR-Spheres® comparativement au sorafénib (HR = 0,94 [IC à 95 % : 0,77-1,14]) et au lenvatinib (HR = 0,91 [IC à 95 % : 0,63-1,26]). En se basant sur l'analyse des études économiques publiées dans la littérature et la réalisation de plusieurs scénarios et sous-analyses propres au contexte du Royaume-Uni, les auteurs rapportent qu'aucun des traitements par TARE (SIR-Spheres®, TheraSphere™) ne serait coût-efficace au seuil de capacité de payer, étant plus coûteux et moins efficace que le lenvatinib. En conclusion, les auteurs mentionnent que les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour comparer l'efficacité des traitements dans le contexte de CHC de stades précoce et intermédiaire. Pour les patients présentant un CHC de stade avancé, les résultats de deux ECR suggèrent que l'efficacité clinique de la TARE à l'90Y par SIR-Spheres® serait similaire à celle du sorafénib.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [32]

Le NICE a réalisé un rapport d'évaluation des technologies de la santé en 2021 portant sur la radiothérapie interne sélective dans le traitement du carcinome hépatocellulaire [32]. Les recommandations émises reposent entre autres sur le rapport d'évaluation du NIHR, concernant l'efficacité, l'innocuité et la rentabilité de diverses technologies de TARE [29] et la consultation d'experts cliniques. Dans son évaluation, trois sous-groupes de patients ont été considérés, soit ceux qui sont admissibles à une transplantation incluant les BCLC A et Child-Pugh A ou B, les patients pour lesquels les thérapies de chimioembolisation transartérielle conventionnelles sont possibles incluant les BCLC B et Child-Pugh A ou B et les patients non admissibles à la chimioembolisation incluant les patients atteints de CHC de stade BCLC C et Child-Pugh A ou B. Les mêmes 27 études incluses dans le rapport d'évaluation des technologies du NIHR [29] ont été retenues. De façon globale, le NICE conclut que les données de la littérature sont insuffisantes pour établir si la TARE à l'90Y, par le biais des technologies TheraSphere™ ou SIR-Spheres®, est plus efficace ou non comparativement aux autres traitements disponibles (TACE, DEB-TACE, sorafénib) pour la clientèle ciblée. De plus, une analyse économique réalisée par l'organisation indique que les données sont insuffisantes pour considérer la TARE comme une alternative de traitement coût-efficace pour les patients avec CHC précoce ou intermédiaire. Globalement, le NICE recommande l'usage de la TARE (quelle que soit la technologie utilisée) comme option pour le traitement du CHC avancé non opérable chez l'adulte, seulement si elle est utilisée chez les patients présentant une fonction hépatique de grade Child-Pugh A et qui sont non admissibles à une TACE.

Haute autorité de santé (HAS) [33, 34]

En France, la HAS via la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, a publié deux avis portant sur le traitement du CHC à l'aide d'une technologie de TARE (TheraSphere™ et SIR-Spheres®) [33, 34]. Le premier avis publié en 2011 et mis à jour en 2018 repose sur l'analyse de quinze études, soit quatre études comparatives [49, 51, 84, 85] et onze études non comparatives [86-96] portant sur la technologie TheraSphere™ [33]. Dans cet avis, à la suite de l'analyse des données disponibles, la HAS a jugé que le service attendu était insuffisant en raison de la présence de nombreuses limites et biais méthodologiques dans les études révisées qui ne permettaient pas d'évaluer la balance entre les bénéfices et les risques associés à l'utilisation de TheraSphere™. Cependant, considérant l'absence de traitement disponible pour les patients non admissibles au

sorafénib, l'organisme reconnaît que cette technologie peut être envisagée comme traitement à visée palliative pour les CHC de stades BCLC B/C après échec ou en cas de non-admissibilité au sorafénib spécifiquement pour les patients avec thrombose de la veine porte conservant un bon état fonctionnel (score ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B). Le second avis publié en 2022 porte sur le traitement du CHC par TARE à l'aide de la technologie SIR-Spheres® [34]. Dans cet avis, la HAS a basé ses conclusions sur l'actualisation de quatre recommandations professionnelles [4, 35, 97, 98], un rapport d'évaluation des technologies [32] ainsi que sur l'analyse d'un rapport intermédiaire d'une étude multicentrique [99], de deux études prospectives observationnelles [100-102], d'une étude rétrospective [103] et de trois analyses de sous-groupe d'un essai contrôlé randomisé [104-106]. Suite à l'analyse des données disponibles, la HAS a conclu que la TARE à l⁹⁰Y par SIR-Spheres® aurait une place dans la prise en charge des CHC puisqu'elle répond à un besoin partiellement couvert dans le traitement de ce type de cancer. Elle conclut que la TARE à l⁹⁰Y à l'aide de microsphères SIR-Spheres® constitue un traitement palliatif pour les CHC de stades BCLC B et C pour lesquels la TACE ou les traitements systémiques ont échoué ou ne sont pas envisageables.

Medical Services Advisory Committee (MSAC) [30, 31]

Le MSAC du Ministère de la santé australien a effectué en 2018 un rapport d'évaluation des technologies de la santé qui visait à déterminer si un traitement de TARE à l⁹⁰Y pour la prise en charge des CHC non opérables devrait être inscrit sur la liste des interventions remboursées par le gouvernement australien [30]. Deux ECR [21, 22], quatre études prospectives comparatives [70, 76, 107, 108] et quatre études rétrospectives [71, 73, 74, 109] avaient été analysées. Bien que le comité ait reconnu le besoin clinique à combler pour cette clientèle, l'analyse des données probantes recensées concernant l'efficacité clinique et la sécurité de la TARE avait mis en évidence plusieurs limites pouvant induire certaines incertitudes lors de l'évaluation économique de ce traitement. Le comité avait donc reporté sa décision et ses recommandations jusqu'à ce que lui soit fournie une évaluation économique révisée. Ainsi, en 2019, le MSAC a réévalué la TARE à l⁹⁰Y plus spécifiquement pour la prise en charge des CHC non opérables de stade avancé (BCLC C) [31]. Sur la base des données de l'analyse précédente [30] et des résultats d'une analyse économique utilisant les données de l'ECR SARAH [21], l'organisme recommandait au gouvernement australien d'inscrire le traitement par TARE pour le CHC avancé (BCLC C) non opérable sur la liste de remboursement par les fonds publics en raison des coûts identiques au traitement par sorafénib, une proportion attendue d'effets indésirables inférieure et une amélioration de la qualité de vie des patients.

3.4. Recommandations de sociétés savantes en oncologie et consensus d'experts

Sociétés savantes en oncologie

La recherche documentaire a permis d'identifier quatre documents provenant de différentes sociétés savantes [35-38] rapportant des prises de position ou des recommandations relatives à l'utilisation de la TARE pour le traitement des CHC. Le tableau 8 présente un résumé des différentes positions des documents de pratiques cliniques concernant cette technologie.

Positions d'organismes à l'international

Aux États-Unis, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a révisé en 2022 ses algorithmes de traitements des cancers hépatobiliaires pour y inclure l'utilisation de thérapies locorégionales (incluant la TARE à l⁹⁰Y) chez les patients atteints de CHC présentant des lésions de plus de 5 cm pour lesquels les traitements curatifs chirurgicaux (ablation, transplantation) ne sont pas envisageables ou à titre de pont en vue d'autres thérapies curatives (recommandation de catégorie 2A¹) [35]. La recommandation émise par le NCCN stipule toutefois que la TARE serait contre-indiquée dans les cas où le taux de bilirubine du patient est de plus de 2 mg/dL. Finalement, le NCCN mentionne que la TARE pourrait être appropriée, notamment, chez les patients atteints de CHC avancé présentant une thrombose de la veine porte au niveau segmentaire ou lobaire plutôt que dans sa portion principale. Selon l'organisme et sur la base d'études prospectives non randomisées, la TARE pourrait également s'avérer utile pour les traitements de pont ou *downstaging* en vue de la transplantation.

¹ Niveau de consensus 2A du NCCN : consensus uniforme considérant l'intervention appropriée sur la base d'un faible niveau de preuve

En Europe, l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) mentionne dans son rapport datant de 2021 que la TARE à l⁹⁰Y pourrait être considérée comme une option de traitement pour les CHC de stade BCLC C dont la tumeur est confinée au foie chez des patients présentant une bonne fonction hépatique et pour qui aucune thérapie systémique n'est possible [36]. L'ESMO indique également dans son guide de pratique clinique qu'exceptionnellement, la TARE pourrait être considérée comme une option de traitement pour des CHC précoces ou intermédiaires chez des patients présentant une pathologie circonscrite au foie, avec une bonne fonction hépatique et pour lesquels ni la TACE ni les traitements systémiques ne sont possibles [36].

Positions d'organismes canadiens

Au Canada, deux instances se sont prononcées sur l'efficacité et l'innocuité de la TARE à l⁹⁰Y pour le traitement du CHC [37, 38].

Le *Cancer Care Alberta* (CCA) a publié en 2021 un guide de pratiques cliniques concernant le traitement des adultes atteints de CHC pour chacun des stades de la maladie [37]. Les recommandations ont été développées à partir de l'analyse de revues systématiques et d'ECR publiés en anglais à partir du 1^{er} janvier 1990 et des informations sur le traitement rapportées lors de divers congrès sur le sujet ainsi que l'interprétation des données probantes recensées par les professionnels de l'*Alberta Provincial Gastrointestinal Tumor Team*. Un algorithme concernant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CHC selon le stade de la maladie et la classification de *Child-Pugh* a été développé. Parmi les différents traitements identifiés, l'ACC recommande de réaliser un traitement de TACE ou une TARE aux patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire (ECOG 0-1, Child-Pugh A) avec ou sans thrombose de la veine porte afin de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la vie du patient. Certains patients ayant une fonction hépatique de stade Child-Pugh B7 pourraient être également admissibles à un traitement par TACE ou TARE. De plus, les patients doivent présenter une maladie multinodulaire, sans expansion extrahépatique, un maintien de la perméabilité de la veine porte principale et une fonction rénale adéquate afin d'être admissibles. Plus spécifiquement, l'ACC indique que la TARE pourrait être considérée pour les patients présentant une progression de la maladie malgré un traitement préalable par TACE, qui ne peuvent tolérer un traitement à la doxorubicine ou pour lesquels un traitement par TACE pourrait échouer. L'organisme reconnaît toutefois qu'il persiste certaines incertitudes concernant l'efficacité de la TARE comparativement à celle de la TACE ou d'un traitement au sorafénib dans cette population. En ce sens, l'organisme encourage la réalisation d'essais cliniques sur ce sujet. Le CCA indique également que la TARE pourrait s'avérer efficace pour le *downstaging* ou le pont avant transplantation.

L'organisme *Cancer Care Ontario* (CCO) a publié en 2019 un guide de pratiques cliniques dans le but d'émettre des recommandations concernant les traitements non chirurgicaux des CHC de stades localement avancé ou avancé (patients ayant un CHC de stade BCLC B et plus non opérable) [38]. Une recherche documentaire visant à identifier des guides de pratiques cliniques, des revues systématiques ainsi que des études originales comparant différents traitements non chirurgicaux, dont la TARE, à un traitement de TACE a été réalisée. Sur la base de l'analyse d'une revue systématique [58], de deux études rétrospectives [56, 110] et de deux résumés de congrès [64, 111], le CCO a conclu que les données probantes étaient insuffisantes afin d'émettre un avis en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la TARE à l⁹⁰Y, ou d'autres thérapies non chirurgicales, comparativement à un traitement par TACE afin d'améliorer la survie des adultes présentant un CHC de stade intermédiaire ou avancé. L'organisme indique par ailleurs que la décision d'entreprendre l'un de ces traitements devrait être évaluée individuellement dans le cadre d'une rencontre multidisciplinaire regroupant des oncologues médicaux, des radio-oncologues, des chirurgiens oncologues, des hépatologues et des radiologistes d'intervention.

Tableau 8. Synthèse des principales recommandations des sociétés savantes en oncologie portant sur l'utilisation de la TARE à l⁹⁰Y dans le traitement du CHC.

Organisme, année [ref] Provenance	Principales recommandations							
	Patients non admissibles			Stade CHC		Absence lésions extrahépatiques	Thrombose veine porte	Child-Pugh A/B
	Chirurgie	TACE	Traitements systémiques	Précoce ou intermédiaire (BCLC A/B)	Avancé (BCLC C)			
National comprehensive cancer network (NCCN), 2022 [35] États-Unis	X			X (pont transpl. ou downstaging)	X	X	X	X
European society for medical oncology (ESMO), 2021 [36, 98] Europe		X	X	X (traitement alternatif)	X (seconde ligne)	X		X
Cancer Care Alberta (CCA), 2021[37] Canada (Alberta)		X (ou échec)		X (BCLC B) (pont transpl. ou downstaging)			X	X
Cancer Care Ontario (CCO), 2019 [38] Canada (Ontario)	X				X (données insuffisantes, cas par cas)			

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer, CHC : carcinome hépatocellulaire, TACE : chimioembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation transartérielle à l⁹⁰Y, transpl. : transplantation

Consensus d'experts

La recherche documentaire a permis d'identifier trois consensus d'experts rapportant des prises de position ou des recommandations relatives à l'utilisation de la TARE pour le traitement des CHC [4, 39, 40]. Les objectifs visés par les auteurs étaient de proposer des lignes directrices récentes sur l'utilisation de la TARE dans la population asiatique [39], de mettre à jour les stratégies thérapeutiques du CHC provenant du groupe BCLC [4] ou de présenter un algorithme pour faciliter le choix des traitements du CHC reposant sur des données probantes et la pratique clinique [40]. Le consensus d'experts publié par l'équipe de Liu *et al.* repose sur la réalisation d'une revue systématique de la littérature et l'utilisation d'une méthode de Delphi modifiée auprès d'un panel d'experts. Swersky *et al.* se sont basés sur une revue de dossiers et des discussions auprès de leur équipe multidisciplinaire en cancérologie pour l'élaboration des recommandations [40]. La méthodologie utilisée pour la mise à jour des recommandations de pratiques cliniques du BCLC par Reig *et al.* n'est pas précisée [4]. À noter que l'ensemble des consensus d'experts recensés présente des conflits d'intérêts potentiels ou avérés avec l'industrie.

Les principales indications d'utilisation de la TARE issues des trois consensus d'experts sont présentées au tableau 9. De façon globale, les documents indiquent qu'il pourrait être possible d'utiliser la TARE dans diverses conditions cliniques spécifiques pour traiter des patients atteints d'un CHC de stade précoce, intermédiaire ou avancé. Pour les CHC de stade très précoce (BCLC 0) ou précoce (BCLC A), deux consensus d'experts suggèrent qu'un traitement par TARE à l⁹⁰Y pourrait être possible chez des patients avec une lésion hépatique unique et non admissibles à une ablation ou une résection tumorale [4, 39]. Pour les CHC de stade intermédiaire (BCLC B), un consensus d'experts indique que la TARE pourrait être utilisée chez des patients dont la tumeur implique plus de trois segments hépatiques dans le but d'être admissibles à une transplantation hépatique, une ablation ou une résection tumorale [39]. Pour les CHC de stade avancé (BCLC C), un consensus d'experts indique que la TARE pourrait être utilisée avec une intention palliative [39], alors qu'un autre consensus mentionne qu'il n'est pas possible d'émettre de recommandations basées sur les données probantes [4]. Finalement, une équipe américaine présente les algorithmes cliniques développés localement pour l'approche thérapeutique des patients avec CHC [40]. Selon cette approche, un traitement de TARE pourrait être administré chez des patients

ayant une fonction hépatique de type *Child-Pugh A*, ayant un statut fonctionnel ECOG de 0 ou 1 sans thrombose de la veine porte et admissibles à la transplantation selon les stades *United Network for Organ Sharing* (UNOS) T1 à T4a. Un traitement de TARE est également recommandé chez des patients ayant une fonction hépatique de type *Child-Pugh B7* ou plus, un statut fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et un stade UNOS T2 ou T3 sans métastases extrahépatiques.

Tableau 9. Principales recommandations issues des consensus d'experts répertoriés concernant l'utilisation de la TARE à l⁹⁰Y dans le traitement du CHC

Auteurs, année [ref]	Pays	Sélection des patients	Indications de la TARE		
			Stade précoce	Stade intermédiaire	Stade avancé
Liu <i>et al.</i> 2022 [39]	Asie (10 experts de plusieurs pays)	Équipe multidisciplinaire*	Oui (non admissible à la chirurgie) Visée curative	Oui (tumeur impliquant plus de 3 segments) Visée de <i>downstaging</i>	Oui Visée palliative
Reig <i>et al.</i> 2021 [4]	International (groupe BCLC)	Équipe multidisciplinaire*	Oui (non admissible à la chirurgie, en attente d'une transplantation)	Aucune recommandation	Aucune recommandation
Swersky <i>et al.</i> 2021 [40]	États-Unis (1 centre hospitalier)	Équipe multidisciplinaire*	Child-Pugh A Statut fonctionnel ECOG de 0 ou 1 Pas de thrombose de la veine porte UNOS T1 à T4a		
			Child-Pugh B7 ou plus Statut fonctionnel ECOG de 0 ou 1 UNOS T2 ou T3 sans métastases		

CHC: carcinoma hépatocellulaire, ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*, TARE : radioembolisation transarterielle à l'yttrium 90, UNOS : *United Network for Organ Sharing*

*Équipe multidisciplinaire : chirurgiens, radiologistes interventionnels, hépatologues, oncologues, radio-oncologues, spécialistes en médecine nucléaire, patient

3.5. Études en cours

La recherche des études en cours a permis d'identifier six ECR comparant la TARE à l⁹⁰Y à d'autres traitements tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la radiothérapie stéréotaxique (Tableau 10). Plusieurs registres cliniques prospectifs ainsi que des études prospectives non comparatives s'intéressant à des combinaisons de traitements avec la TARE sont également en cours.

Tableau 10. Liste des études en cours concernant la TARE à l⁹⁰Y pour le traitement du CHC

No Pays	Intervention vs comparateur	Indicateurs principaux	Début / Fin prévue
ECR			
NCT01556490* 94 sites	TheraSphere™ + sorafénib vs sorafénib	Survie globale	Mars 2012 / Septembre 2022
NCT05063565* États-Unis	TheraSphere™ + immunothérapie [†] vs TheraSphere™	Réponse objective Durée de la réponse	Août 2022 / Mai 2026
NCT05016245* Chine	TheraSphere™ vs TACE	Temps de progression Innocuité dans les 60 jours	Septembre 2021 / Août 2025
NCT04235660 États-Unis	TARE vs radiothérapie stéréotaxique	Faisabilité du recrutement	Juillet 2020 / Mai 2024
NCT05377034 Singapour	TARE + immunothérapie [‡] vs TARE + placebo	Meilleure réponse globale	Juillet 2022 / Novembre 2025
NCT05157451 États-Unis	TARE vs radiothérapie stéréotaxique	Faisabilité du recrutement	Décembre 2022 / Janvier 2026
Études prospectives non comparatives			
NCT02072356 États-Unis	TARE	Réponse au traitement Temps de survie Effets indésirables	Octobre 2010 / Août 2027
NCT03256994 France	SIR-Spheres®	Description du contexte clinique	Août 2017 / Juillet 2022
NCT04736121* États-Unis	SIR-Spheres®	Taux de réponse globale Durée de réponse	Mai 2021 / Mars 2024
NCT03912844 Allemagne	SIR-Spheres®	n participants recevant une transplantation ou une résection hépatique après la TARE	Juillet 2019 / Juin 2024
NCT03099564 États-Unis	TARE + Pembrolizumab	Survie sans progression	Mars 2017 / Juillet 2022
NCT04124991 Corée	TARE + Durvalumab	Temps de progression	Juin 2020 / Janvier 2022
Revue systématique			
CRD42016033315 Chine	Tout comparateur	Mortalité de toute cause Qualité de vie Effets indésirables graves	Janvier 2016 / Juillet 2016

CHC : carcinome hépatocellulaire, ECR : essai contrôlé randomisé, TARE : radioembolisation transartérielle

*Commandité par un fabricant

[†]Durvalumab et Tremelimumab

[‡]Atezolizumab et Bevacizumab

3.6. Résultats des études économiques

Comparaison de la TARE à l⁹⁰Y aux traitements systémiques par sorafénib ou lenvatinib

Au total, cinq études économiques comparant l'utilisation de la TARE à une thérapie systémique (sorafénib ou lenvatinib) ont été retenues dont trois issues des rapports d'évaluation de l'ACMTS et de la NIHR [29, 41, 42] et deux récemment publiées [45, 46]. L'ensemble des études est résumé au tableau 11.

Rognoni *et al.* 2017 (Italie) [41]

Les résultats de l'analyse coût-utilité réalisée par Rognoni *et al.* suggèrent que comparativement à l'utilisation du sorafénib, la TARE serait coût-efficace chez les patients présentant un CHC de stade intermédiaire et dominante chez les patients ayant un CHC de stade avancé (moins chère et plus efficace) [41]. Toutefois, certaines limites méthodologiques sont à considérer en lien avec la source des données puisque celles-ci proviennent entre autres d'une collecte prospective en milieu réel de soins de trois centres hospitaliers

italiens. Les résultats cliniques considérés dans les analyses étaient en faveur d'un bénéfice significatif de la survie globale dans le sous-groupe de patients de stade BCLC C traités par TARE. À noter que l'étude économique a été réalisée avant l'obtention des résultats des ECR SARAH et SIRveNIB.

NIHR, 2020 (Royaume-Uni) [29]

Une analyse coût-utilité a été réalisée dans le cadre du rapport du NIHR afin d'évaluer l'efficacité de la TARE comparativement au sorafénib ou au lenvatinib chez les patients non opérables BCLC B/C et non admissibles à la TACE [29]. Les résultats des études SARAH, SIRveNIB et REFLECT ont principalement été utilisés. Selon les auteurs, la TARE générerait moins de QALY et serait plus coûteuse que le traitement au sorafénib et au lenvatinib. La TARE serait considérée comme non coût-efficace lorsqu'un seuil de capacité à payer de 30 000 £/QALY est utilisé.

Muszbeek et al. 2021 (Royaume-Uni) [42]

L'étude économique de Muszbeek *et al.* financée par l'industrie repose principalement sur l'utilisation des résultats de l'étude SARAH [42]. Selon la conclusion des auteurs, la TARE pourrait être moins chère et plus efficace au plan coût-efficacité comparativement au sorafénib chez les patients avec un CHC non opérable et non admissibles à la TACE, lorsqu'un seuil de capacité à payer de 20 000 £/QALY est utilisé. Les auteurs mentionnent que les coûts et les résultats cliniques sont semblables dans les deux groupes, mais que la TARE pourrait être un traitement alternatif limitant les effets indésirables liés aux traitements systémiques.

Zarca et al. 2021 (France) [45]

L'étude de Zarca *et al.* visait à évaluer le rapport entre les coûts et l'utilité d'un traitement de TARE comparativement à ceux du sorafénib pour des patients atteints d'un CHC de stade BCLC C ou d'un nouveau cancer primaire non admissibles à un traitement curatif ou des patients ayant déjà subi sans succès deux cycles de TACE [45]. L'étude a reçu un financement institutionnel et en provenance de l'industrie. Une modélisation économique a été développée en utilisant les données de l'ECR SARAH en incluant uniquement les patients ayant reçu au moins une dose de TARE ou de sorafénib au cours de l'étude. Les résultats indiquent que l'utilisation de la TARE ne constituait pas une option de traitement coût-efficace comparativement au sorafénib pour le traitement des CHC de stade avancé.

Pollock et al. 2020 (Royaume-Uni) [46]

L'étude de Pollock *et al.*, financée par l'industrie, porte sur une analyse des coûts à trois ans associés aux traitements par TARE ou par voie systémique chez des patients atteints d'un CHC non opérable de stade BCLC B ou C non admissibles à la TACE [46]. Les coûts ont été estimés selon les perspectives des systèmes de soins de santé de quatre pays européens (France, Italie, Espagne et Royaume-Uni). Les résultats de cette étude économique suggèrent selon le pays, que la TARE serait associée à des coûts 5,4 à 26,5 % plus faibles selon le pays en comparaison avec des traitements systémiques (inhibiteurs de tyrosines kinases). Les auteurs ont conclu que l'utilisation de la TARE représentait une option de traitement prudente au plan financier pour traiter les patients atteints d'un CHC non opérable.

Comparaison de la TARE à l'⁹⁰Y avec la TACE ou la DEB-TACE

Deux études médico-économiques comparant un traitement de TARE à celui par TACE ou DEB-TACE ont été recensées dans le cadre de cette revue sommaire de la littérature [43, 44]. Les principaux résultats sont présentés au tableau 11.

Rostambeigi et al. 2014 (États-Unis) [43]

L'analyse coût-efficacité réalisée par Rostambeigi *et al.* visait à comparer la TARE et la TACE chez les patients traités pour un CHC [43]. Les résultats suggèrent que l'utilisation de la TARE chez des patients atteints d'un cancer de stade avancé (BCLC C) pourrait être considérée plus efficace que la TACE malgré des coûts plus élevés. Toutefois, les patients de stade précoce ou intermédiaire (BCLC A/B) ne présenteraient pas de bénéfices associés à la TARE.

Manas *et al.*, 2021 (Royaume-Uni) [44]

L'étude de Manas *et al.* financée par l'industrie visait à estimer le ratio coût-efficacité de la TARE par TheraSphere™ comparativement aux autres traitements par embolisation chez les patients avec un CHC de stade précoce ou intermédiaire non opérable [44]. Les résultats indiquent que pour un seuil de capacité à payer de 30 000 £ par QALY, la TARE pourrait être considérée comme une intervention coût-efficace comparativement à l'usage de la TACE ou de la DEB-TACE.

Tableau 11. Principales caractéristiques des analyses économiques comparant la TARE à l⁹⁰Y aux thérapies systémiques ou à la TACE dans le traitement du CHC

Auteurs, année [ref]	Pays	Population ciblée	Types d'analyse	Perspective (horizon temporel)	Coût-efficacité de la TARE
Comparaison de la TARE aux traitements systémiques (sorafénib, lenvatinib)					
Rognoni <i>et al.</i> , 2017 [41]	Italie	Intermédiaire ou avancé	ACU	Système de santé (à vie)	Oui
NIHR, 2020 [29]	Royaume-Uni	Intermédiaire ou avancé	ACU	Système de santé (10 ans)	Non*
Muszbeq <i>et al.</i> , 2021 [42]	Royaume-Uni	Intermédiaire ou avancé	ACU	Système de santé (à vie)	Oui
Zarca <i>et al.</i> , 2021 [45]	France	Intermédiaire ou avancé	ACU	Fournisseur de soins (5 ans)	Non
Pollock <i>et al.</i> , 2020 [46]	Royaume-Uni	Intermédiaire ou avancé	AC	Système de santé (3 ans)	Oui (coûts inférieurs)
Comparaison de la TARE à l⁹⁰Y avec de la TACE ou de la DEB-TACE					
Rostambeigi <i>et al.</i> , 2014 [43]	États-Unis	Précoce, intermédiaire ou avancé	ACE	Assureur (Medicare) (à vie)	Non (précoce, intermédiaire) Oui (avancé)
Manas <i>et al.</i> , 2021 [44]	Royaume-Uni	Précoce ou intermédiaire	ACU	Système de santé (20 ans)	Oui*

£ : livres sterling, AC : analyse de coûts, ACE : analyse coût-efficacité, ACU : analyse coût-utilité, CHC : carcinome hépatocellulaire, DEB-TACE : chimioembolisation transartérielle par microbilles à élution médicamenteuse, NIHR : *National Institute for Health and Care Research*, QALY : année de vie pondérée par la qualité (*quality-adjusted life year*), TACE : chimioembolisation transartérielle, TARE à l⁹⁰Y : radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90

*Seuil de 30 000 £/QALY

†Seuil de 20 000 £/QALY

3.7. Estimation de l'impact budgétaire au CHU de Québec

Dans le cadre de cette revue sommaire, il n'a pas été possible de réaliser une analyse des dépenses et des économies en lien avec l'introduction de la TARE à l⁹⁰Y pour le traitement du CHC au CHU de Québec en alternative aux autres stratégies thérapeutiques. Actuellement, le coût unitaire estimé pour un traitement par TARE à l⁹⁰Y est de 16 846 \$. À ce montant doivent s'ajouter d'autres coûts liés, entre autres, à la pré-évaluation du patient (p. ex. : artériographie, scintigraphie), à la mobilisation des ressources humaines requises aux différentes étapes du traitement et à la gestion des effets indésirables et des déchets radioactifs. Le coût unitaire d'un traitement par DEB-TACE avec microbilles imbibées de doxorubicine 75 mg et incluant l'hospitalisation (admission d'une nuit selon la pratique standard) serait de 3 387 \$ en moyenne, selon les données estimées par la DPCO à partir de cinq cas traceurs. À ce montant, devraient également s'ajouter les coûts reliés entre autres à la pré-évaluation du patient et à la gestion des effets indésirables. Les coûts des traitements systémiques aux inhibiteurs de kinases (sorafénib, lenvatinib) sont couverts par la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) et peuvent atteindre 27 000 à 88 000 \$ selon le dosage et la molécule pour une période de

quatre mois de traitement tel que recommandé par la RAMQ. Les coûts reliés à l'évaluation du patient, la préparation en pharmacie, l'hospitalisation et la gestion des effets indésirables devraient aussi être considérés pour les traitements systémiques.

4. PRINCIPAUX CONSTATS

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer du foie le plus fréquent. Il est souvent associé à un mauvais pronostic en particulier pour les tumeurs de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B/C) non opérables;
- Chez les patients non opérables ou non admissibles à une transplantation hépatique, les traitements sont essentiellement à visée palliative et reposent notamment sur la chimioembolisation transartérielle (TACE), la chimioembolisation par microbilles à élution médicamenteuse (DEB-TACE), l'embolisation transartérielle et les traitements systémiques par inhibiteurs de kinases (p. ex. : sorafénib, lenvatinib) ou par immunothérapie (p. ex. : bévacizumab, atézolizumab). Le choix du traitement dépend entre autres du stade de la maladie, de la fonction hépatique et de l'état fonctionnel du patient;
- La radioembolisation transartérielle à l'yttrium 90 (TARE) est un mode de radiothérapie interne sélective qui consiste à administrer des microbilles radioactives via l'artère hépatique afin de délivrer de fortes doses d'irradiation au sein de la tumeur et d'en bloquer l'afflux sanguin;
- La TARE est généralement réalisée en radiologie interventionnelle en collaboration avec le service de médecine nucléaire après une évaluation clinique et radiologique précise de l'admissibilité du patient par une équipe multidisciplinaire;
- Comparativement à l'utilisation du sorafénib seul pour le traitement des patients avec CHC de stade intermédiaire ou avancé non opérable et non admissibles aux thérapies transartérielles, les résultats provenant de deux revues de synthèse et trois ECR de grande envergure et de bonne de qualité méthodologique suggèrent que :
 - la TARE seule ou en combinaison avec le sorafénib ne serait pas significativement associée à une amélioration de la survie globale, de la survie sans progression ou de la réponse tumorale [deux revues de synthèse (Lemieux *et al.*, Venerito *et al.*) et trois ECR (SARAH, SIRveNIB, SORAMIC)];
 - la TARE serait associée à une réduction des effets indésirables sévères de grade 3 ou plus [deux revues de synthèse (Lemieux *et al.*, Venerito *et al.*) et deux ECR (SARAH, SIRveNIB)], mais à un accroissement lorsqu'associée au sorafénib [un ECR (SORAMIC)];
 - la TARE seule serait associée à une qualité de vie supérieure [un ECR(SARAH)] ou équivalente [un ECR (SIRveNIB)], mais les données sont de faible qualité en raison d'un nombre important de données manquantes;
- Comparativement à la TACE (ou DEB-TACE) pour le traitement des patients atteints de CHC de stade précoce ou intermédiaire non opérable, mais admissibles aux thérapies transartérielles, les résultats provenant de deux revues de synthèse et de quatre ECR portant sur de très petits échantillons :
 - divergent sur les points suivants :
 - la TARE ne serait pas significativement associée à une amélioration de la survie globale médiane, de la survie sans progression ou de la réponse tumorale selon une revue de synthèse (Lemieux *et al.*) et trois ECR (SIRTACE, PREMIERE et Pitton *et al.*), mais serait significativement associée à une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression comparativement à la DEB-TACE selon les résultats d'un ECR (TRACE);

- la TARE serait associée à une amélioration de la survie globale à deux et trois ans de suivi comparativement à la TACE, mais à une réduction de la survie globale lorsque comparée à la DEB-TACE à deux ans de suivi selon les résultats d'une revue de synthèse (Yang *et al.*) et d'un ECR (Pitton *et al.*);
 - mais concordent sur les éléments suivants :
 - la TARE améliorerait de manière significative le temps de progression tumorale [deux ECR (PREMIERE, TRACE)];
 - la TARE ne serait pas associée à une réduction des effets indésirables sévères [deux revues de synthèse (Lemieux *et al.*, Yang *et al.*), trois ECR (SIRTACE, PREMIERE, TRACE)];
- Selon les auteurs de sept rapports d'évaluation des technologies de la santé émanant de cinq organismes différents :
 - les résultats des études retenues n'indiqueraient aucune différence d'efficacité clinique entre la TARE et le sorafénib pour les patients présentant un CHC de stade avancé (ACMTS, NIHR);
 - les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour comparer l'efficacité des traitements dans le contexte de CHC de stades précoce et intermédiaire (ACMTS, NIHR);
 - la TARE pourrait être une option de traitement du CHC avancé non opérable chez l'adulte, seulement si elle est utilisée chez les patients non admissibles à une TACE présentant une fonction hépatique normale (NICE) ou pour lesquels la TACE ou les traitements systémiques ont échoué ou ne sont pas envisageables (HAS);
 - le traitement par TARE est indiqué pour le CHC avancé non opérable en raison des coûts similaires au traitement par sorafénib, à une proportion attendue d'effets indésirables inférieure et une amélioration de la qualité de vie des patients (MSAC);
- Selon les recommandations de plusieurs sociétés savantes en oncologie :
 - l'utilisation de thérapies locorégionales (incluant la TARE) est possible chez les patients atteints de CHC pour lesquels les traitements curatifs chirurgicaux (ablation, transplantation) ne sont pas possibles ou à titre de pont en vue d'autres thérapies (NCCN);
 - la TARE pourrait être considérée comme une option de traitement pour les CHC de stade avancé dont la tumeur est confinée au foie chez les patients présentant une bonne fonction hépatique et pour qui aucune thérapie systémique n'est possible (ESMO);
 - les données probantes sont insuffisantes pour émettre un avis en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la TARE, ou d'autres thérapies non chirurgicales, en remplacement d'un traitement par TACE afin d'améliorer la survie des adultes ayant un CHC de stade intermédiaire (CCO) ou avancé (CCO, ACC);
- Selon trois avis d'experts :
 - il pourrait être possible d'utiliser la TARE à visée curative pour traiter des patients atteints d'un CHC de stade précoce ou intermédiaire non admissibles à une chirurgie avec l'objectif d'un *downstaging* ou d'un pont en vue d'une éventuelle transplantation hépatique ou ablation, et ce, en concertation avec une équipe multidisciplinaire (Swersky *et al.*, Liu *et al.*, Reig *et al.*);

- chez les patients avec un CHC de stade avancé, les avis sont partagés, certains recommandant l'utilisation de la TARE avec une intention palliative (Swersky *et al.*, Liu *et al.*), d'autres mentionnant que les données seraient insuffisantes pour se prononcer (Reig *et al.*);
- Plusieurs études sont en cours de réalisation et devraient apporter un éclairage supplémentaire sur la place de la TARE comparativement ou en combinaison avec les autres traitements disponibles incluant notamment l'immunothérapie;
- Les résultats des études économiques présentent des conclusions divergentes quant au rapport entre les coûts et l'efficacité de la TARE pour le traitement des CHC de stade intermédiaire ou avancé. Des incertitudes liées aux données cliniques utilisées, à la perspective d'analyse et à la généralisation des conclusions au contexte québécois demeurent;
- Les données relatives aux coûts des thérapies au CHU de Québec collectées dans le cadre de cette revue sommaire de la littérature sont insuffisantes pour mener une analyse de l'impact budgétaire en lien avec l'introduction de la TARE en alternative aux autres traitements actuellement disponibles au CHU de Québec.

RÉFÉRENCES

- [1] Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2022. Canadian Cancer Society. 2022.
- [2] Canadian Cancer Society Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics 2017, ed. Toronto, ON 2017.
- [3] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(15): 1450-62.
- [4] Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022; 76(3): 681-93.
- [5] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60(8): 646-9.
- [6] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 6.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 378-90.
- [8] Viñal D, Minaya-Bravo A, Prieto I, Feliu J, Rodriguez-Salas N. Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with gastrointestinal malignancies. *Clinical and Translational Oncology*. 2022; 24(5): 796-808.
- [9] Sharma NK, Kappadath SC, Chuong M, Folkert M, Gibbs P, Jabbour SK, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for permanent implant brachytherapy using Yttrium-90 microsphere radioembolization for liver tumors. *Brachytherapy*. 2022((Sharma N.K.) Department of Radiation Oncology, Penn State Hershey School of Medicine, PA, Hershey(Kappadath S.C.) Department of Imaging Physics, UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, United States(Chuong M.) Department of Radiation Oncology, Miami C).
- [10] Kim SP, Cohalan C, Kopeck N, Enger SA. A guide to 90Y radioembolization and its dosimetry. *Physica Medica*. 2019; 68: 132-45.
- [11] Comité d'évolution de la pratique en oncologie (CEPO). Évaluation des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Direction québécoise de cancérologie 2013.
- [12] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHUM. La place de l'embolisation dans le traitement palliatif des hépatomes. Note de synthèse. 2016.
- [13] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHUM. L'Yttrium-90 dans la prise en charge de carcinomes hépatocellulaires. Note de synthèse 2020.
- [14] Desnoyer ABa, A.; Beaulieu, A.; Lamarre, A.; Daigle, C.; Giguère, C.; Lalonde, C.; Leblanc, E.; Comeau, E.L.; Côté, F.; Couture, F.; Deshaies, I.; Arsenault, F.; Garneau, G.; Bertin Ouellet, J.F.; Doucet, L.; Desrosiers, M.A.; Béland, M.; Leclerc, M.; Tesolin, M.; Chénard Poirier, M.; Munger, M.; Camiré, M.; Laroche, O.; Laroche, O.; Chouinard, P.; Lemieux, C.; Gilbert, P.; Bradette, S.; Ferland, S.; Boudreault, M.F.; Ouellet, J.F. Réunion de mise à jour, consensus du CHU de Québec sur la prise en charge des patients avec carcinome hépatocellulaire.: CHU de Qumébec - Université Laval 2022.
- [15] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008.
- [16] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30(1): 52-60.
- [17] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
- [18] Yang B, Liang J, Qu Z, Yang F, Liao Z, Gou H. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0227475.
- [19] Venerito M, Pech M, Canbay A, Donghia R, Guerra V, Chatellier G, et al. NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Metaanalysis of Selective Internal Radiation Therapy with (90)Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Nucl Med*. 2020; 61(12): 1736-42.
- [20] Lemieux S, Buies A, Turgeon AF, Hallet J, Daigle G, Côté F, et al. Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021; 16(3 March).
- [21] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(12): 1624-36.

- [22] Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1913-21.
- [23] Rieke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019; 71(6): 1164-74.
- [24] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015; 35(6): 1715-21.
- [25] Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 151(6): 1155-63 e2.
- [26] Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022; 303(3): 699-710.
- [27] Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Worns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38(2): 352-60.
- [28] Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH). Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-stage Hepatocellular Carcinoma. Review CHT 2021.
- [29] Walton M, Wade R, Claxton L, Sharif-Hurst S, Harden M, Patel J, et al. Selective internal radiation therapies for unresectable early-, intermediate- or advanced-stage hepatocellular carcinoma: systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020; 24(48): 1-264.
- [30] Medical Services Advisory Committee. Application No. 1493 - Transarterial radioembolisation using yttrium-90 (TARE-Y) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). 2018.
- [31] Medical Services Advisory Committee. Transarterial radioembolisation with yttrium-90 (TARE-Y) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. 2019.
- [32] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. In: Technology appraisal guidance. 2021:33 p.
- [33] Haute autorité de santé (HAS). THERASPHERE, Microsphères d'Yttrium-90. 2018.
- [34] Haute autorité de santé (HAS). SIR-SPHERE, Microsphères d'Yttrium-90. 2022.
- [35] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines N, ed. 2022.
- [36] Vogel A, Martinelli E, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa, Committee EG. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021; 32(6): 801-5.
- [37] Cancer Care Alberta . Hepatocellular Carcinoma. In: Guideline Resource Unit. 2021.
- [38] Meyers BM KJ, Cosby R, Beecroft R, Chan K, Coburn N, Feld J, Jonker D, Mahmud, A, Ringash J. Non-surgical management of advanced hepatocellular carcinoma. In: *Program in Evidence-Based Care Guideline No: 2-24 BEING UPDATED*. Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2019.
- [39] Liu DM, Leung TW, Chow PK, Ng DC, Lee RC, Kim YH, et al. Clinical consensus statement: Selective internal radiation therapy with yttrium 90 resin microspheres for hepatocellular carcinoma in Asia. *Int J Surg*. 2022; 102: 106094.
- [40] Swersky A, Kulik L, Kalyan A, Grace K, Caicedo JC, Lewandowski RJ, et al. Contemporary Algorithm for the Management of Hepatocellular Carcinoma in 2021: The Northwestern Approach. *Seminars in Interventional Radiology*. 2021; 38(4): 432-7.
- [41] Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017; 20(3): 336-44.
- [42] Muszbek N, Remak E, Evans R, Brennan VK, Colaone F, Shergill S, et al. Cost-utility analysis of selective internal radiation therapy with Y-90 resin microspheres in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2021; 17(9): 1055-68.
- [43] Rostambeigi N, Dekarske AS, Austin EE, Golzarian J, Cressman EN. Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25(7): 1075-84.
- [44] Manas D, Bell JK, Mealing S, Davies H, Baker H, Holmes H, et al. The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(2): 401-8.

- [45] Zarca K, Mimouni M, Pereira H, Chatellier G, Vilgrain V, Durand-Zaleski I. Cost-Utility Analysis of Transarterial Radioembolization With Yttrium-90 Resin Microspheres Compared With Sorafenib in Locally Advanced and Inoperable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Ther*. 2021; 43(7): 1201-12.
- [46] Pollock RF, Colaone F, Guardiola L, Shergill S, Brennan VK. A cost analysis of SIR-Spheres yttrium-90 resin microspheres versus tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in France, Italy, Spain and the UK. *J Med Econ*. 2020; 23(6): 593-602.
- [47] Mazzaferro V. Efficacy Evaluation of TheraSphere to Treat Inoperable Liver Cancer With Blockage of the Portal Vein. 2019.
- [48] El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, Shaker MK, Dechene A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver Int*. 2015; 35(2): 627-35.
- [49] 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(8): 1920-8.
- [50] Akinwande O, Philips P, Scoggins C, Martin RC. Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study. *Anticancer research*. 2016; 36(1): 239-46.
- [51] Carr BI, Irish W, Federle MP. Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with or without portal vein thrombosis. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57(104): 1375-81.
- [52] Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21(2): 224-30.
- [53] Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22(12): 1697-705.
- [54] McDevitt JL, Alian A, Kapoor B, Bennett S, Gill A, Levitin A, et al. Single-Center Comparison of Overall Survival and Toxicities in Patients with Infiltrative Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization or Drug-Eluting Embolic Transarterial Chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017; 28(10): 1371-7.
- [55] Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36(3): 714-23.
- [56] Soydal C, Arslan MF, Kucuk ON, Idilman R, Bilgic S. Comparison of survival, safety, and efficacy after transarterial chemoembolization and radioembolization of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B-C hepatocellular cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2016; 37(6): 646-9.
- [57] Rieke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int*. 2015; 35(2): 620-6.
- [58] Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39(11): 1580-8.
- [59] Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018; 15(3): 299-310.
- [60] Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, Ingraham CR, Kogut MJ, Kwan S, et al. Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(6): 777-85 e1.
- [61] Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014; 61(2): 309-17.
- [62] Hickey R, Mouli S, Kulik L, Desai K, Thornburg B, Ganger D, et al. Independent Analysis of Albumin-Bilirubin Grade in a 765-Patient Cohort Treated with Transarterial Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(6): 795-802.
- [63] Kirchner T, Marquardt S, Werncke T, Kirstein MM, Brunkhorst T, Wacker F, et al. Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2019; 44(4): 1554-61.

- [64] Maccauro M SC, Chiesa C, Romito R, Spreafico C, Morosi C, et al. Trans-arterial radioembolization (TARE) with Y90 glass microspheres plus sorafenib versus tare alone for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) : A matched case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: S291.
- [65] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Gupta R, Ryu RK, Miller FH, et al. Prospective evaluation of patients with early-/intermediate-stage hepatocellular carcinoma with disease progression following arterial locoregional therapy: candidacy for systemic treatment or clinical trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24(8): 1189-97 e2.
- [66] Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(10): 1358-65 e1.
- [67] Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, Tatum CM, Hahl MJ, Ravindra KV, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am Coll Surg*. 2009; 208(3): 375-82.
- [68] Bhangoo MS, Karnani DR, Hein PN, Giap H, Knowles H, Issa C, et al. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6(5): 469-78.
- [69] Biederman DM, Titano JJ, Lee KM, Pierobon ES, Schwartz M, Facciuto ME, et al. Yttrium-90 Glass-Based Microsphere Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Secondary to the Hepatitis B Virus: Safety, Efficacy, and Survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26(11): 1630-8.
- [70] Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, Pierobon ES, Alshebeeb K, Schwartz M, et al. Outcomes of Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: Resin versus Glass Microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(6): 812-21 e2.
- [71] Cho YY, Lee M, Kim HC, Chung JW, Kim YH, Gwak GY, et al. Radioembolization Is a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Propensity Score Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0154986.
- [72] d'Abadie P, Walrand S, Hesse M, Annet L, Borbath I, van den Eynde M, et al. Prediction of tumor response and patient outcome after radioembolization of hepatocellular carcinoma using 90Y-PET-computed tomography dosimetry. *Nuclear Medicine Communications*. 2021: 747-54.
- [73] de la Torre MA, Buades-Mateu J, de la Rosa PA, Lue A, Bustamante FJ, Serrano MT, et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int*. 2016; 36(8): 1206-12.
- [74] Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int*. 2015; 35(3): 1036-47.
- [75] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 140(2): 497-507 e2.
- [76] Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A, Blanc-Durand P, Boubaker A, Pomoni A, et al. Resin Versus Glass Microspheres for (90)Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry. *J Nucl Med*. 2017; 58(8): 1334-40.
- [77] Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S, Zophel K, Plodeck V, Kuhn JP, et al. Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; 42(3): 405-12.
- [78] Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Cost-effectiveness analysis of treatments involving radioembolization in intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res*. 2018; 7(3): 209-21.
- [79] Marqueen KE, Kim E, Ang C, Mazumdar M, Buckstein M, Ferket BS. Cost-Effectiveness Analysis of Selective Internal Radiotherapy With Yttrium-90 Versus Sorafenib in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *JCO oncology practice*. 2021; 17(2): e266-e77.
- [80] Chaplin S TM, Lapon J, White J. . Economic evaluation of glass yttrium-90 microspheres versus sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: cost effectiveness analysis in the United Kingdom. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38: S279-80.
- [81] Parikh ND SA, Kulik LM, Hutton D. . Cost-effectiveness of sorafenib versus selective internal radiation therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 68: 532A-3A.

- [82] Palmer D RP, Shah T, Yu D, Shergill S, Patterson K, et al. . Cost effectiveness of selective internal radiation therapy (SIRT) with Y- 90 resin microspheres versus sorafenib in Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C hepatocellular carcinoma patients in the UK. . *Ann Oncol*. 2017; 28: 239–40.
- [83] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10126): 1163-73.
- [84] Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusi on of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psychooncology*. 2004; 13(2): 73-9.
- [85] Goin JER, C.A.; Dancey, J.E.; Sickles, C.J.; Leung, D.A.; Soulen, M.C. 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 Journal of Nuclear Medicine*. 2004; 35(18): 49-56.
- [86] Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1): S194-205.
- [87] Kepcke 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(3): 768-75.
- [88] 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(7): 572-86.
- [89] 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(12): 1627-39.
- [90] 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(6): 1587-96.
- [91] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008; 47(1): 71-81.
- [92] 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(10): 1673-81.
- [93] 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(3): 453-61.
- [94] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller 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(5): 1741-9.
- [95] 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(1): 52-64.
- [96] Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl*. 2004; 10(2 Suppl 1): S107-10.
- [97] Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45(2): 101590.
- [98] Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv238-iv55.
- [99] Loffroy R, Ronot M, Greget M, Bouvier A, Mastier C, Sengel C, et al. Short-term Safety and Quality of Life Outcomes Following Radioembolization in Primary and Secondary Liver Tumours: a Multi-centre Analysis of 200 Patients in France. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021; 44(1): 36-49.
- [100] Helmberger T, Golfieri R, Pech M, Pfammatter T, Arnold D, Cianni R, et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021; 44(1): 21-35.
- [101] Brown D, Krebs H, Brower J, O'Hara R, Wang E, Vaheesan K, et al. Incidence and risk factors for sustained hepatic function toxicity 6 months after radioembolization: analysis of the radiation-emitting sir-spheres in non-resectable liver tumor (RESIN) registry. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(2): 639-57.

- [102] Frantz S, Matsuoka L, Vaheesan K, Petroziello M, Golzarian J, Wang E, et al. Multicenter Evaluation of Survival and Toxicities of Hepatocellular Carcinoma following Radioembolization: Analysis of the RESiN Registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2021; 32(6): 845-52.
- [103] Cappelli A, Sangro P, Mosconi C, Deppe I, Terzi E, Bilbao JI, et al. Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma of intermediate B2 substage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(3): 661-8.
- [104] Hermann AL, Dieudonne A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020; 296(3): 673-84.
- [105] Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V, Pereira H, Chatellier G, Ross PJ. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol*. 2020; 16(1): 4315-25.
- [106] Pereira H, Bouattour M, Dioguardi Burgio M, Assenat E, Gregory J, Bronowicki JP, et al. Health-related quality of life in locally advanced hepatocellular carcinoma treated by either radioembolisation or sorafenib (SARAH trial). *Eur J Cancer*. 2021; 154: 46-56.
- [107] D'Avola D, Lnarrairaegui M, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Alegre F, Herrero JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *HepatoGastroenterology*. 2009; 56(96): 1683-8.
- [108] Kwok PC, Leung KC, Cheung MT, Lam TW, Szeto LT, Chou SQ, et al. Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(11): 1897-904.
- [109] Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(4): 635-43.
- [110] Akinwande OP, P.; Scoggins, C.; Martin, R.C.G. Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study. *Anticancer Research*. 2016; 36: 239-46.
- [111] Ma MX AL, Garas G, Macquillan G, O'Dea M, Samuelson S, et al. Selective internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Combination with sorafenib is associated with improved survival outcomes. *J Hepatol*. 2014(1): S211.

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles aux liens suivants :

CHU de Québec-Université Laval : <https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/evaluation.aspx>



Reproduction en tout ou en partie et distribution non commerciale permises, en mentionnant la source : CHU de Québec-Université Laval. Aucune modification autorisée. © CHU de Québec-Université Laval. 2022