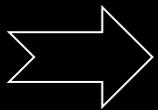


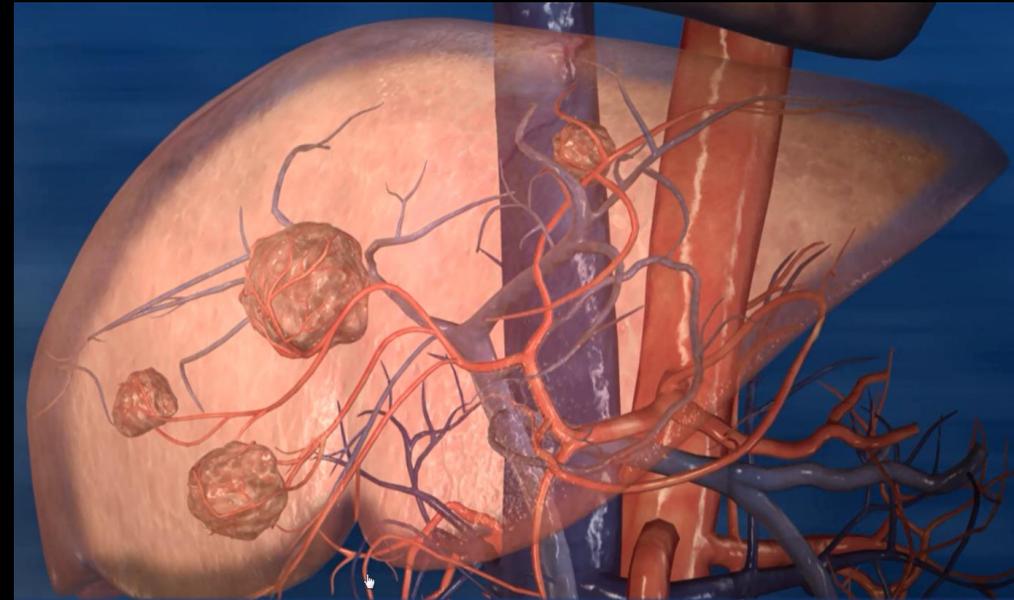
Actualités en radioembolisation hépatique pour les tumeurs primitives et secondaires

Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) : Le concept

- Délivrer localement et sélectivement une dose très importante d'irradiation à toutes les tumeurs du foie sans tenir compte de leur origine ou de leur localisation, tout en maintenant une dose d'irradiation faible au niveau du tissu hépatique sain.
- Le traitement s'appuie :
 - Vascularisation préférentielle du parenchyme sain via le système Porte (70/30)
 - hypervascularisation artérielle tumorale



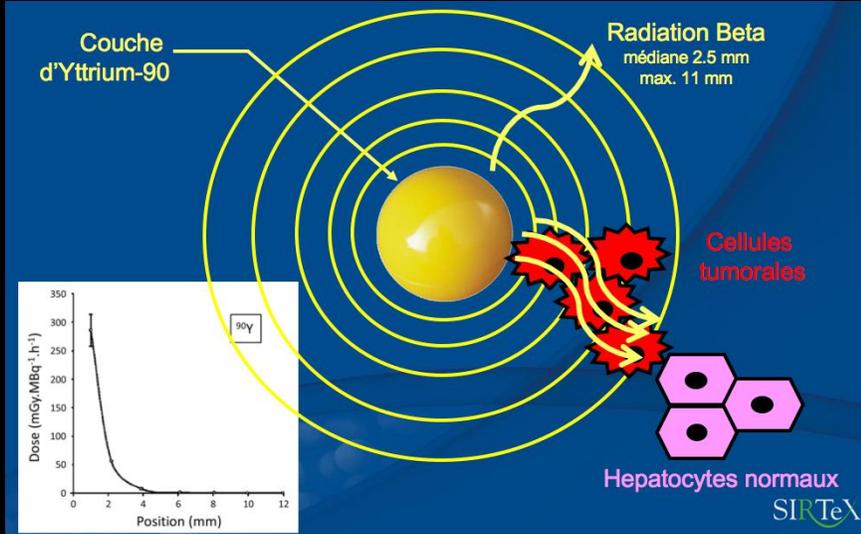
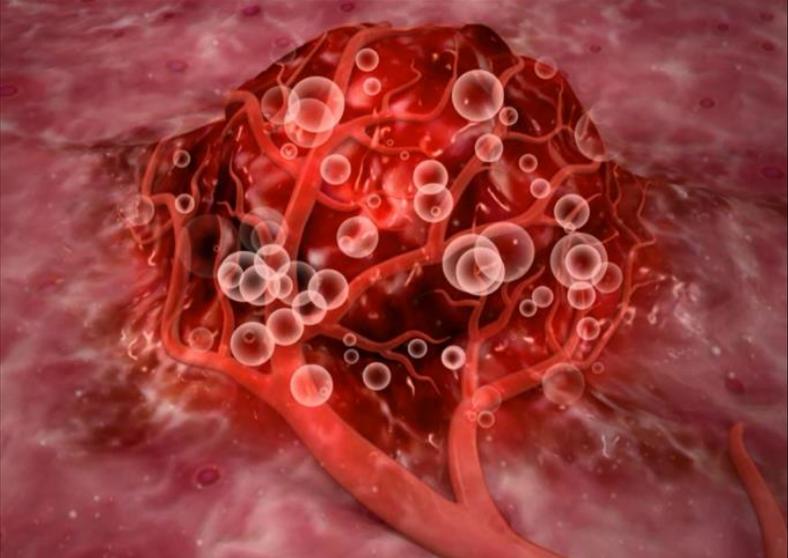
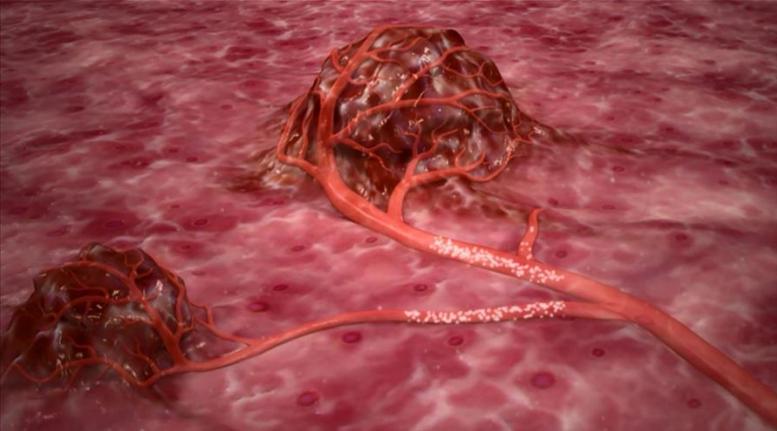
**SELECTIVITE
FLUX-DEPENDANT**

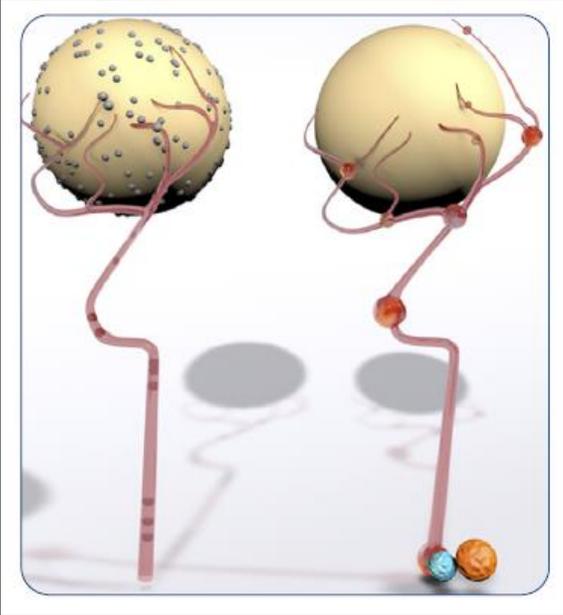


Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) : Le concept

- Utilise les microsphères marquées à l' ⁹⁰Yttrium: Demie vie : 64h

Mode d' action





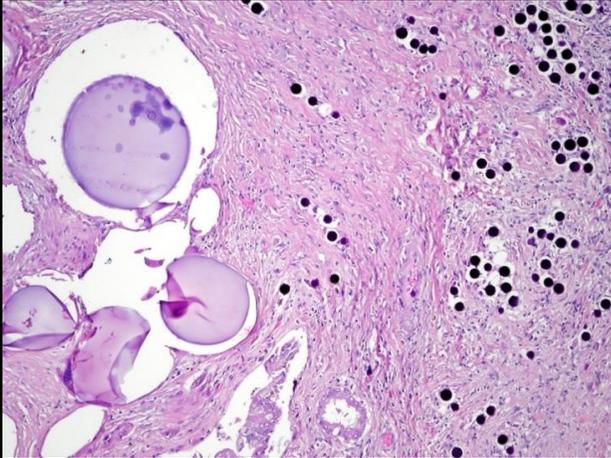
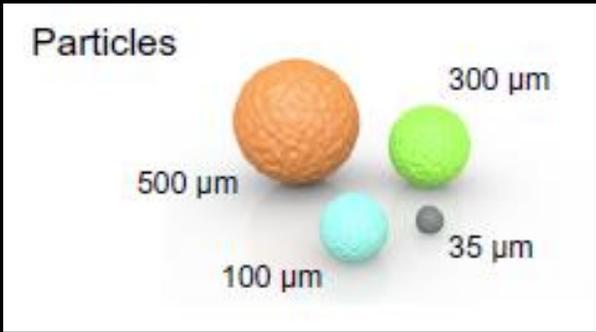
Tumeur hyper-vascularisée

Sphères dans le flux sanguin

Gravité spécifique de SIR-Spheres = 1,1 g/ml
Gravité spécifique des globules rouge = 1,125 g/ml

les microsphères en résine SIR-Spheres® suivent sélectivement le flux sanguin jusqu'aux micro-artères nourrissant la tumeur

The diagram shows a human torso with a hyper-vascularized tumor in the chest area. A catheter is inserted into the tumor's blood supply. An inset shows a magnified view of the tumor's internal vasculature, and another inset shows microspheres (blue and orange) in the bloodstream. A text box provides the specific gravity of SIR-Spheres (1.1 g/ml) compared to red blood cells (1.125 g/ml). A caption explains that the microspheres selectively follow the blood flow to the tumor's micro-arteries.



Phase préparatoire

- (Rare voire seul?) Traitement précédé d'une simulation
- Avantage majeur: toxicité/efficacité (mais complexification)

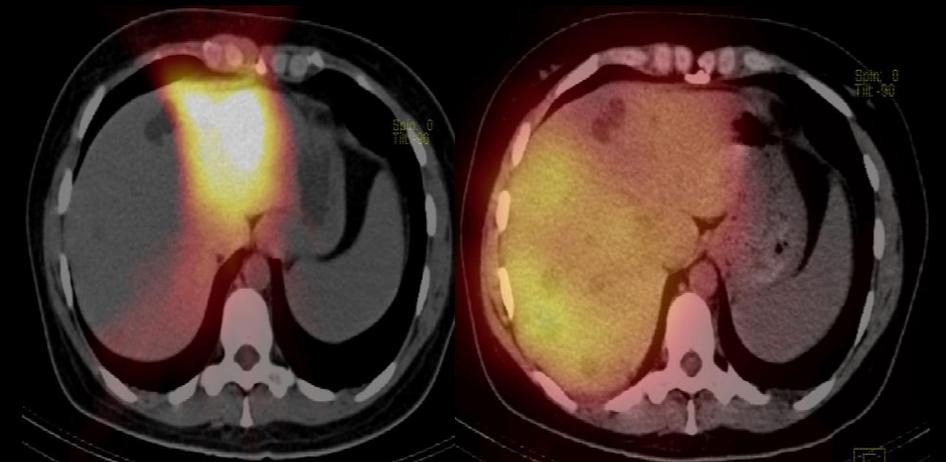
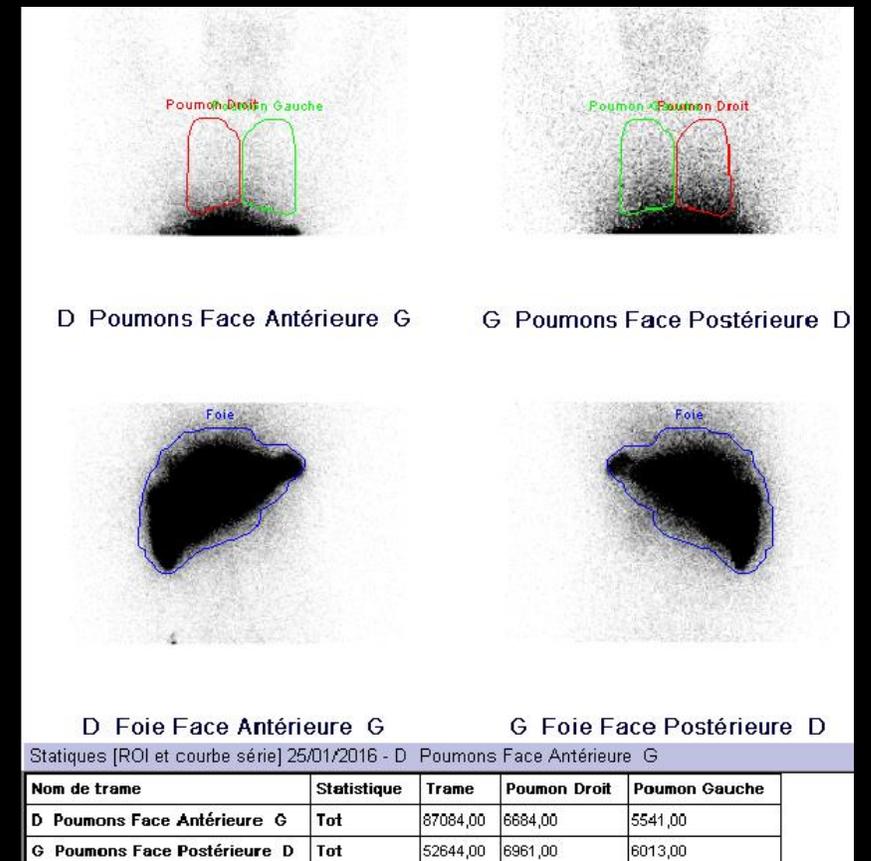
Phase préparatoire

- (Rare voire seul?) Traitement précédé d'une simulation
- Avantage majeur: toxicité/efficacité (mais complexification)
- Artériographie préparatoire au bloc de RI
 - Optimisation de la position du cathéter: cibler la tumeur et éviter les organes à risque
 - Embolisation d'artères à visée digestive
 - Injection lente des MAA 99mTc en position de trt



Phase préparatoire

- (Rare voire seul?) Traitement précédé d'une simulation
- Avantage majeur: toxicité/efficacité (mais complexification)
- Artériographie préparatoire au bloc de RI
 - Optimisation de la position du cathéter: cibler la tumeur et éviter les organes à risque
 - Embolisation d'artères à visée digestive
 - Injection lente des MAA 99mTc en position de ttt
- Scintigraphie aux MAA
 - Quantification du shunt pulmonaire, recherche fixation extra-hépatique, ciblage de la tumeur, dosimétrie



Workflow

- Overview
- Lung Shunt Fraction
- Registration QC
- Segmentation
- Dosimetry
- Report

Dosimetry type

- Standard Dosimetry
- Multi-Compartment Dosimetry

Tools

Dose

- Display isodose lines

Layers

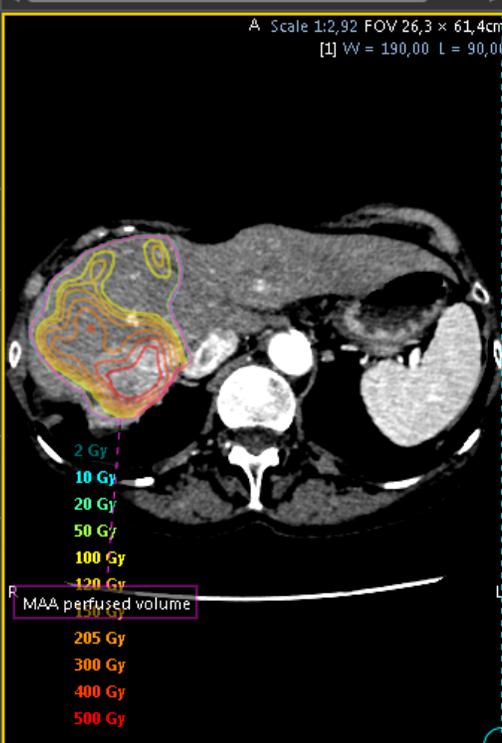
- [1] Artériel 45sec (CT HELICAL MODE, AXIAL)

Structures

- Whole liver
- Tumor
- Healthy liver
- CBCT perfused volu...
- MAA perfused volu...

Artériel 45sec
CT
18/08/2017 11:20
(Anchor)

TAP port:
CT
18/08/2017



Selected Dosimetry Volume

Tomo Tc99m [Recon (A) Corrigee - AC] Remove

12/09/2017 16:09

Whole liver volume	1004,0	cm ³
Lung Shunt Fraction	2,6	% <i>Manually entered</i>
Residual Fraction	1,0	%

	CBCT perfused vol...	MAA perfused volume
Volume, cm ³	424,4	452,6
Perfused Fraction, %	42,3	45,1
Treat	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Summation mode		
Activity, GBq		1,56
Perfused tissue absorbed dose, Gy		161,3
Perfused tumor absorbed dose, Gy		295,5
Perfused viable tumor absorbed dose, Gy		
Perfused normal tissue absorbed dose, Gy		127,8

- ✓ VOI quality check: no overlaps detected
- ✓ Volume consistency check: OK

Totals

Num. Perfused Volumes	1
Required activity	1,56 GBq
Perfused fraction	45,1 %
Perfused tissue absorbed dose	161,3 Gy
Perfused tumor absorbed dose	295,5 Gy
Perfused viable tumor absorbed dose	Gy
Perfused normal tissue absorbed dose	127,8 Gy
Whole liver normal tissue absorbed dose	57,7 Gy
Lung absorbed dose	2,0 Gy

	CBCT perfused vol...	MAA perfused volume
Volume, cm ³	424,4	452,6
Perfused Fraction, %	42,3	45,1
Treat	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Summation mode		
Activity, GBq		1,56
Perfused tissue absorbed dose, Gy		161,3
Perfused tumor absorbed dose, Gy		295,5
Perfused viable tumor absorbed dose, Gy		
Perfused normal tissue absorbed dose, Gy		127,8

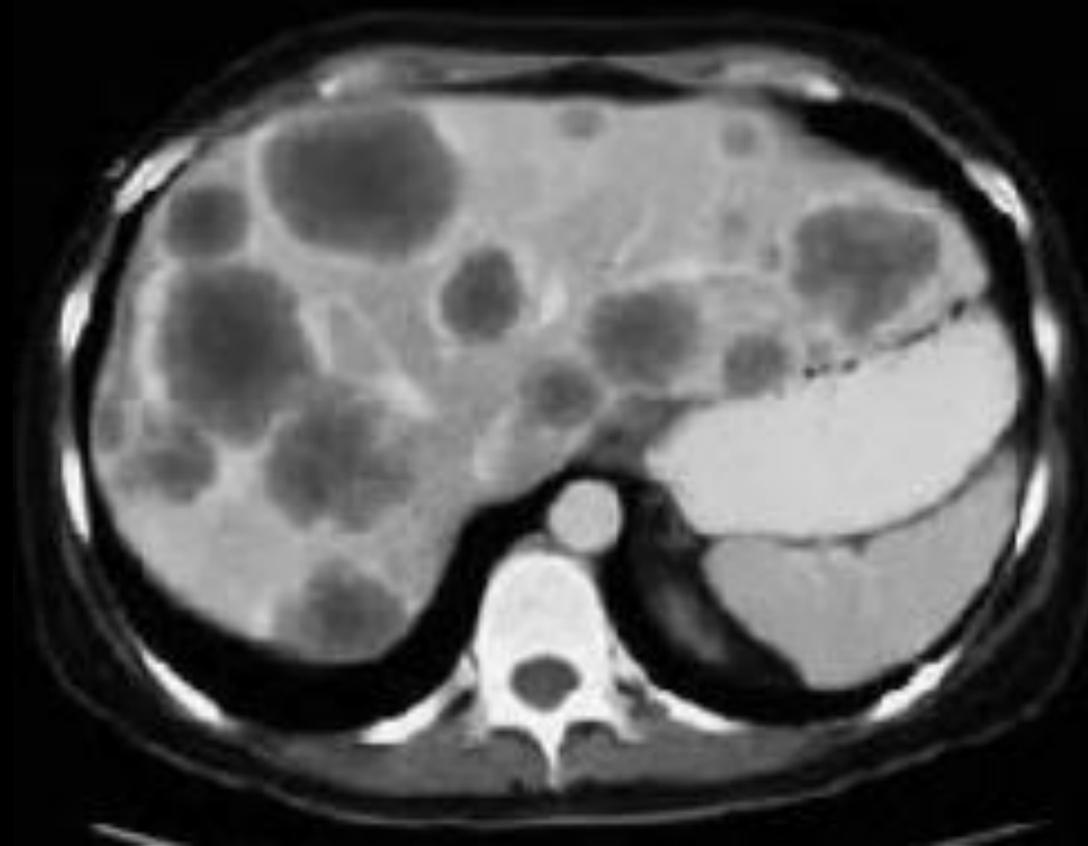
✓ VOI quality check: no overlaps detected 

✓ Volume consistency check: OK 

Totals

Num. Perfused Volumes	1	
Required activity	1,56	GBq
Perfused fraction	45,1	%
Perfused tissue absorbed dose	161,3	Gy
Perfused tumor absorbed dose	295,5	Gy
Perfused viable tumor absorbed dose		Gy
Perfused normal tissue absorbed dose	127,8	Gy
Whole liver normal tissue absorbed dose	57,7	Gy
Lung absorbed dose	2,0	Gy

Traitement des métastases colo-rectales



SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90

AVIS DE LA CNEDiMTS 24 mars 2015

Indications retenues :	Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique Les patients doivent répondre à l'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2] ;- absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) ;- absence de localisation extra-hépatique ;- réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues. La progression sous chimiothérapie doit être documentée.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique de SIR-SPHERES dans les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique ;- l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur(s) retenu(s) :	Traitement symptomatique adapté (« best supportive care »)
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

THERASPHERE, Microsphères d'Yttrium-90

AVIS DE LA CNEDiMTS 28 janvier 2020

Indications retenues :

Métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique

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

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :

- Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;
- Une absence de diffusion extra-hépatique;
- Une charge tumorale <50% et un score Child-Pugh A-B.

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

La progression sous chimiothérapie doit être documentée.

- Autorisation très restrictive



Octobre 2021

- Protocoles de 2^{ème} ligne en fonction des choix de 1^{ère} ligne (grades de recommandation)

Progression sous une 1 ^{ère} ligne à base de : →	LV5FU2 ou xeloda (grade A) ou raltitrexed (grade C)	Folfox (grade A) ou xelox (grade A)	Folfiri (grade A)	LV5FU2 ou Xeloda + beva (grade B)	Folfox ou xelox + beva (grade B)	Folfiri + beva (grade B)	Folfox + cetux* (grade B) ou pani* (grade B)	Folfiri + cetux* (grade B) ou pani* (grade B)	Folfirinox +/- beva (grade B) Et RAS WT	Folfirinox +/- beva (grade B) Et RAS M	Folfirinox +/- anti-EGFR (grade C)
CT de 2 ^{ème} ligne :											
Folfiri	Grade B	Grade B		AE	AE		AE				
Folfox	Grade B		Grade B	AE		AE		AE			
Xelox			Grade B	AE		AE		AE			
Folfox + Beva	AE		Grade B	AE		Grade B		Grade B			AE
Folfiri + Beva	AE	AE		AE	Grade B		AE				AE
Folfox + Cetux*	AE		AE	Non optimal (AE)		Non optimal (AE)					
Folfiri + Cetux*	AE	Grade B		Non optimal (AE)	Non optimal (AE)						
Irinotecan + Cetux*				Non optimal (AE)	Non optimal (AE)				AE		
Folfiri + Pani*	AE	Grade B		Non optimal (AE)	Non optimal (AE)						
Folfiri + Afibercept	AE	Grade B		AE	Grade B		AE				AE
Pani ou Cetux*				Non optimal (AE)	Non optimal (AE)				Grade B		
Regorafenib									AE	Grade A	AE
Trifluridine/Tipiracil									AE	Grade A	AE
Si tumeur BRAF V600E mutée : Encorafenib + Cetuximab	Grade B	Grade B	Grade B	Grade B	Grade B	Grade B	AE	AE	Grade B	Grade B	AE

Traitement loco-régionaux

- Chimiothérapie intra artérielle :

technique la plus ancienne, et consiste à injecter de la chimiothérapie, le plus souvent de l'oxaliplatine, dans les artères hépatiques.

- Deux nouveaux types de traitements intra- artériels ont été récemment développés :

- la chimio-embolisation à l'irinotécan (DEBIRI)
- la radio- embolisation (ThéraSphères ou SIR-sphères).

Ces traitements ne sont envisageables qu'en cas de:

- maladie hépatique prédominante (≤ 5 lésions extra-hépatiques n'engageant pas le pronostic vital)
- fonction hépatique conservée (bilirubine $\leq 2N$).

Octobre 2021

Dès lors qu'il y a des métastases hépatiques prédominantes de CCR, non résécables d'emblée, la question d'un traitement intra-artériel doit maintenant se poser systématiquement (environ 15 % des patients).

Avec la radioembolisation : meilleure SSP

Hendlisz et *al.* 2010
Saxena A, et al. 2005
Kennedy AS et al. 2006

REL : en situation palliative en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique (*recommandation : grade B*)

En 1^{ère} Ligne

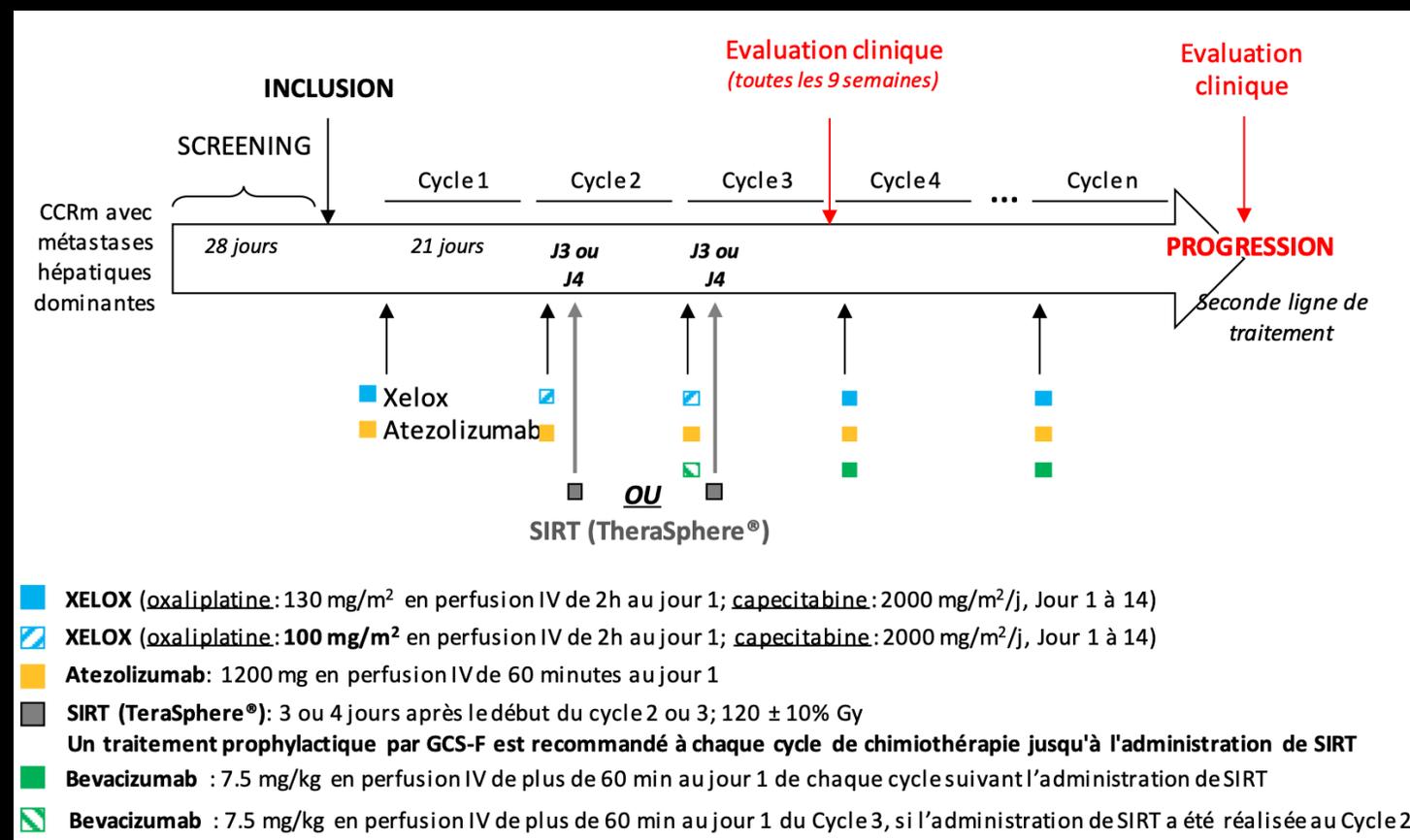
- FOXFIRE GLOBAL a évalué l'efficacité et la tolérance de la REL en 1^{ère} ligne chez des patients ayant un CCR avec métastases hépatiques prédominantes non résécables.
- Essai de phase III randomisé
 - comparait le FOLFOX ± bévacizumab
 - FOLFOX ± bévacizumab plus REL.

Gain en SSP hépatique mais ni en SSP ni en SG.

FFCD 1709 – SIRT CI 01

Étude de phase II prospective, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie interne vectorisée (SIRT), associée au XELOX, bévacizumab et atézolizumab (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) chez des patients atteints d'un cancer colorectal, avec métastases hépatiques prédominantes

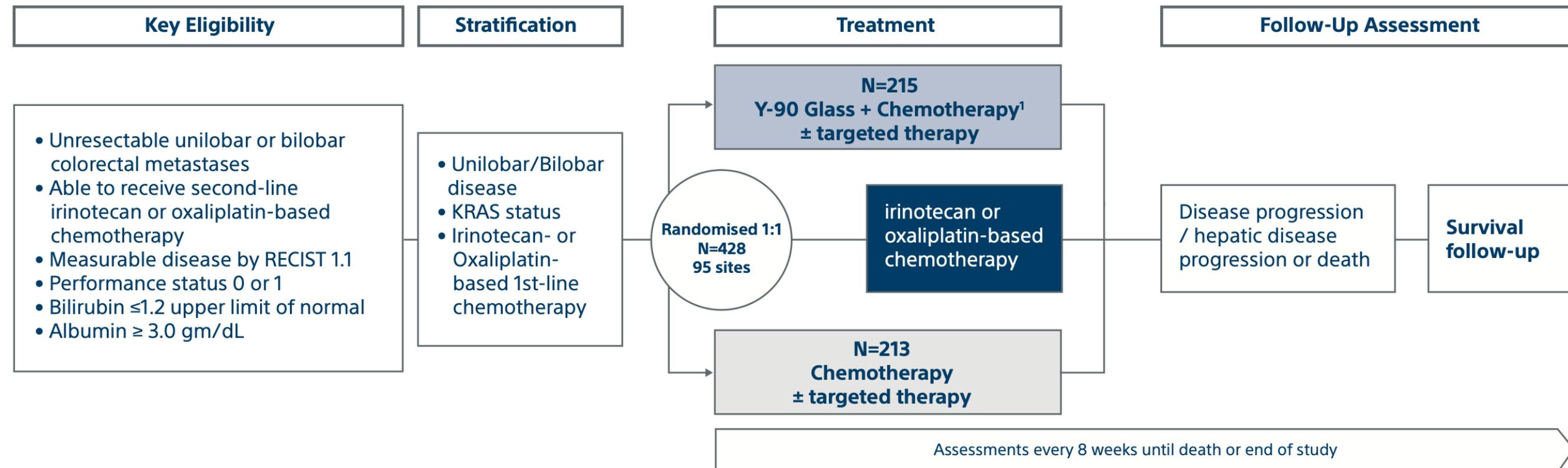
Essai en cours



En 2^{ème} ligne

THERASPHERE™ Y-90 Glass Microspheres | **EPOCH Trial**

An open-label, prospective, multicentre, phase III trial of 428 patients randomised 1:1 to treatment arm (TheraSphere + second-line chemotherapy) vs. control arm (second-line chemotherapy alone) across 95 centers in 13 countries, including North America, Europe and Asia.



PRIMARY ENDPOINTS MET:

TheraSphere transarterial radiation therapy used as a second-line treatment option, demonstrated statistically significant improvements in both primary endpoints of PFS and hPFS in patients with colorectal liver metastases.

Median PFS

0.8 months PFS increase

TheraSphere
+
Second-line Chemo

8.0

Months
n=215

VS

Second-line
Chemo Alone

7.2

Months
n=213

HR (95% CI): 0.69 (0.54, 0.88)

1-sided P-value = 0.0013

Median hPFS

1.9 months hPFS increase

TheraSphere
+
Second-line Chemo

9.1

Months
n=215

VS

Second-line
Chemo Alone

7.2

Months
n=213

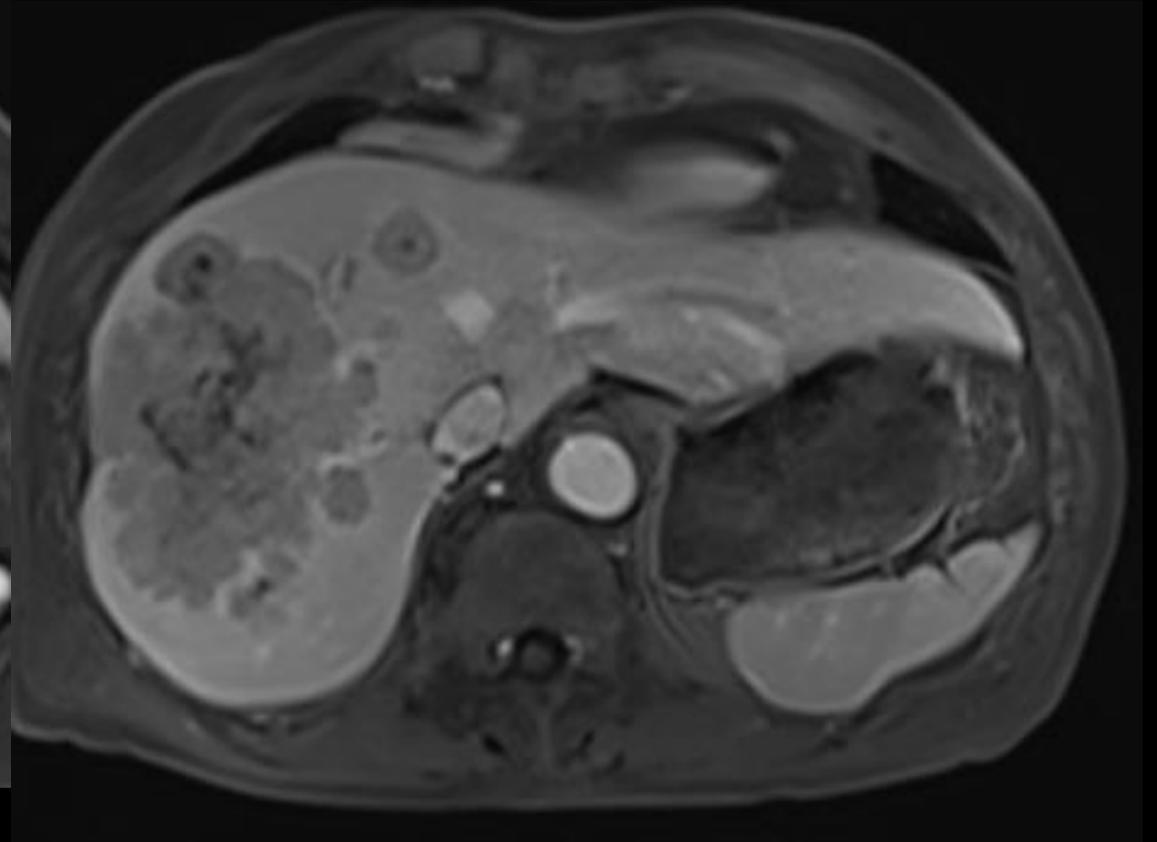
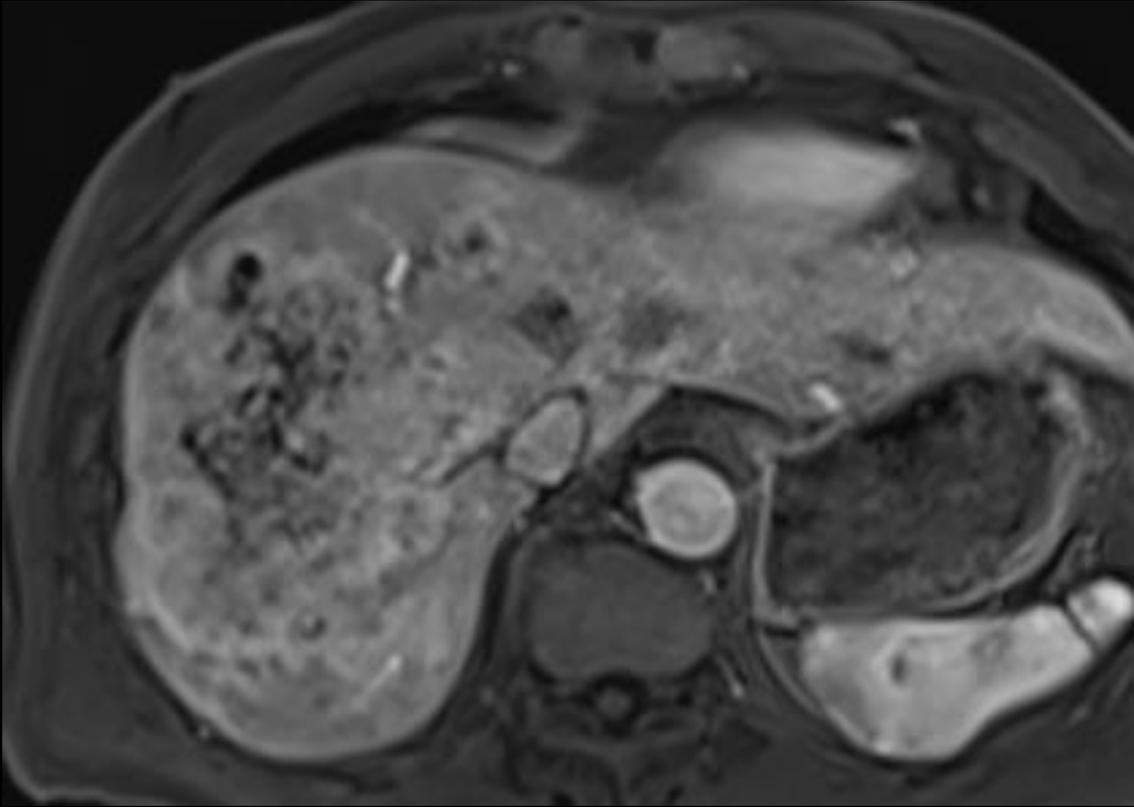
HR (95% CI): 0.59 (0.46, 0.77)

1-sided P-value: <0.0001

Mais, pas de différence significative sur la survie globale

- Intérêt :
 - Patient jeune ?
 - Pause thérapeutique?
 - Qualité de vie?

Carcinome Hépato-cellulaire



THERASPHERE, Microsphères d'Yttrium-90

Demandeur : Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)

AVIS DE LA CNEDiM TS

20 février 2018

Fabricant : Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications
retenues :

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

SIR-SPHERES, microsphères d'Yttrium-90

Demandeur : SIRTEX Medical Europe GmbH (Allemagne)

AVIS DE LA CNEDiM TS

Fabricant : SIRTEX Medical Products Pty Ltd (Australie)

06 novembre 2018

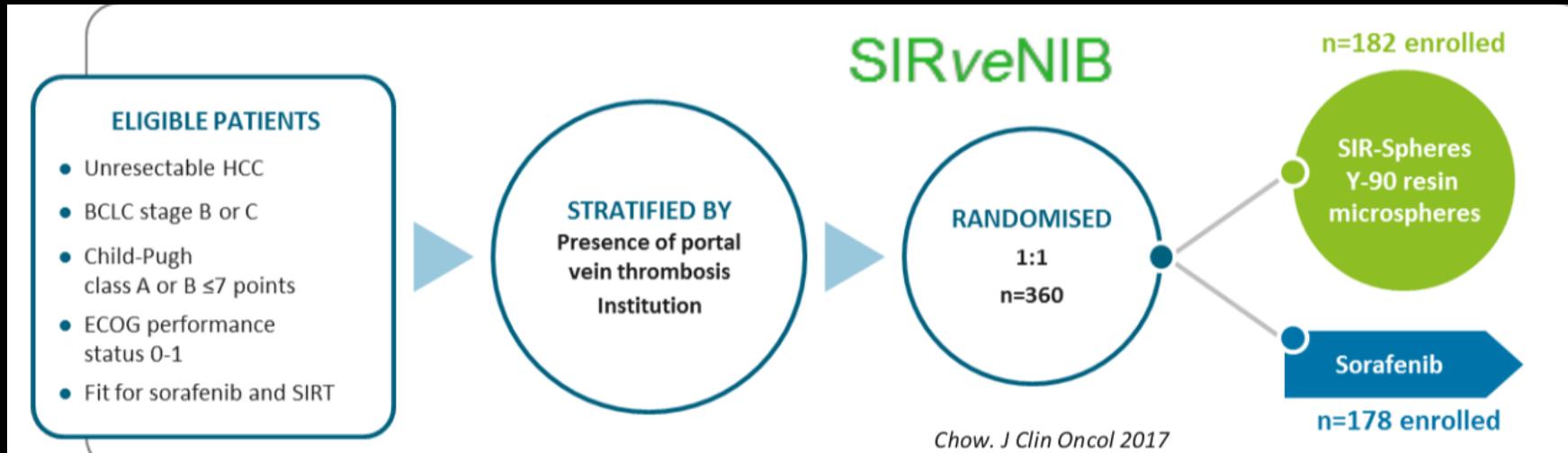
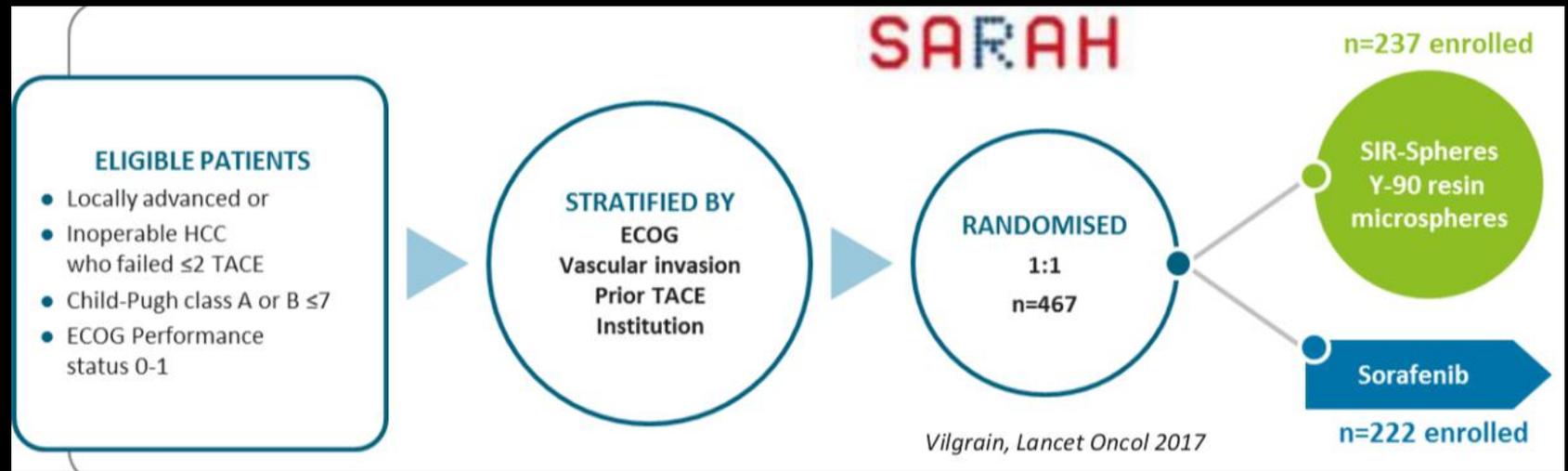
Référence SIR-Y001

Indications
retenues :

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

- Essais de phase III :

Négatifs



- Ne fait pas mieux que le SORAFENIB
- Amélioration de la qualité de vie

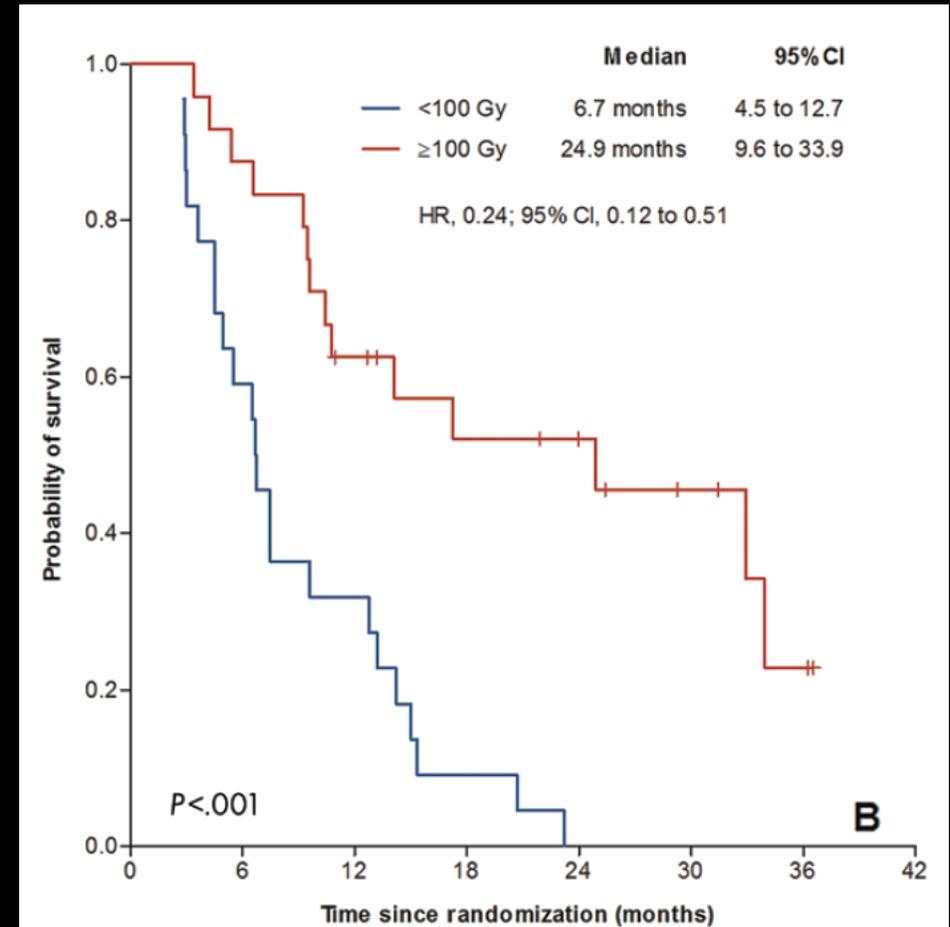
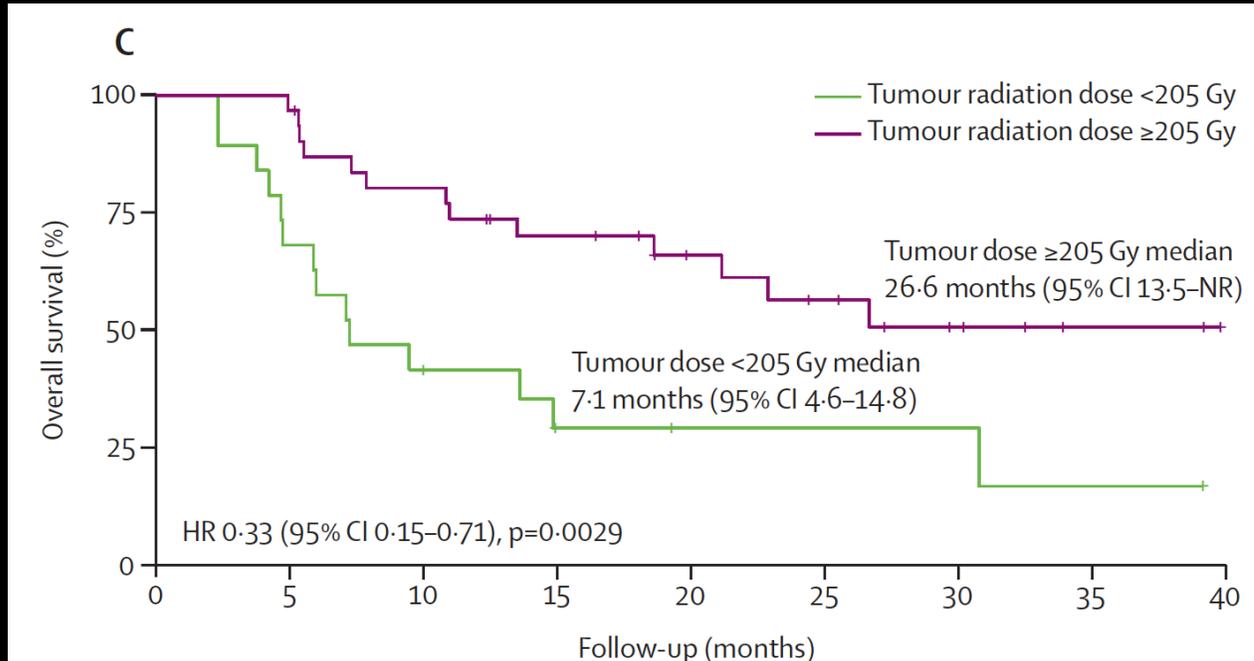
Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial

Etienne Garin, Lambros Tselikas*, Boris Guiu, Julia Chalaye, Julien Edeline, Thierry de Baere, Eric Assenat, Vania Tacher, Corentin Robert, Marie Terroir-Cassou-Mounat, Denis Mariano-Goulart, Giuliana Amaddeo, Xavier Palard, Antoine Hollebecque, Marilynne Kafrouni, Hélène Regnault, Karim Boudjema, Serena Grimaldi, Marjolaine Fourcade, Hicham Kobeiter, Eric Vibert, Samuel Le Sourd, Lauranne Piron, Danièle Sommacale, Sophie Laffont, Boris Campillo-Gimenez, Yan Rolland, on behalf of the DOSISPHERE-01 Study Group†*

Relationship of Tumor Radiation–absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with ^{90}Y in the SARAH Study

*Anne-Laure Hermann, MD • Arnaud Dieudonné, PhD • Maxime Ronot, MD, PhD • Manuel Sanchez, PhD • Helena Pereira, MSc • Gilles Chatellier, MD • Etienne Garin, MD • Laurent Castera, MD, PhD • Rachida Lebtahi, MD • Valérie Vilgrain, MD • For the SARAH Trial Group**

Notion de dosimétrie personnalisée

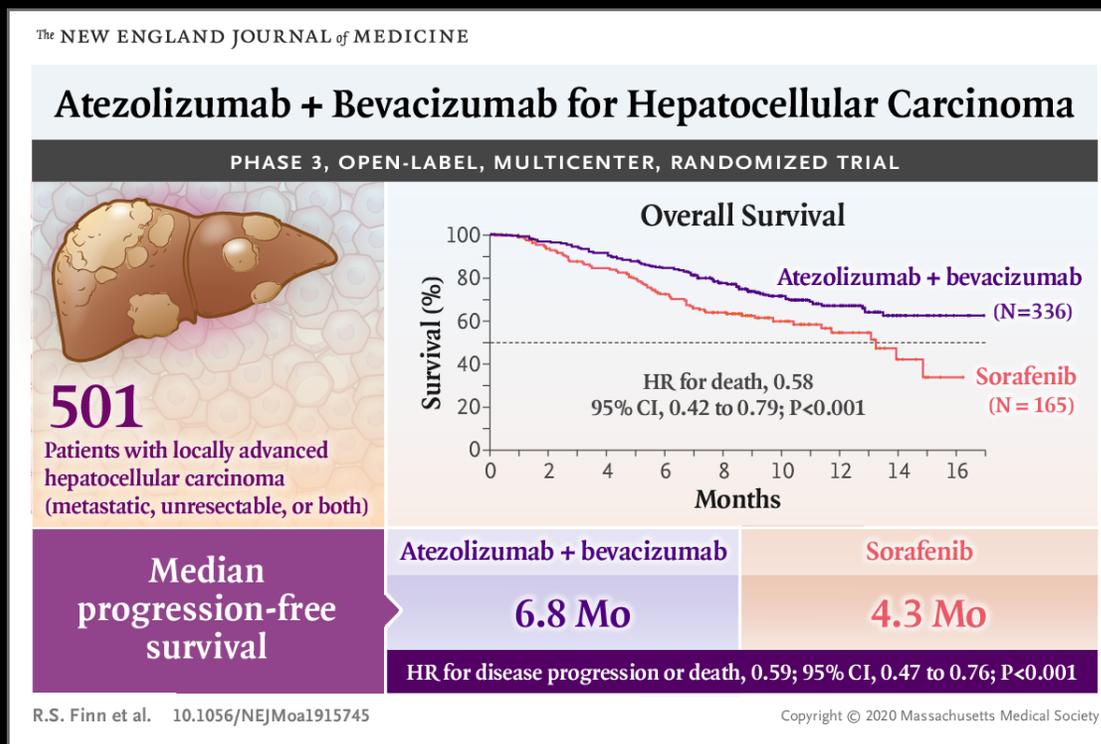


Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Richard S. Finn, M.D., Shukai Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., Masatoshi Kudo, M.D., Valeriy Breder, M.D., Philippe Merle, M.D., Ahmed O. Kaseb, M.D., Daneng Li, M.D., Wendy Verret, Ph.D., *et al.*, for the IMbrave150 Investigators*



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
3 FEVRIER 2021



Avis favorable au remboursement en association au bevacizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

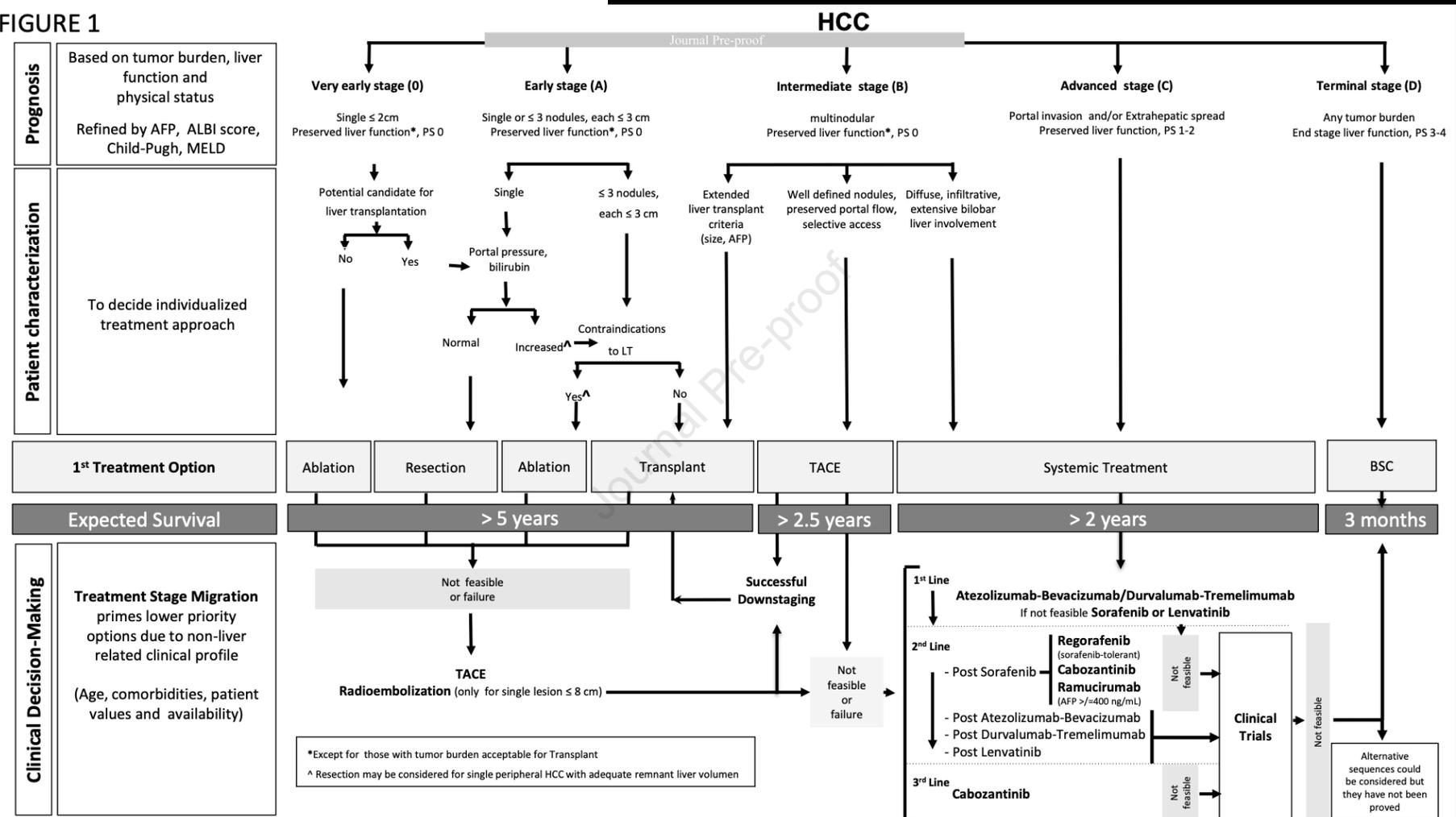
Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

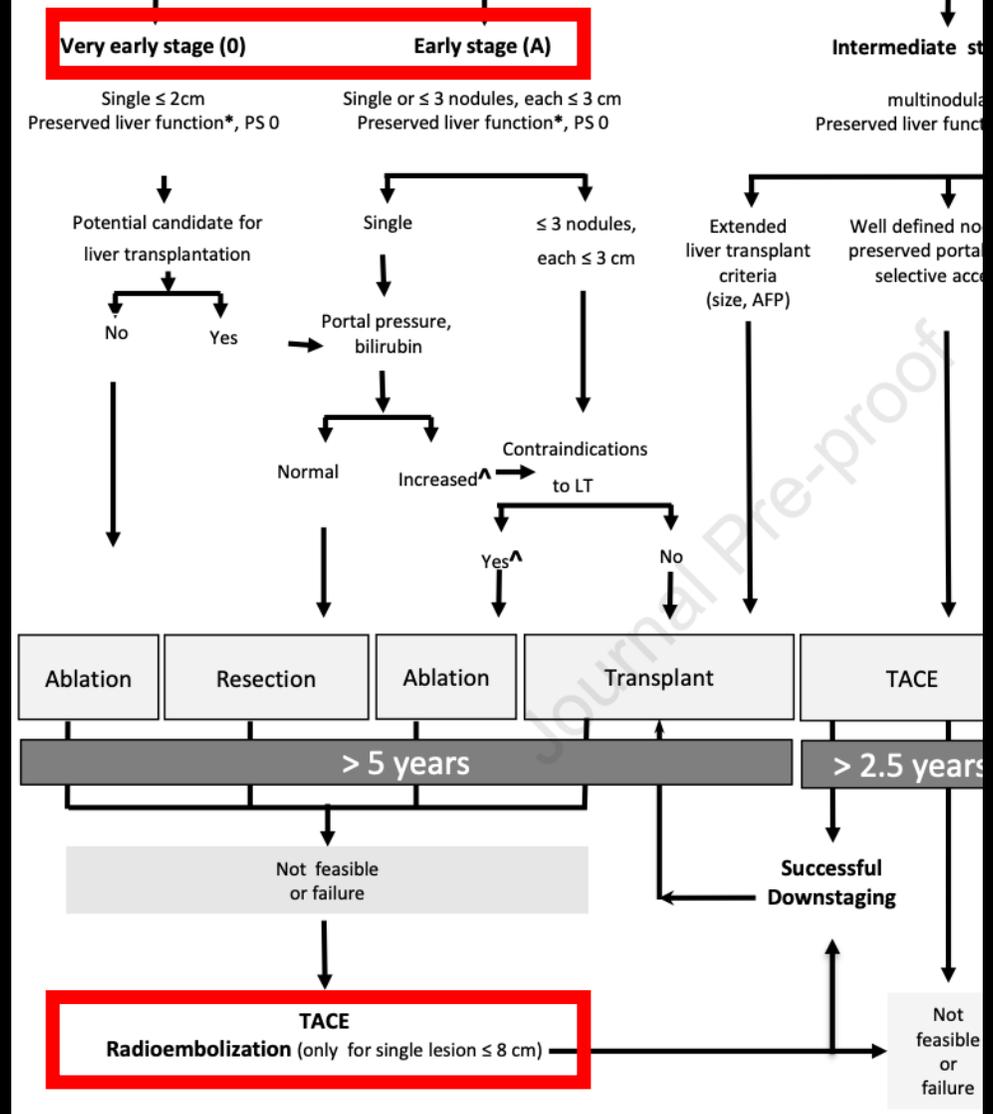


BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update

Maria Reig, Alejandro Forner, Jordi Rimola, Joana Ferrer-Fàbrega, Marta Burrel, Àngeles Garcia-Criado, Robin K. Kelley, Peter R. Galle, Vincenzo Mazzaferro, Riad Salem, Bruno Sangro, Amit G. Singal, Arndt Vogel, Josep Fuster, Carmen Ayuso, Jordi Bruix

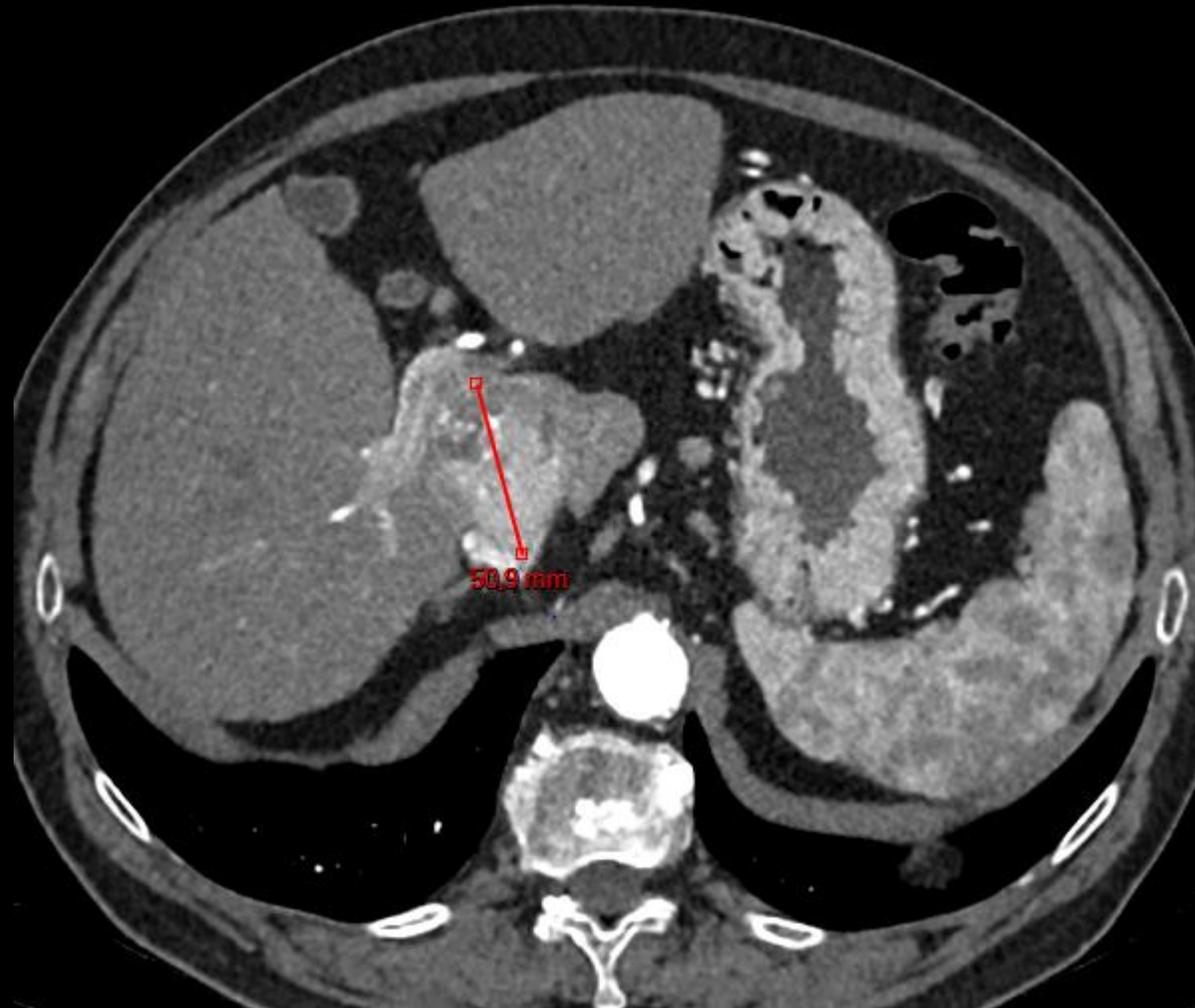
FIGURE 1





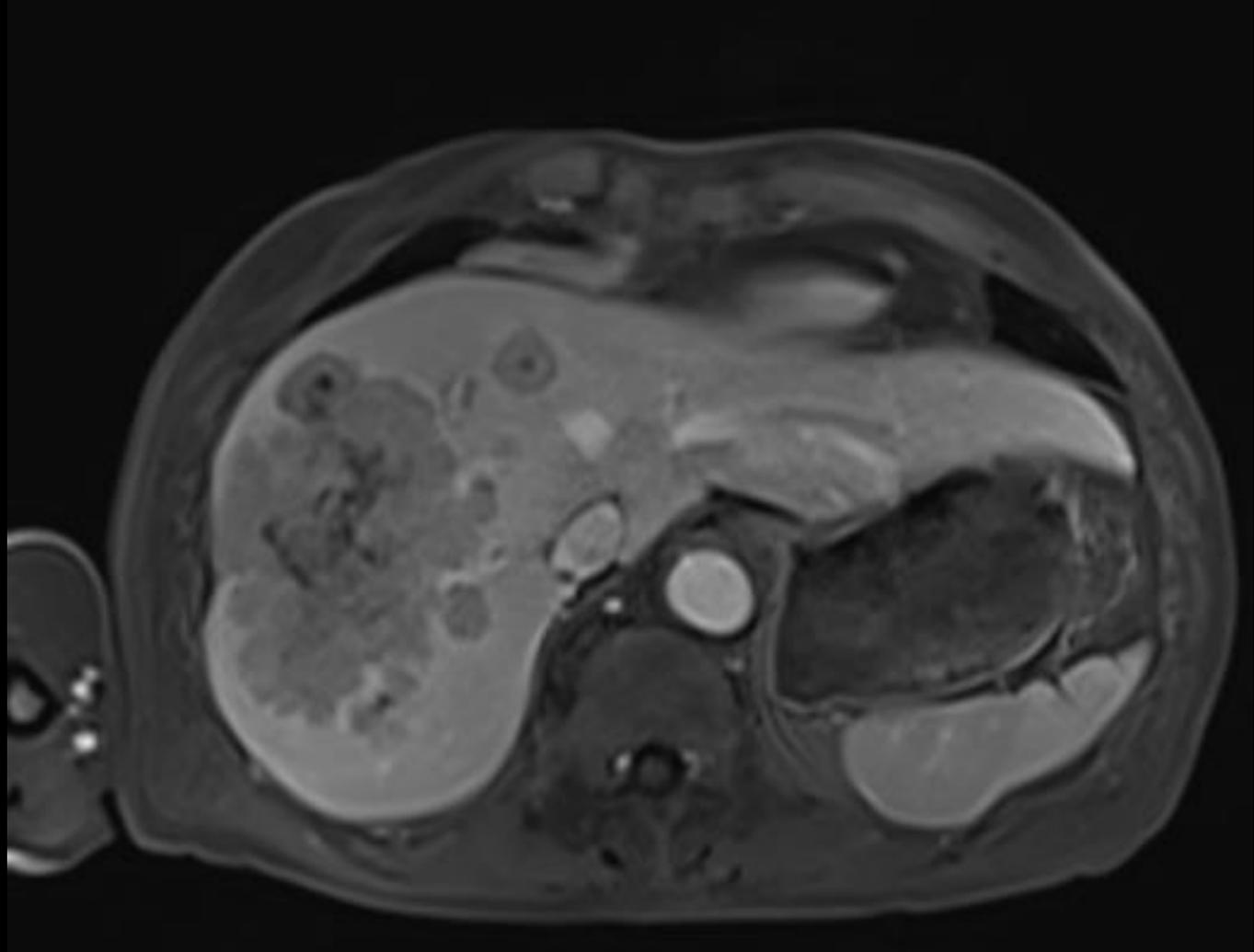
Pour quel traitement loco-régionaux?

- CHC infiltrant



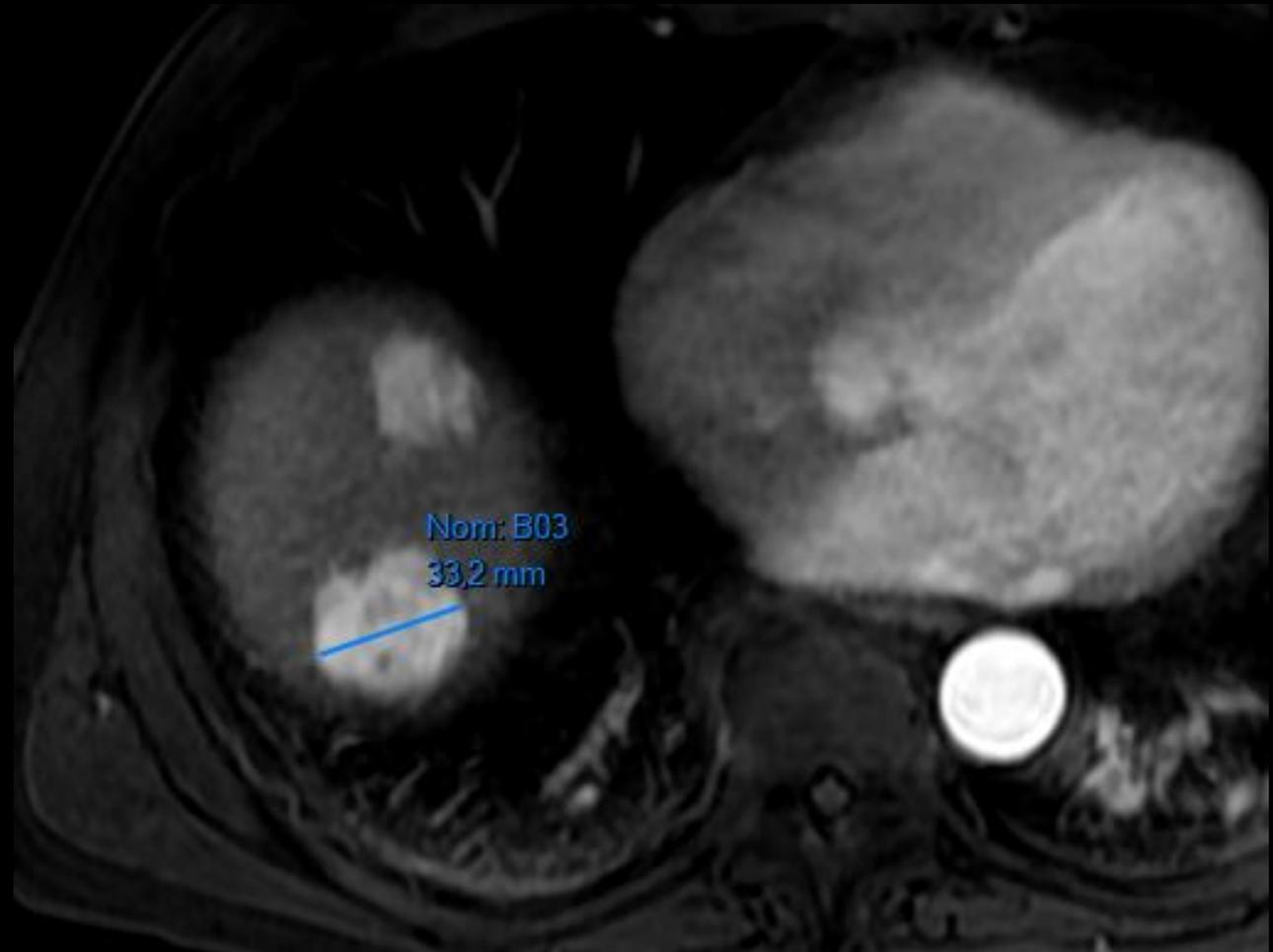
Pour quel traitement loco-régionaux?

- CHC infiltrant
- Volumineux >5cm



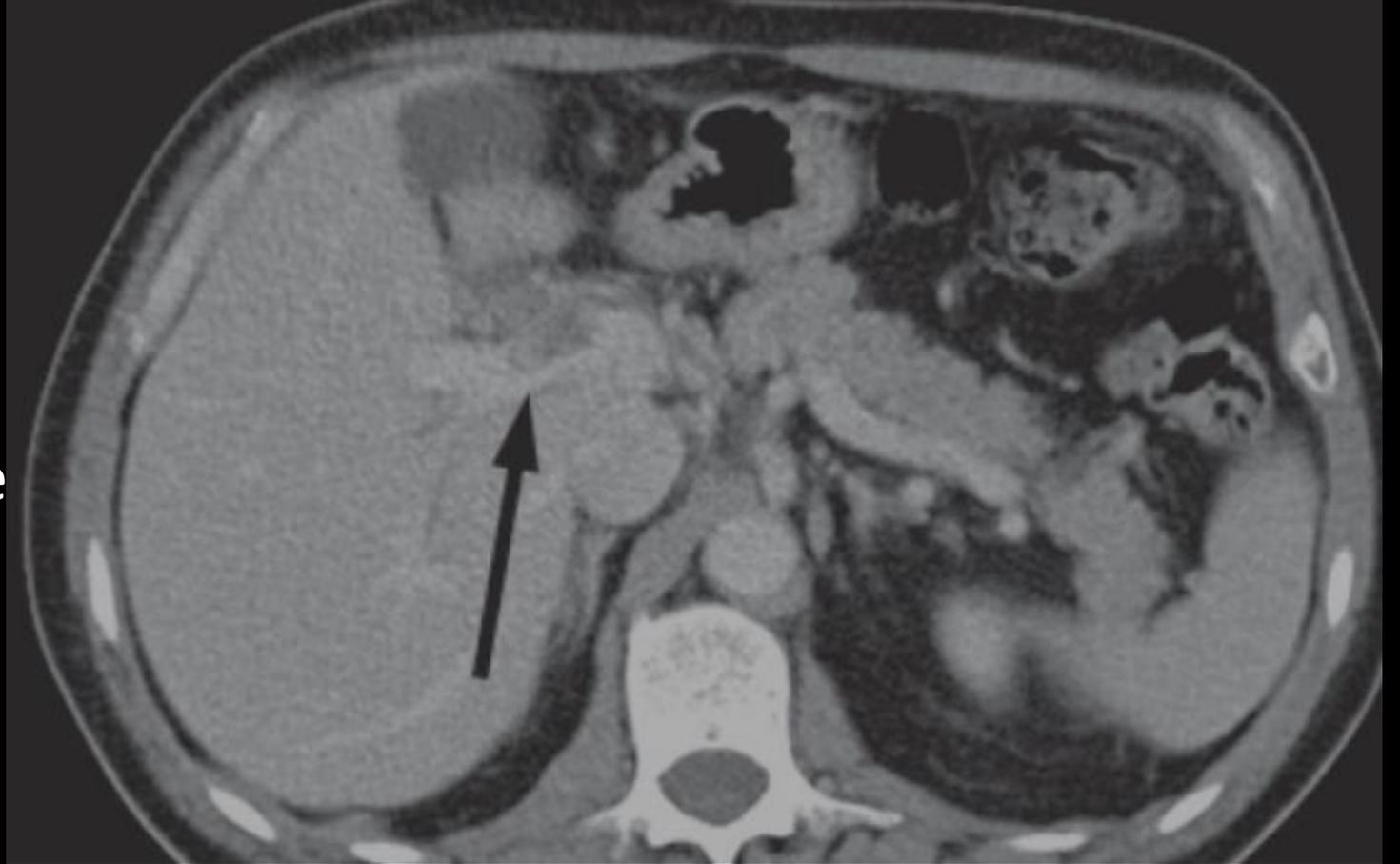
Pour quel traitement loco-régionaux?

- CHC infiltrant
- Volumineux
- multifocaux segmentaires
- ou bisegmentaires



Pour quel traitement loco-régionaux?

- CHC infiltrant
- Volumineux
- multifocaux segmentaire
- Thrombose portale





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2020

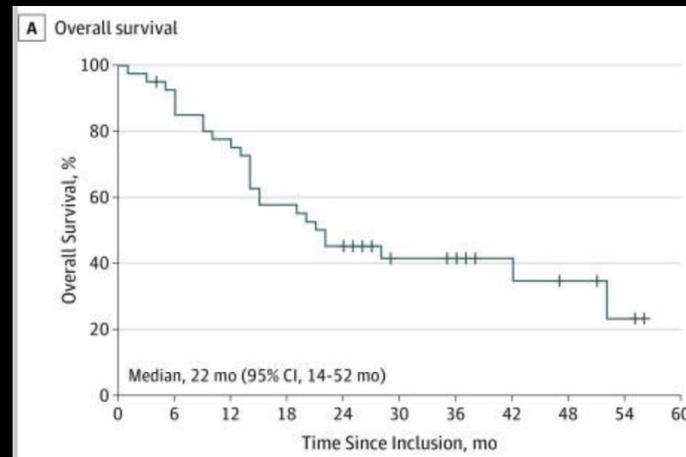
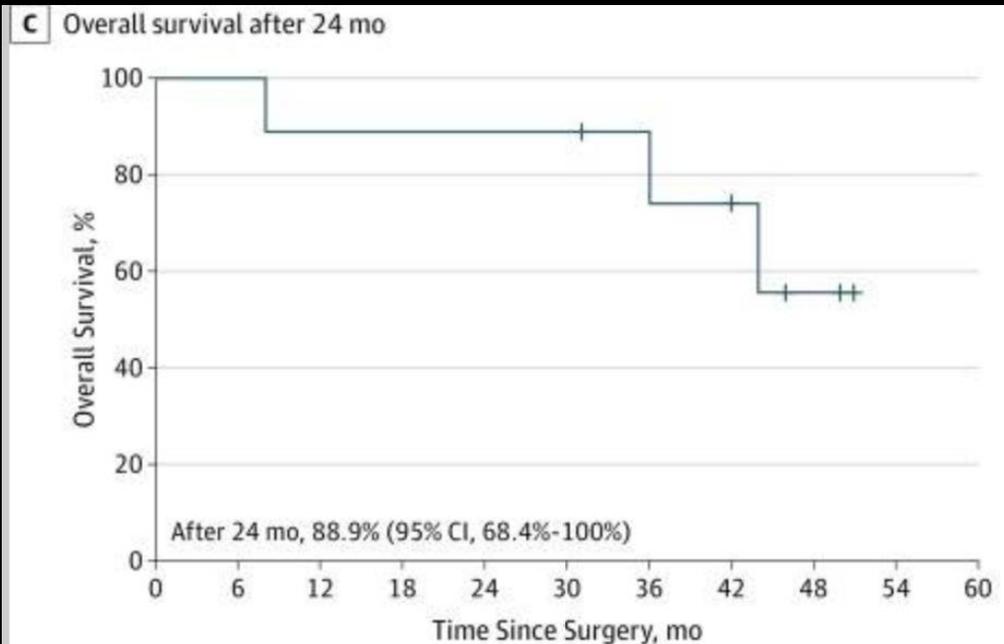
Cholangiocarcinome

Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant :

- Un état général préservé (indice fonctionnel ≤ 1) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel ≤ 2 lorsque traités par THERASPHERE seul ;
- Une absence de diffusion extra-hépatique;
- Une charge tumorale $< 50\%$ et un score Child-Pugh A-B.

Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma

MISPHEC trial



- PFS médiane : 14 mois
- 30% des patients ont une PFS de 24 mois
- Survie globale médiane : 22 mois

Faisabilité et efficacité

- 22% de résecabilité secondaire



Attention à la toxicité

- Traitement foie total
- Foie cirrhotique

Protocole

- The gemcitabine plus cisplatin regimen consisted of :
 - cisplatin, 25 mg/m², administered on days 1 and 8
 - gemcitabine, 1000 mg/m², administered on days 1 and 8
 - cycles repeated every 3 weeks.
- **For the cycle concomitant and the cycle after SIRT**, the gemcitabine dose was decreased to 300 mg/m² because of concerns about potential toxic effects from the combination with SIRT.

Study Protocol «S7-PRODIGE-SIROCHO»

Sponsor's code: 2017-02-32-005
REC reference: 2021 - 072 B
Registration no. (EudraCT): 2021-001575-16

Version n°3.0 of 24 November 2021

A multicenter open-label randomized controlled prospective phase II study evaluating the efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Yttrium-90 glass microspheres) combined with Capecitabine in the neoadjuvant setting of Operable intrahepatic CHolangiocarcinoma «S7-PRODIGE-SIROCHO»

Cholangiocarcinome intra-hépatique opérable

- Meilleur taux de réponse
- Meilleur pronostic après chirurgie

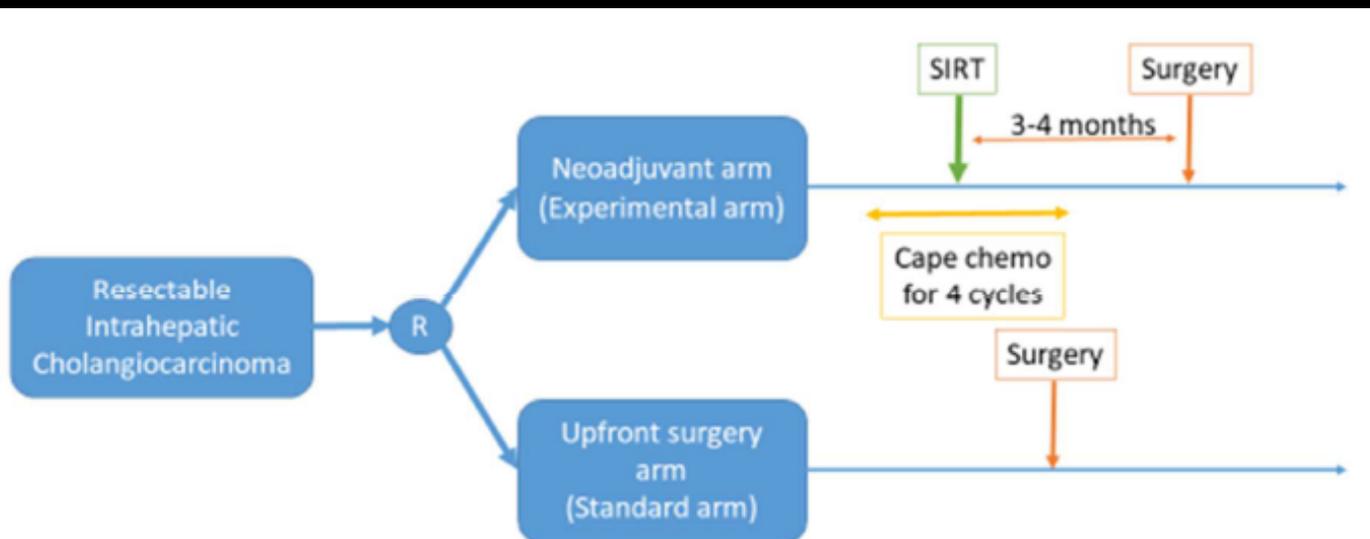


Figure 1: Overall study design

Edeline J. Clin Nucl Med. nov 2015

Rayar M, Ann Surg Oncol. sept 20. Riby D, 2015

Mazzotta AD, Ann Surg Oncol. oct 2020

Conclusion

- Colorectal :
 - 3^{ème} ligne du cancer colorectal avant les thérapies orales
 - 2^{ème} ligne : à définir
 - 1^{ère} ligne : essai SIRTCl (association avec l'immunothérapie)
- Cholangiocarcinome intra hépatique:
 - 1^{ère} ligne si non résecable (en association avec la CT)
 - 1^{ère} ligne néo adjuvant de la chirurgie : essai SIROCHO
- CHC :
 - BCLC A :si les autres thérapies apparaissent inappropriées
 - BCLC B :En échec de TACE, ou en cas de non indications
 - Lésion infiltrante, volumineuse (>5cm)
 - Thrombose porte
 - BCLC C avec thrombose portale
 - en association ou non avec un traitement systémique dans les localement avancées