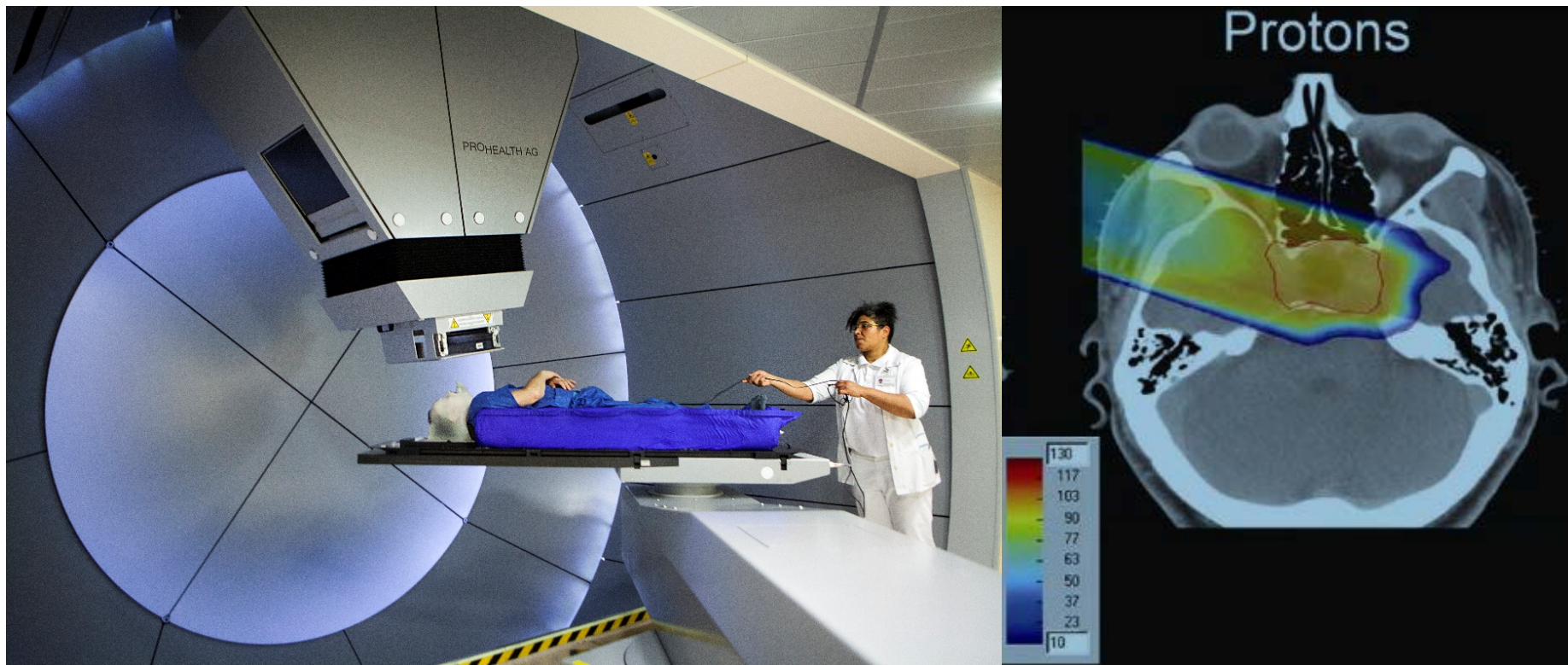


SYNTHÈSE

LA PROTONTHÉRAPIE CHEZ L'ADULTE



SYNTHÈSE

LA PROTONTHÉRAPIE CHEZ L'ADULTE

JOAN VLAYEN, LLENALIA GARCÍA FERNÁNDEZ, TOM BOTERBERG, LORENA SAN MIGUEL



■ PRÉFACE

Les nouvelles technologies sont-elles toujours pertinentes pour combattre les maladies qui nous agressent ? Sont-elles toujours plus efficaces, diminuent-elles les risques auxquels elles nous exposent et, compte-tenu de leur prix, présentent-elles un niveau d'efficacité acceptable pour la société ? En d'autres termes, les nouvelles technologies rencontrent-elles les attentes que leur caractère novateur crée chez le patient, les prestataires et les gestionnaires du système de soin ? Afin de répondre à ces questions, le KCE analyse de manière systématique la littérature disponible, notamment des essais cliniques randomisés de haute qualité. Pour l'hadronthérapie, les preuves existantes ne sont pas nombreuses et sont faibles en termes d'évidence. Elles ne nous permettent donc pas de nous exprimer clairement en faveur ou en défaveur de cette technologie. Du moins pour l'instant, car trois essais cliniques sont en cours et devraient livrer leurs résultats à partir de 2027. D'ici là, la sagesse nous commande de patienter avant d'étendre les indications actuelles, qui ne concernent encore qu'une cinquantaine de patients par an dans notre pays. C'est peut-être une déception pour celles et ceux qui nourrissaient quelque espoir mais il s'agit de la seule attitude responsable que l'on puisse recommander, tant à l'égard des patients qu'à l'égard de la société.

Marijke EYSEN
Directeur Général Adjoint a.i.

Christian LÉONARD
Directeur Général a.i.



1. CONTEXTE DE CETTE ÉTUDE

1.1. Qu'est-ce que l'hadronthérapie?

Le terme « hadronthérapie » désigne une technique de radiothérapie qui délivre des faisceaux de particules chargées, là où la radiothérapie conventionnelle utilise essentiellement des rayons X (qui sont des photons). Son principal avantage est de délivrer sa dose avec précision sur la cible et de ne pratiquement pas émettre de rayonnement sur les tissus sains entourant la tumeur. Cette relative épargne des tissus sains pourrait entraîner une réduction des effets secondaires et des risques de tumeurs malignes secondaires induites par la radiothérapie. Cette technique est donc potentiellement intéressante pour les enfants et les adolescents, dont les organismes en croissance sont particulièrement sensibles aux conséquences de l'irradiation. Des informations plus détaillées sur l'hadronthérapie peuvent être trouvées dans le rapport 235 du KCE sur les indications de l'hadronthérapie chez les enfants (2015). Le KCE a également publié un premier rapport sur l'hadronthérapie en 2007 (KCE Report 67) ; il s'agissait d'une analyse de la littérature disponible à cette époque.

Deux formes d'hadronthérapie sont aujourd'hui utilisées à des fins cliniques, l'une basée sur les protons (on parle dans ce cas de protonthérapie) et l'autre sur les ions carbone.

1.2. Indications actuelles et futures de l'hadronthérapie

Actuellement, en Belgique, les indications de l'hadronthérapie reconnues par l'INAMI sont très restreintes et concernent moins de 50 patients par an, principalement des enfants. Ces patients sont envoyés à l'étranger pour être soignés dans des centres spécialisés et les coûts de ces traitements sont pris en charge par l'INAMI. En 2019, un premier centre belge de protonthérapie sera mis en service à l'Hôpital universitaire de la KULeuven (Gasthuisberg). Les patients nécessitant un traitement par ions carbone devront toujours être envoyés à l'étranger.

Le coût d'un traitement par hadronthérapie est très élevé. Il est donc nécessaire de sélectionner avec soin les indications les plus appropriées pour son utilisation et de s'appuyer sur des preuves de sa valeur ajoutée pour justifier ce coût face à la société. La liste des indications actuellement acceptées par l'INAMI est assez restreinte.

Ces dernières années de nombreuses études ont été mises en œuvre pour tenter d'étayer de nouvelles indications. C'est ainsi que la protonthérapie est actuellement envisagée pour des cancers des adultes dont les taux d'incidence sont plus élevés, comme par exemple certaines tumeurs du sein. L'objectif de ce rapport est **d'analyser ces nouvelles indications** sur le plan de l'efficacité clinique et de la sécurité afin d'évaluer dans quelle mesure il serait opportun de les ajouter à la liste d'indications remboursées par l'INAMI. Il constitue un complément au rapport 235 déjà cité, qui analysait les indications chez les enfants.

Au départ, ce projet portait également sur les indications du **traitement par ions carbone** mais cette question a fait l'objet d'une étude HTA très récemment publiée par le *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment*^a. Ce rapport analyse 54 indications et utilise une méthodologie robuste. Ses auteurs ont conclu qu'« *en tant que modalité de traitement, la radiothérapie par faisceau d'ions au carbone (CIRT) peut être décrite comme un traitement du cancer potentiellement moins invasif en raison de ses propriétés physiques. En raison de l'absence d'essais contrôlés, il n'est*

^a <https://hta.lbg.ac.at>



pas possible de tirer des conclusions sur l'efficacité comparée de la CIRT par rapport à la radiothérapie conventionnelle. À ce jour, la CIRT doit être considérée comme un traitement expérimental ». Suite à la publication de ce rapport, la question sur les ions carbone a été retirée du présent projet de recherche, qui ne porte donc plus que sur **les indications de la protonthérapie**.

1.3. Indications analysées dans le présent rapport

Les indications de la protonthérapie (pour les adultes uniquement) qui font l'objet de la présente étude sont :

1. les gliomes de bas grade
2. les cancers primitifs des cavités nasales et des sinus ainsi que les récidives de cancers de la tête et du cou
3. les cancers du sein chez la femme
4. les cancers du pancréas
5. les cancers primitifs du foie
6. les cancers du rectum localement récurrents.

Cette liste d'indications a été discutée et précisée avec des experts. Il s'agit d'indications qui présentent des taux d'incidence plus élevés que les indications déjà remboursées et, par conséquent, des volumes de patients plus importants. La plupart d'entre elles ont également un pronostic relativement sombre, à l'exception du cancer du sein pour lequel la survie s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les chiffres d'incidence et de survie pour la Belgique sont présentés dans le Tableau 1 (attention, les chiffres présentés pour les tumeurs de la tête et du cou et pour le cancer du rectum offrent une estimation globale et ne se limitent pas aux récidives locales, car ces informations n'étaient pas disponibles).

Pour plus d'informations sur le processus de sélection, voir le rapport scientifique.

**Tableau 1 – Incidence (2016) et survie (2012-2016) des indications de la protonthérapie analysées dans ce rapport (Chiffres du Registre belge du Cancer)**

Type de cancer	Nombre de nouveaux cas en 2016	Incidence pour 100 000 hab en 2016 (M/F)	Incidence standardisée pour l'âge** 2016 (M/F)	Survie à 5 ans 2012-2016 (%) (M/F)
Gliomes de bas grade*	162	2,3/1,4	2,3/1,5	81,5/83,4
Cancers des cavités nasales et des sinus (C30-C31)	119	2,2/0,5	1,9/0,3	58,8/50,1
Cancers de la tête et du cou (C00-C14, C30-C32)	2689	45,8/14,9	39,3/11,8	51,3/59,4
Cancers du sein chez la femme (C50)	10.735	232,7	195,8	90,5
Cancers du pancréas (C25)	1778	20,3/19,3	15,8/13,5	12,4/12,6
Cancers du foie (C22)	932	15,2/5,8	12,3/4,1	22,5/21,7
Cancers du rectum (C20)	2406	34,1/19,9	27,1/14,1	70,3/69,5

Données du registre Belge du Cancer. Cancer in Belgium 2016. (<https://kankerregister.org>).

* Sélection des tumeurs du SNC de grade I et II telles que définies par la classification OMS (WHO classification of Tumours of the Central Nervous System, revised 4th edition) codes ICDO : (9383;9384;9394;9421;9431;9444)/1 and (9391;9393;9396;9400;9411;9424;9425;9450)/3 Ces codes comprennent également certaines tumeurs bénignes.

** Taux standardisé selon la répartition par âge de la population européenne standard (N/100.000).

Deux autres indications figuraient à l'origine dans la liste mais en ont été exclues : le cancer de la prostate et le cancer du poumon. Pour le cancer de la prostate, il a été considéré qu'il n'était pas approprié de recourir à la protonthérapie, suite aux recommandations négatives de l'*American Society for Radiation Oncology (ASTRO)* ; pour le cancer du poumon, il a été considéré qu'une revue de la littérature était prématurée étant donné que plusieurs études randomisées sont actuellement en cours pour cette indication.



1.4. Méthode de travail

Ce rapport fait appel à une méthode de travail classique, basée sur une revue systématique de la littérature médicale. Les bases de données suivantes ont été analysées :

- Medline (revues systématiques et études primaires)
- EMBASE (revues systématiques et études primaires)
- Cochrane Library :
 - Base de données des revues systématiques Cochrane (revues systématiques)
 - Base de données HTA et DARE (revues systématiques)
 - CENTRAL (études primaires)

Nous avons retenu les études randomisées et non randomisées comparatives, ainsi que les séries de cas comportant au moins 50 patients. Les détails de la stratégie de recherche se trouvent dans l'annexe du rapport scientifique.

En outre, une recherche d'études HTA a été effectuée dans la base de données EUnetHTA POP database^b ainsi que sur les sites de chaque agence HTA (ce qui a permis d'identifier l'étude du *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment*). Les références de tous les articles pertinents ont été vérifiées afin d'identifier d'autres rapports et/ou études pertinents.

Enfin, nous avons vérifié les RCT en cours dans les registres d'essais disponibles : ClinicalTrials.gov, Registre d'essais néerlandais (NTR), Registre des essais cliniques de l'UE, OMS, ISRCTN, Deutsches Register Klinischer Studien et ANZCTR.

2. RÉSULTATS

2.1. Efficacité clinique par indication

Les données probantes disponibles au sujet de l'efficacité du traitement par protons pour les indications sélectionnées se limitent à des études comparatives non randomisées présentant des limitations méthodologiques et / ou des échantillons de petite taille. Les conclusions ci-dessous présentent donc un degré d'incertitude élevé (niveau de preuve très faible). Tous les détails des études retenues et de l'analyse se trouvent dans le rapport scientifique ; nous ne rapportons ici que les conclusions de notre analyse, par indication.

Gliomes de bas grade : le traitement par protonthérapie semble associé à une moins bonne survie que la radiothérapie conventionnelle (1 étude, 32 patients). Les données sur la récurrence sont trop imprécises pour tirer une conclusion définitive.

Cancer du sein au stade I : le traitement par protonthérapie semble associé à une dégradation des résultats esthétiques évalués par le médecin à 5 ans par rapport à la radiothérapie conventionnelle (1 étude, 98 patientes). Aucune différence significative n'a été trouvée pour les résultats cosmétiques évalués par les patientes elles-mêmes. Les données sur les récurrences locales sont trop imprécises pour tirer une conclusion définitive. La mortalité n'était pas mesurée (patientes de stade I).

Cancer du pancréas localement avancé non résécable : il n'y a pas de différence significative de survie et de progression de la maladie entre les effets des traitements par protonthérapie et par radiothérapie hyperfractionnée et accélérée avec une chimiothérapie S-1 concomitante (1 étude, 25 patients). Les données sur la progression locale sont trop imprécises pour tirer une conclusion définitive.

Cancer hépatocellulaire récurrent : les données sur le taux de récurrence locale suite à un traitement par protonthérapie ou par radiothérapie

^b <https://www.eunetha.eu/pop-database/>



conventionnelle sont trop imprécises pour pouvoir tirer une conclusion définitive (1 étude, 8 patients).

Cancer primitif des cavités nasales, récidives de cancer de la tête et du cou, cancer rectal localement récurrent : en l'absence d'études cliniques comparant le traitement par protonthérapie à la radiothérapie conventionnelle, il est impossible de tirer des conclusions sur l'efficacité de la protonthérapie.

2.2. Sécurité par indication

Les données probantes disponibles au sujet de la sécurité du traitement par protonthérapie pour les indications sélectionnées se limitent à des études comparatives non randomisées présentant des limitations méthodologiques et / ou des échantillons de petite taille, ou à des études ne comportant qu'un seul bras. Les conclusions ci-dessous présentent donc un degré d'incertitude élevé. Tous les détails des études retenues et de l'analyse se trouvent dans le rapport scientifique ; nous ne rapportons ici que les conclusions de notre analyse.

De façon générale :

- La toxicité est rapportée de manière hétérogène et souvent sélective. De plus, les définitions de toxicité aiguë et tardive diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui rend les comparaisons et les conclusions difficiles.
- Les effets secondaires dépendent fortement de la dose délivrée et de la proportion de l'organe exposé.
- L'incidence de cas de toxicité mortelle et les arrêts de traitement en raison de la toxicité ne semblent pas plus importants qu'avec la radiothérapie conventionnelle

Sur la base des études comparatives, les conclusions supplémentaires suivantes peuvent être tirées :

- **Gliomes de bas grade** : les données relatives aux effets du traitement par protonthérapie versus radiothérapie conventionnelle sur la nécrose post irradiation et la pseudo-progression sont trop imprécises pour tirer une conclusion définitive.

- **Cancer du sein au stade I** : le traitement par protonthérapie semble associé à davantage de toxicité dermatologique (modifications de la couleur de la peau, zones atrophiques, télangiectasies) que la radiothérapie conventionnelle (1 étude, 98 patientes). Les données sur les fractures des côtes et les nécroses graisseuses sont trop imprécises pour tirer une conclusion définitive.
- **Cancer du pancréas localement avancé non résécable** : Les données sur l'effet du traitement par protonthérapie versus radiothérapie hyperfractionnée et accélérée avec chimiothérapie S-1 concomitante sur les leucopénies aiguës de grade 3, les thrombocytopénies et les ulcères sont trop imprécises pour permettre de tirer une conclusion définitive.
- **Cancer hépatocellulaire récurrent** : les données sur la toxicité du traitement par protonthérapie versus radiothérapie conventionnelle sont trop peu nombreuses pour tirer une conclusion définitive.

2.3. Tumeurs secondaires

Seules deux études (non comparatives) ont explicitement rapporté l'incidence de tumeurs secondaires après un traitement par protonthérapie, toutes deux chez des patients atteints d'un cancer des cavités nasales. La première signale un cas de tumeur secondaire (sur un total de 84 patients) se présentant comme un adénocarcinome primitif d'origine inconnue, au niveau du foie, moins de 5 ans après le traitement d'un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire. La seconde rapporte une tumeur secondaire (sur un total de 54 patients) se présentant comme un carcinome sarcomatoïde à cellules fusiformes dans le sinus maxillaire 9 ans après la fin de l'irradiation.



2.4. Études en cours

Trois essais randomisés contrôlés (RCT) actuellement en cours comparant le traitement par protonthérapie à la radiothérapie conventionnelle ont été identifiés.

- Un essai recrute activement des femmes atteintes de cancer du sein non métastatique et vise 1720 participantes. Il ne devrait pas se terminer avant novembre 2030.
- Un essai recrute des patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable ou localement récurrent. Il ne devrait pas se terminer avant août 2027.
- Un essai recrute des patients atteints de gliome de grade II ou III. Il ne devrait pas se terminer avant août 2027.

Table 2 – Essais cliniques actuellement en cours pour les indications étudiées

Trial ID	Indication	N	Protonthérapie	Comparateur	Date de fin prévue
NCT02603341	Cancer du sein non métastatique	1720	Protonthérapie : 1 séance par jour, 5 jours par semaine pendant 5 à 7 semaines	Radiothérapie conventionnelle : 1 séance par jour, 5 jours par semaine, pendant 5 à 7 semaines	Novembre 2030
NCT03186898	Hépatocarcinome non résécable ou localement récurrent	186	Protonthérapie : 15-24 jours en 5 ou 15 fractions	Radiothérapie conventionnelle 15-24 jours en 5 ou 15 fractions	Août 2027
NCT03180502	Gliome de grade II ou III	120	Protonthérapie, 5 jours par semaine pendant 6 semaines pour un total de 30 fractions	Radiothérapie IMRT, 5 jours par semaine pendant 6 semaines pour un total de 30 fractions	Août 2027

Par ailleurs, une très large étude observationnelle prospective recrute actuellement 20 000 participants présentant des tumeurs solides. Différentes formes de radiothérapie seront comparées : protonthérapie, radiothérapie conventionnelle, curiethérapie et radiochirurgie stéréotaxique. Les résultats sont attendus en 2029.



3. DISCUSSION

3.1. Efficacité: les données sont rares et peu fiables

Pour évaluer l'efficacité clinique d'une intervention, il est nécessaire de la comparer avec un traitement standard. Pour ce faire, le moyen le plus sûr est d'effectuer des essais randomisés contrôlés (RCT), qui sont les moins susceptibles d'être biaisés. Dans la présente étude l'absence d'essais randomisés devrait donc être considérée comme une première conclusion majeure.

Pour quatre des indications étudiées, il n'existe qu'une seule étude observationnelle comparative portant sur l'efficacité. Ces quatre études comportent des limitations méthodologiques, et dans une seule, les résultats sont corrigés en fonction de l'âge et de la pathologie. Par conséquent, dans tous les cas, nous ne pouvons leur accorder qu'un niveau de preuve très bas, ce qui implique que les conclusions doivent être interprétées avec beaucoup de prudence.

Seules deux études présentent des résultats sur la **survie**. Une étude rétrospective montre que les patients atteints de gliome de bas grade traités par protonthérapie sont plus susceptibles de décéder que les patients traités par radiothérapie conventionnelle, même après correction en fonction de l'âge et de la pathologie. Cependant, aucun intervalle de confiance n'est rapporté, ce qui ne permet pas d'évaluer la précision de cette estimation. En outre, certains patients avaient un gliome de grade 3, ce qui sort du cadre de ce rapport. Une deuxième étude, prospective, ne montre aucune différence apparente de survie chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé non résecable, qu'ils soient traités par protonthérapie ou par radiothérapie hyperfractionnée et accélérée avec chimiothérapie S-1 concomitante. Cependant, il n'est pas mentionné dans quelle mesure ces résultats sont significatifs ou pas.

Trois études rapportent un **taux de récurrence locale** tandis qu'une étude rapporte la **progression locale**. Dans toutes ces études, les données sont trop imprécises pour tirer des conclusions définitives.

Enfin, une étude mentionne des **résultats esthétiques** (que nous avons considéré comme des résultats liés au bien-être et à la qualité de vie et donc relevant de l'efficacité plutôt que de la sécurité) chez des femmes atteintes

d'un cancer du sein de stade I. Quand ces résultats sont évalués par les médecins, ils sont significativement meilleurs chez les patientes traitées par radiothérapie conventionnelle. En revanche, aucune différence significative entre les deux traitements n'est constatée quand les résultats esthétiques sont évalués par les patientes elles-mêmes.

Aucune étude comparative n'a été trouvée pour les cancers primitifs des cavités nasales, les récurrences de cancers de la tête et du cou et les cancers du rectum localement récurrents. L'efficacité de la protonthérapie dans ces indications reste donc actuellement inconnue.

En conclusion, nous ne disposons pas de données probantes de haute qualité de l'efficacité de la protonthérapie pour les indications étudiées. Les données disponibles ne nous permettent pas de conclure que le traitement par protonthérapie est plus ou moins efficace que la radiothérapie conventionnelle. Il nous faut cependant mentionner certaines réserves pour les patients atteints de gliomes.

3.2. Sécurité: apparemment similaire à celle de la radiothérapie conventionnelle

Comme signalé plus haut, les essais contrôlés randomisés sont les études les plus fiables pour évaluer l'efficacité d'une intervention. Toutefois, ces études ne permettent généralement pas d'observer des événements indésirables rares et / ou à long terme. Une étude approfondie de la sécurité de l'intervention peut donc nécessiter l'inclusion d'études de cohorte, d'études de cas-témoins et même de séries de cas ou de rapports de cas. Pour ce rapport, les études à un seul bras ont également été prises en compte (à condition d'inclure au moins 50 patients).

La plupart des études utilisent les critères de terminologie communs (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pour évaluer la toxicité aiguë, mais les résultats sont rapportés de manière hétérogène et souvent sélective, ce qui rend difficile toute vision globale. Les définitions des toxicités aiguë et tardive font souvent défaut ou diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui empêche les comparaisons et rend les conclusions difficiles. En général, et sans surprise, la toxicité dépend essentiellement du champ irradié.



La plupart des études que nous avons trouvées portent sur le cancer hépatocellulaire. La toxicité aiguë et tardive ne semble plus lourde que celle de la radiothérapie conventionnelle; il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour cette cause, ni de mention de cas de toxicité aiguë de degré 5. La toxicité tardive de degré 5 est également exceptionnelle, bien que des cas mortels d'insuffisance hépatique induite par les protons soient rapportés.

Pour les autres indications, la toxicité aiguë de degré 5 varie entre 0% et 3,6% lorsqu'elle est rapportée, tandis que la toxicité tardive de degré 5 varie entre 2% et 3,8%. L'arrêt du traitement a été signalé chez 1,1% à 5,4% des patients.

En ce qui concerne spécifiquement le cancer du sein, une étude comparative révèle une toxicité dermatologique nettement plus importante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade I traitées par protonthérapie, par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

Pour les gliomes de bas grade, les trois études incluses limitent leur évaluation de la toxicité à une nécrose par rayonnement ou à une pseudoprogression, ou ne fournissent pas de résultats séparés pour le traitement par protonthérapie. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur la sécurité pour cette indication. L'incidence de la nécrose post-irradiation semble plus élevée dans le groupe soumis à la protonthérapie, mais la différence n'est pas statistiquement significative. La nécrose du tronc cérébral (parfois mortelle) est un problème particulièrement préoccupant chez les patients pédiatriques ; pour l'éviter, les doses de protonthérapie sur le tronc cérébral doivent souvent être réduites. Par conséquent, il est à craindre que, par prudence, il soit également nécessaire de réduire les doses chez les adultes pour certaines tumeurs nécessitant des doses élevées (p.ex. les épendymomes), ce qui pourrait mener à des résultats moins favorables à long terme. Les preuves disponibles chez l'adulte ne permettent toutefois pas de confirmer ces observations à l'heure actuelle.

Enfin, aucune étude d'au moins 50 patients n'a été trouvée pour le cancer du rectum localement récurrent.

En conclusion, la toxicité aiguë et tardive de la protonthérapie est plutôt similaire à celle induite par la radiothérapie conventionnelle dans les indications étudiées. Toutefois, certaines préoccupations subsistent chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade I

(toxicité dermatologique), ce qui reste à confirmer dans d'autres études.

3.3. Peu d'informations sur les tumeurs secondaires

Seules deux études à un seul bras rapportent explicitement l'incidence de tumeurs secondaires après protonthérapie ; dans les deux cas, il s'agit de patients atteints d'un cancer des cavités nasales. Étant donné qu'il y a probablement sous-déclaration de ces tumeurs secondaires, nous ne pouvons tirer aucune conclusion définitive sur ce point.

Fait intéressant, une étude publiée en 2013 rapporte l'incidence de cancers secondaires dans une cohorte de 558 patients traités par protonthérapie et appariés à 558 patients traités par radiothérapie conventionnelle. Il s'agissait dans la plupart des cas de cancers génito-urinaires (33%), du système nerveux central (32%) ou de la tête et du cou (24%). Dans chaque bras, 44 patients avaient été définis comme pédiatriques, car ils avaient reçu leur traitement avant l'âge de 18 ans. Des cancers secondaires ont été observés chez 29 patients après protonthérapie (5,2%) et chez 42 patients après radiothérapie conventionnelle (7,5%). Les auteurs concluent que, après ajustement pour le sexe, l'âge au début du traitement, le site de la tumeur primitive et l'année du diagnostic, la protonthérapie ne semble pas associée à un risque accru de cancers secondaires (rapport de risque ajusté = 0,52 en faveur de la protonthérapie ; IC 95% 0,32-0,85; p = 0,009). Le site de la tumeur primitive ne semble pas associé de manière significative au risque de cancers secondaires.

Toutefois, le suivi de cette étude est trop court pour une évaluation approfondie des tumeurs secondaires (médiane de 6,7 ans pour le groupe traité par protonthérapie). Une grande partie (57%) de l'excédent de cancers secondaires dans le groupe traité par radiothérapie conventionnelle se sont développés au cours des cinq années suivant l'irradiation, une période au cours de laquelle on considère qu'une tumeur secondaire ne doit pas être attribuée à une irradiation antérieure. Après ces 5 ans, les taux d'incidence de tumeurs malignes secondaires deviennent très similaires dans les deux bras. En outre, l'inclusion des patients s'est étendue de 1973 à 2001, ce qui signifie que seuls les patients inclus à la fin de cette période ont bénéficié des techniques modernes de radiothérapie conventionnelle (comme par exemple l'IMRT).



3.4. Quelques RCT sont en cours mais aucun résultat n'est à attendre dans le futur proche

Nous n'avons identifié que trois RCT en cours comparant la protonthérapie à la radiothérapie conventionnelle : un pour le cancer du sein, un pour le carcinome hépatocellulaire et un pour le gliome. Leurs résultats ne sont pas attendus avant 2027. Une large étude observationnelle portant sur 20 000 patients atteints de tumeurs solides devrait également aboutir en juin 2029.

Par conséquent, les conclusions du présent rapport ne devraient pas beaucoup évoluer au cours des 10 prochaines années. En outre, nous n'avons identifié aucun essai en cours sur le cancer du pancréas, le cancer primitif des cavités nasales, les récurrences de cancer de la tête et du cou ou le cancer du rectum localement récurrent. À moins que d'autres RCT ne soient bientôt planifiés, les données resteront donc purement observationnelles pour ces indications.

3.5. Considérations additionnelles

Le présent rapport comporte quelques limitations. Il s'agit d'une revue systématique, ce qui ne garantit pas l'identification de toutes les données probantes disponibles, surtout pour les études observationnelles.

Par ailleurs, pour pouvoir émettre des recommandations pour ou contre le remboursement de la protonthérapie dans les indications analysées, d'autres informations doivent également être prises en considération, et notamment les questions de coût-efficacité, d'organisation et d'éthique, qui sont généralement incluses dans une approche de *Health Technology Assessment* classique. Toutefois, en l'absence de données fiables sur l'efficacité d'un traitement, comme c'est le cas dans le présent rapport, une analyse coût-efficacité n'est pas pertinente.

Certains experts préconisent une approche théorique, basée sur une modélisation, pour évaluer la valeur ajoutée de la protonthérapie dans la prévention des effets secondaires. L'argument est que l'efficacité et la toxicité sont intrinsèquement liées à la dose administrée à la tumeur ou à l'organe à risque. Une telle approche est actuellement mise en œuvre aux Pays-Bas. Cependant, cette approche – qui doit encore être évaluée – sort du cadre du présent rapport.

Enfin, étant donné que les technologies évoluent et que l'évaluation de la toxicité à long terme exige de longs temps d'observation, les résultats des séries historiques ne reflètent malheureusement plus la réalité clinique.



■ RECOMMANDATIONS^c

À l'attention du Comité de l'assurance de l'INAMI :

- Les preuves disponibles restent insuffisantes pour recommander la protonthérapie pour les patients atteints de gliome de bas grade, de cancers primitifs des cavités nasales et des sinus ainsi que de récurrences de cancers de la tête et du cou, de cancer du sein, de cancer du pancréas, de cancer primitif du foie ou de cancer du rectum localement récurrent..
- Dans ce contexte de preuves limitées, il est recommandé que la procédure actuelle de remboursement de la protonthérapie reste en place. Cette procédure fait intervenir un « conseil d'accord » qui évalue en détail chaque demande et statue sur le bien-fondé d'un remboursement.
- Le remboursement actuel de la protonthérapie devra être réévalué si et quand de nouvelles données scientifiques sur son efficacité et sa sécurité seront disponibles.

À l'attention du Registre Belge du Cancer

- L'enregistrement détaillé, dans la base de données du Registre Belge du Cancer (BCR), de l'approche thérapeutique complète de tous les patients adultes atteints de cancer et traités par hadronthérapie est déjà planifiée et doit être mise en œuvre au plus tôt. Cet enregistrement inclura des données détaillées sur les caractéristiques du patient et de la tumeur ainsi que sur la fréquence et les doses administrées, de manière à permettre le monitoring du suivi à long terme des différents patients et des différentes indications.

À l'attention des cliniciens:

- Les patients (ainsi que leurs représentants ou accompagnants) doivent être clairement informés du fait que, malgré les fondements physiques de la protonthérapie, son efficacité clinique et sa sécurité à long terme pour les indications considérées dans le présent rapport n'ont pas encore été confirmées par des essais cliniques.

^c Le KCE reste seul responsable des recommandations.

***Recommandations pour la recherche:***

- **Des recherches supplémentaires sur l'efficacité clinique, les effets secondaires et les effets indésirables à long terme sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions claires sur la valeur clinique de la protonthérapie dans les indications étudiées.**



COLOPHON

Titre :	La protonthérapie chez l'adulte – Synthèse
Auteurs :	Joan Vlayen (Hôpital Sint-Trudo), Llenalia García Fernández (SEPLIN Statistical Solutions), Tom Boterberg (UZ Gent), Lorena San Miguel (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Superviseur senior :	Roos Leroy (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat(KCE)
Experts externes :	Dirk De Ruysscher (Universiteit Maastricht), Hilde Engels (INAMI – RIZIV), Philippe Huget (GZA), Maarten Lambrecht (Universitair Ziekenhuis Leuven), Nancy van Damme (Fondation Registre du Cancer)
Validateurs externes :	Mieke Goossens (Scientific Institute of Public Health), Claudia Wild (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI))
Remerciements :	Justien Cornelis (KCE); Nicolas Fairon (KCE); Kris Henau (Fondation Registre du Cancer); Luc Hourlay (KCE)
Autres intérêts déclarés :	Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur: Tom Boterberg (SIOPE assurance de qualité radiothérapie pédiatrique), Maarten Lambrecht (recherche clinique en protonthérapie) Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Maarten Lambrecht (membre du staff du département radiothérapie et préparation de la protonthérapie), Hilde Engels (Conseil Administratif hadronthérapie de NIHDI)
Layout :	Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**



Date de publication : 24 janvier 2019
Domaine : Health Technology Assessment (HTA)
MeSH : Proton therapy; Radiotherapy; Review
Classification NLM : WN 250.5.P7
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2019/10.273/09
ISSN : 2466-6440

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Vlayen J, García Fernández LI, Boterberg T, San Miguel L. La protonthérapie chez l'adulte – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 307Bs. D/2019/10.273/09.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.