

## Point d'Information

### Rupture d'approvisionnement d'Immucyst : recommandations temporaires pour assurer la continuité des soins

La spécialité pharmaceutique Immucyst (BCG), commercialisée par Sanofi-Pasteur, n'est actuellement plus disponible à la suite de problèmes industriels (cf. Points d'information des 6 et 19 juin 2012). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Association Française d'Urologie (AFU) travaillent en concertation pour permettre la continuité des soins des patients atteints de cancer de la vessie, dans les meilleures conditions. En attendant la remise à disposition d'un BCG intravésical en quantités suffisantes, des recommandations temporaires sont formulées à destination des urologues.

Le cancer de la vessie est le 7<sup>ème</sup> cancer en France (homme et femme) avec 11 000 nouveaux cas en 2011. La prévention du cancer de la vessie repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

Les tumeurs de la vessie se subdivisent en 2 groupes en fonction de l'absence ou non d'infiltration du muscle vésical. Les tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) représentent 80% des tumeurs de la vessie.

Les TVNIM se subdivisent elles mêmes en 3 sous-groupes de risque de récurrence et de progression (en fonction des caractéristiques de la tumeur ; taille, nombre, stade (Ta, T1), degré d'agressivité des cellules (grade), nombre de récurrences, présence de carcinome in situ (CIS)).

Ainsi, il est classique de différencier les TVNIM en tumeurs de risque faible, intermédiaire et élevé de récurrence et de progression

Risque faible	- Ta unique, bas grade ou LMP* (grade 1) et diamètre < 3 cm et absence de récurrence tumorale
Risque intermédiaire	- Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et/ou récurrente - T1 bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 2/3 et 3) - T1 haut grade (grade 2/3 et 3) ou T1 récurrente - CIS (carcinome in situ)

Les recommandations de l'Association Française d'Urologie 2010 de prise en charge des TVNIM, après résection endoscopique trans-urétrale complète de la tumeur de la vessie (RTUV) sont les suivantes :

Risque faible	Surveillance simple
Risque intermédiaire	-Instillations hebdomadaires de mitomycine C (MMC) sur 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). -Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine C.
Risque élevé	-Instillations endovésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. -En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix. -Après la RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic chez des patients jeunes.

Les TVNIM peuvent aussi être subdivisées en fonction du score EORTC de Sylvester (*Sylvester et al. Eur Urol 2006*) ([www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm](http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm)) :

Facteur	Score Progression
<b>Nombre de tumeurs</b>	
Unique	0
2-7	3
≥ 8	3
<b>Taille de la tumeur</b>	
< 3 cm	0
≥ 3 cm	3
<b>Taux de récurrence</b>	
0	0
≤ 1 récurrence/an	2
> 1 récurrence/an	2
<b>Stade</b>	
Ta	0
T1	4
<b>CIS concomitant</b>	
Non	0
Oui	6
<b>Grade (1973 OMS)</b>	
G1	0
G2	0
G3	5
<b>Score total</b>	<b>0-23</b>

Groupe à risque	Score de progression
Risque faible	0
Risque intermédiaire	2-6
Risque élevé	7-13 14-23

Le Groupe Vessie du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie<sup>1</sup> a établi, après analyse des données actuelles de la littérature, une adaptation des protocoles thérapeutiques actuellement validés pour les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas la musculature (TVNIM), en intégrant le score EORTC de Sylvester, permettant la prise en charge des patients concernés en situation de pénurie de BCG intravésical.

#### 1) Absence temporaire de BCG disponible :

##### - TVNIM de risque intermédiaire :

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C restent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine ou de doxorubicine.

##### - TVNIM de risque élevé :

Les instillations endo-vésicales de BCG constituent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien) de ce groupe.

En l'absence de BCG, les experts considèrent qu'un traitement par instillations endo-vésicales de mitomycine C (ou épirubicine, doxorubicine) demeure plus efficace que l'absence de tout traitement complémentaire, après s'être assuré par une cystoscopie de l'absence de tumeur résiduelle après la RTUV.

L'utilisation intravésicale de la gemcitabine (hors AMM), proposée après échec d'une première ligne de BCG, constituerait une alternative bien que décevante puisque plus de la moitié des patients ont récidivé et qu'un tiers ont progressé vers l'infiltration au terme d'un suivi médian de 15,2 mois.

Par ailleurs chez des patients présentant des éléments histologiques péjoratifs : score pronostique EORTC de Sylvester ≥ 14 (par exemple : T1G3 avec infiltration profonde du chorion (muscularis mucosae), diamètre tumeur T1G3 > 3 cm, lésions de haut grade multifocales, présence de carcinome in situ) pour lesquels le risque de progression tumorale à 1 an est de 17%, l'indication d'une cystectomie totale apparaît comme le traitement le plus adapté. L'intervention doit être réalisée avant trois mois, car le risque de progression tumorale avec évolution métastatique est important.

<sup>1</sup> Groupe Vessie du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie  
Responsable du groupe vessie : Pr Christian Pfister (CHU de Rouen)  
Responsable du CCAFU : Pr Michel Soulié (CHU de Toulouse)

Dans les autres cas, les experts considèrent qu'un traitement conservateur avec nouvelle résection (second look) dans les quatre semaines, suivie, en l'absence de tumeur résiduelle, d'un traitement complémentaire par instillations de mitomycine C (épirubicine, doxorubicine) est acceptable.

**Soit en pratique, la proposition par le CCAFU de l'arbre décisionnel thérapeutique suivant à discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :**

- score pronostique EORTC de Sylvester < 7 :

Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé, puis instillations endo-vésicales de mitomycine C  
(ou en seconde intention épirubicine, doxorubicine)

- score pronostique EORTC de Sylvester compris entre 7 et 13 :

Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé, puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (épirubicine, doxorubicine)  
(option: Cystectomie totale)

- score pronostique EORTC de Sylvester ≥ 14 :

Cystectomie totale

(option: nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (épirubicine, doxorubicine)

En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (score pronostique EORTC de Sylvester ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.

Ces modalités de traitement sont applicables jusqu'à la remise à disposition d'Immucyst ou d'un autre traitement comparable de BCG intravésical.

## **2) BCG temporairement disponible en quantité limitée :**

### **- TVNIM de risque intermédiaire :**

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C restent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine ou de doxorubicine).

**Ne pas utiliser de BCG**

### **- TVNIM de risque élevé :**

Les instillations endo-vésicales de BCG constituent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien) de ce groupe.

En cas de BCG disponible en quantité limitée, le groupe propose :

- de limiter le traitement d'induction à 6 instillations,
- de ne pas réaliser de traitement d'entretien
- de suivre l'arbre décisionnel suivant à **discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :**

- score pronostique EORTC de Sylvester < 7 :

Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé, puis instillations endo-vésicales de mitomycine C  
(ou en seconde intention épirubicine, doxorubicine)

- score pronostique EORTC de Sylvester compris entre 7 et 13 :

Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé, puis instillations endo-vésicales de 6 instillations de BCG ou de mitomycine C (épirubicine, doxorubicine)  
(option: Cystectomie totale)

- score pronostique EORTC de Sylvester ≥ 14 :

Cystectomie totale

(option: nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé puis instillations endo-vésicales de 6 instillations de BCG ou de mitomycine C (épirubicine, doxorubicine)).

En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (score pronostique EORTC de Sylvester ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.

A cet égard, il est rappelé que l'ANSM multiplie les démarches au niveau européen et mondial auprès de Sanofi Pasteur et auprès des autres laboratoires susceptibles de fournir un traitement de BCG intravésical de qualité pharmaceutique pour le marché français et prendra toutes les dispositions nécessaires pour permettre un retour à la normale rapide des approvisionnements.

Toute évolution de la situation sera immédiatement diffusée sur les sites internet de l'ANSM et de l'AFU.

**Lire aussi :**

- [Point d'information Rupture d'approvisionnement d'Immucyst : l'ANSM et l'AFU font le point sur la continuité des traitements - 19 juin 2012](#)
- [Point d'information Rupture temporaire d'approvisionnement d'Immucyst - 6 juin 2012](#)
- [Guide ALD médecin - Cancer de la vessie \(mai 2010\)](#)
- [Guide ALD patient - Cancer de la vessie \(novembre 2010\)](#)
- [Les différentes lettres d'information du laboratoire aux professionnels de santé](#)