

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

12 mars 2019

*Faisant suite à l'examen du 29/01/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/02/2019*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 12/03/2019*

**SYNERGO RITE, système de thermo-chimiothérapie par radiofréquences**

Demandeur : MEDCONSULT SAS (France)

Fabricant : Medical enterprises Ltd. (Israël)

*Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)*

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications retenues : | Traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) de haut risque, en deuxième intention après échec de BCG-thérapie, en cas de contre-indication ou de refus par le patient du traitement chirurgical radical (cystectomie totale).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Service Attendu (SA) : | <b>Suffisant</b> en raison de : <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>L'intérêt thérapeutique</b> de SYNERGO RITE,</li><li>– <b>L'intérêt de santé publique</b> au vu de la gravité de la pathologie.</li></ul><br><b>Insuffisant</b> comme traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) en première intention: <ul style="list-style-type: none"><li>– pour les tumeurs de risque intermédiaire, comme alternative à la chimiothérapie instillée (MMC),</li><li>– ou, pour les tumeurs de risque intermédiaire ou haut risque, comme alternative à la BCG-thérapie.</li></ul> |
| Comparateurs retenus : | Absence d'alternative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Amélioration du SA:    | <b>ASA de niveau IV</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Type d'inscription :   | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Durée d'inscription :  | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deux essais contrôlés, randomisés, multicentriques, réalisés en ouvert chez des patients atteints d'une tumeur de la vessie non infiltrante du muscle (TVNIM) primitive ou récidivante à risque intermédiaire ou à haut risque. Dans ces études SYNERGO RITE était utilisé comme traitement adjuvant, en prévention de la récurrence tumorale après résection transurétrale de la vessie complète (RTUV) versus des instillations endovésicales de Mitomycine C (MMC) ou BCG. Le suivi est de deux ans.</li> <li>– Trois études rétrospectives, non comparatives, réalisées chez des patients atteints de TVNIM de risque intermédiaire ou de haut risque en traitement adjuvant, après RTUV. La médiane de suivi est de 14 à 18 mois selon les études et le nombre de patients traités par SYNERGO RITE de 51 à 105.</li> </ul> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SA:                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Spécifications techniques :                  | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le demandeur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Modalités de prescription et d'utilisation : | <p>La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.</p> <p>En cas de refus du patient pour la cystectomie, ce dernier doit être informé du risque de progression tumorale avec évolution métastatique, la cystectomie restant le traitement de référence en cas de récurrence et d'échec d'une BCG thérapie préalable.</p> <p>La prescription du système Synergo RITE est réalisée par un chirurgien urologue exerçant dans un centre autorisé pour la prise en charge chirurgicale des tumeurs de vessie.</p> <p>L'utilisation nécessite que le centre soit équipé du système Synergo RITE.</p> <p>L'instillation est effectuée sous anesthésie locale (gel anesthésiant endo-urétral) en consultation externe ou en ambulatoire.</p> <p>La séance est réalisée par le chirurgien urologue.</p> <p>Les séances d'instillations durent 1 heure (2 cycles de 30 minutes chacun).</p> |
| Conditions du renouvellement :               | <p>Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de SYNERGO RITE au vu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Des résultats issus d'une analyse intermédiaire à 2 ans d'une étude post-inscription visant à évaluer la survie sans récurrence à 5 ans ;</li> <li>– D'une description des caractéristiques des patients effectivement traités en France documentant notamment la contre-indication à la cystectomie ou les motifs de refus par le patient.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Population cible :                           | <b>La population cible de SYNERGO RITE ne peut être estimée. Parmi les 52 000 nouveaux patients par an atteints de TVNIM, environ 800 reçoivent un traitement par BCG thérapie durant trois années successives. Cette population constitue la borne haute de la population susceptible d'être traitée par SYNERGO RITE dans les indications retenues, tous ces patients n'étant pas en échec de BCG thérapie et contre-indiqués ou réfractaires au traitement de référence qu'est la cystectomie totale.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Avis 2 définitif

## ARGUMENTAIRE

### 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).  
Il s'agit d'une demande d'inscription au titre V de la LPPR.

#### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

| NOM/ Composant                                                                                                                  | Références |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Kit d'instillation stérile incluant :</b><br>- le cathéter à radiofréquence<br>- la tubulure pour instillation du médicament | LI932B     |
| <b>Set de drainage fermé (option)</b>                                                                                           | CDS932B    |

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Le kit d'instillation (tubulure pour instillation et cathéter à radiofréquence), stérile à usage unique.

Le set de drainage stérile à usage unique est mis à disposition en option.

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne le traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) :

- En première intention, pour les tumeurs de risque intermédiaire, comme alternative à la chimiothérapie instillée (MMC),
- En première intention, pour les tumeurs de risque intermédiaire ou risque haut, comme alternative à la BCG-thérapie,
- En deuxième intention, pour les tumeurs de haut risque après échec de BCG-thérapie en cas de contre-indication ou de refus du traitement chirurgical radical (cystectomie totale) du fait de l'absence d'alternative thérapeutique.

#### 01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

- En première intention : la BCG thérapie et/ou à la MMC seule,
- En deuxième intention après échec de la BCG thérapie : L'absence d'alternative thérapeutique.

### 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

### 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par AMTAC (n°0473), Royaume-Uni

## 03.2. DESCRIPTION

Le dispositif Synergo RITE est un système de thermo-chimiothérapie par radiofréquences (hyperthermie par radiofréquences).

La technologie combine un système d'irrigation intravésicale permettant d'instiller une chimiothérapie et une unité centrale (console) qui délivre de l'énergie par radiofréquences pour induire une hyperthermie vésicale.

Les différents composants du dispositif sont :

- La console Synergo RITE,
- Le kit d'instillation stérile à usage unique contenant le cathéter à radiofréquence et la tubulure pour instillation du médicament,
- Le set de drainage fermé.

### ❶ La console Synergo RITE

La console Synergo RITE inclut un ensemble d'éléments :

- Un générateur de Radiofréquences (RF) qui délivre des ondes à 915 MHz,
- Un ordinateur avec écran tactile et lecteur de code-barres,
- Le bras de la console qui permet de connecter le cathéter,
- Une unité de circulation et de refroidissement du médicament.

Le logiciel dédié au traitement vise à contrôler et enregistrer les paramètres du traitement durant la session et met à disposition de l'utilisateur une interface qui l'alertera en temps réel si les paramètres ont atteint un seuil critique.

L'interface utilisateur se compose d'un ordinateur, d'un moniteur avec écran tactile, d'un clavier et d'un lecteur de codes-barres.

### ❷ Le kit d'instillation

Le cathéter d'instillation spécifique ou cathéter de Foley à triple lumière, stérile et en silicone, permet à la fois l'instillation du médicament et le chauffage des parois vésicales. Le cathéter muni d'une antenne de radiofréquence (RF) intégrée et des thermocouples (capteurs de mesure de température), est introduit dans la vessie via l'urètre. Il est branché au bras de la console et à l'unité de circulation du médicament par l'intermédiaire d'une tubulure.

L'antenne génère des ondes de radiofréquence à 915 MHz au niveau des parois de la vessie et réchauffe la vessie, tandis que les capteurs (thermocouples) contrôlent la température des parois vésicales pour s'assurer qu'elle est maintenue au seuil de température efficace ( $42 \pm 2$  °C). La température peut être contrôlée en faisant varier l'énergie RF.

Le ballonnet permet de s'assurer que le cathéter d'instillation demeure dans la vessie.

Les médicaments chimiothérapeutiques (non chauffés) sont instillés par ce même cathéter par l'intermédiaire d'une tubulure et constamment diffusés et refroidis par le dispositif.

La tubulure est reliée à une extrémité à l'unité de circulation et de refroidissement du médicament et à l'autre extrémité au set cathéter. Elle est utilisée pour faire circuler la solution médicamenteuse vers et depuis la vessie.

### ❸ Set de drainage clos (En option)

Le set de drainage est un accessoire optionnel qui facilite le recueil de l'urine (en début de traitement) et de la solution médicamenteuse (en milieu et en fin de traitement). Il empêche le déversement de l'agent chimio-thérapeutique et son entrée en contact avec le patient ou l'opérateur.

La tubulure est reliée à une extrémité à l'unité de circulation et de refroidissement du médicament et à l'autre extrémité au cathéter. Elle est utilisée pour faire circuler la solution médicamenteuse vers et depuis la vessie.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

SYNERGO RITE combine simultanément le principe d'une hyperthermie tissulaire par radiofréquences (réchauffement des parois de la vessie) avec une chimiothérapie locale intravésicale (Mitomycine C).

### 03.4. ACTES

Aucun acte correspondant à la combinaison de thermochimiothérapie n'est actuellement décrit à la CCAM.

Actuellement, un acte technique d'instillations de chimiothérapie par l'intermédiaire d'un cathéter urétral est inscrit à la CCAM.

| Code CCAM | Libellé                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| JDL002    | Instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral |

Dans le cadre de la technologie Synergo RITE, l'instillation vésicale d'agent pharmacologique est concomitante au traitement de la paroi de la vessie par radiofréquences. Ce traitement par radiofréquences est non pris en compte dans l'acte sus-mentionné.

**Proposition d'intitulé de l'acte :** «Instillation vésicale d'agent pharmacologique anticancéreux avec hyperthermie par radiofréquences, par voie urétrale».

#### **Description de l'acte selon le demandeur :**

Le traitement SYNERGO RITE est réalisé sous anesthésie locale en salle d'endoscopie standard, en hospitalisation de jour ou consultation hospitalière externe (séance).

Le personnel médical (médecin, infirmier, technicien médical etc....) doit avoir reçu une formation sur site par Medical enterprises à l'utilisation de l'équipement, y compris pour la formation pratique.

L'acte se réalise en deux temps :

- Un premier temps, au cours duquel le patient est installé en salle d'endoscopie, des champs stériles sont positionnés et un gel anesthésiant endo-urétral est administré par du personnel infirmier (temps infirmier estimé à 15 minutes) ;
- Les gestes de sondage et d'instillations vésicaux d'agent chimiothérapeutique sont réalisés par un chirurgien urologue. Les séances d'instillation durent 1 heure (2 cycles de 30 minutes chacun). Le temps médical est estimé à 1h15 minutes.

Le geste technique correspond aux étapes détaillées ci-dessous :

#### **INSTRUCTIONS PRÉINTERVENTION :**

- Avant la séance de traitement, l'administration d'anticholinergiques (intravésicaux ou systémiques) est possible pour éviter les spasmes de la vessie pendant le traitement.
- Il est conseillé au patient de réduire la consommation de liquides 6 heures avant le traitement, en particulier les boissons diurétiques. Il est demandé au patient de ne pas uriner avant le traitement. Une vessie pleine facilite l'insertion du cathéter.

#### **DESCRIPTION DU GESTE TECHNIQUE :**

**10-15 minutes** nécessaires à l'installation du matériel et du patient :

- Installation du chariot avec la console SYNERGO dans la salle d'endoscopie et branchement de la machine SYNERGO RITE,
- Préparation des poches de Mitomycine C,
- Positionnement du patient : patient allongé sur le dos (L'insertion du cathéter se réalise en position gynécologique ou dorso-sacrée), désinfection, mise en place des champs stériles,
- Le champ est préparé selon le protocole aseptique standard pour cathétérisme sus-pubien,

- Insertion du cathéter dans la vessie via l'urètre. L'extrémité du cathéter progresse jusque dans la vessie. Après avoir positionné l'extrémité du cathéter à l'intérieur de la vessie, le ballonnet est gonflé dans la vessie par la valve de gonflage à l'aide d'une seringue stérile contenant 15 ml d'eau distillée stérile,
- Vidange vésicale,
- Positionnement des sondes de radiofréquences au niveau du muscle vésical (les thermocouples sont déployés),
- Le volume du ballon du cathéter est réduit à 8 ml pour améliorer le rayonnement et la distribution des agents chimio thérapeutiques.

**1 heure** nécessaire à l'instillation de la MMC dans la vessie (de façon concomitante à la Radiofréquence), soit 2 séances de 30 minutes chacune :

- L'injection d'air dans la vessie doit être évitée en utilisant toujours une seringue verticale. La quantité d'air piégé dans la vessie doit être minimisée en l'aspirant avec une seringue connectée à la valve bleue à trois voies. L'élimination de l'urine et des déchets cytotoxiques doit être réalisée par la même valve.
- Durant la phase de traitement, l'unité de circulation et l'émetteur de radiofréquences deviennent opérationnels. L'opérateur fait varier la température de la vessie de 1°C à 1,5°C par minute jusqu'à obtenir la température de la vessie souhaitée (41-44°C), en faisant varier la puissance de radiofréquence (la puissance par défaut est de 12 watts et le taux d'incrément de la puissance de 2-4 watts/minute). Une session dure au maximum 75 minutes.

**5-15 minutes** nécessaires à la « désinstallation » du patient et du matériel :

- Arrêt de la machine SYNERGO RITE,
- Vidange vésicale et récupération des cytotoxiques
- Retrait du cathéter,
- déchantage du patient
- Nettoyage/désinfection pour le traitement suivant.
- Le patient est libéré seulement après une miction spontanée.

#### **RECOMMANDATIONS :**

Chez les patients dont l'urètre est étroit, il est recommandé d'effectuer une dilatation progressive de l'urètre avec un cathéter émoussé (jusqu'à 22 F) avant l'insertion du cathéter SYNERGO RITE.

**Tableau comparatif des similitudes /différences entre les 2 actes selon le demandeur**

|                   | Instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral<br>(Code JDLD002)                          | Hyperthermie vésicale par radiofréquences avec instillation concomitante de chimiothérapie intravésicale<br>(Code à créer)                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Technicité        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sondage urinaire</li> <li>– Manipulation d'agent cytostatique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sondage urinaire</li> <li>– Manipulation d'agent cytostatique</li> <li>– Contrôle du positionnement des sondes de radiofréquence</li> <li>– Contrôle des paramètres de température</li> </ul> |
| Durée de l'acte   | 15 minutes (avis d'expert)                                                                                        | 1h15 minutes                                                                                                                                                                                                                           |
| Plateau technique | Salle d'endoscopie classique                                                                                      | Salle d'endoscopie classique                                                                                                                                                                                                           |

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

La technique de thermochimiothérapie dans le cancer de la vessie est mentionnée dans deux recommandations professionnelles récentes :

##### **Recommandation Association Française d'Urologie (AFU), 2018<sup>1</sup>**

Dans les recommandations de 2016 remises à jour en 2018, l'AFU précise que la thermochimiothérapie est un traitement en cours d'évaluation et indique des situations dans lesquelles la thermo-chimiothérapie avec la technologie Synergo RITE pourrait être utilisée :

« Lorsqu'elle est disponible cette modalité peut être proposée pour :

- Les TVNIM de risque intermédiaire (niveau de preuve 2) après échec de la MMC et du BCG,
- ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu (niveau de preuve 4). »

##### **Recommandation Européenne Association of Urology (EAU), 2018<sup>2</sup>**

Dans les nouvelles recommandations européennes de 2018, la thermo chimiothérapie n'est pas préconisée comme une option thérapeutique à recommander dans le traitement du TVNIM. Il est cependant précisé concernant l'hyperthermie induite par micro-ondes : « Des données prometteuses ont été présentées pour améliorer l'efficacité des MMC en utilisant l'hyperthermie induite par micro-ondes chez les patients atteints de tumeurs à risque élevé. Dans un essai contrôlé randomisé comparant un an de BCG à un an d'hyperthermie induite par micro-ondes chez des patients atteints d'un cancer de la vessie à risque intermédiaire ou élevé, une réduction du taux de RFS à 24 mois dans le groupe MMC a été démontrée [Arends 2016] (niveau de preuve: 1b). »

**Les dernières recommandations américaines (AUA)<sup>3</sup> de 2016** relatives au diagnostic et au traitement des TVNIM, conduites à partir d'une revue systématique de la littérature de janvier 1990 à octobre 2014 et d'un panel d'experts ne mentionne pas la thermo-chimiothérapie.

##### 04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Selon l'indication revendiquée des données spécifiques ont été fournies pour soutenir la demande.

❶ **Indication revendiquée** : En traitement de première intention dans les TVNIM de risque intermédiaire en alternative à la MMC seule et de haut risque en alternative au BCG.

Dans cette indication, la demande se fonde sur :

---

<sup>1</sup> Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. AFU. 2016. <https://www.urofrance.org/sites/default/files/afuimport/v27sS1/S1166708716307047/main.pdf>

<sup>2</sup> Non muscle invasive bladder cancer. EAU. 2018 <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>

<sup>3</sup> Guideline [Bladder Cancer Non-Muscle Invasive. AUA ;2016.](https://www.auanet.org/guidelines) <https://www.auanet.org/guidelines>

- Deux études contrôlées randomisées<sup>4,5</sup> *versus* Mitomycine C (étude Colombo et al.) et BCG (étude Arends et al.),
- Cinq études<sup>6,7,8,9,10</sup> non comparatives rétrospectives et prospectives de faible niveau de preuve.

## Essais contrôlés randomisés

### ► Étude prospective comparative *versus* Mitomycine C (MMC)

**L'Étude Colombo (2003)<sup>4</sup>** est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique (3 centres) réalisée en ouvert qui a inclus 83 patients après une résection transurétrale de vessie (RTUV) complète, de tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) à risque intermédiaire ou à haut risque.

Ces patients étaient atteints de TVNIM primitive ou récidivante de stade Ta/T1 et de grade G1 à G3. Ils étaient randomisés après RTUV pour recevoir, soit un traitement par instillations endovésicales de mitomycine C, soit par un traitement par instillations endovésicales de mitomycine C associées à une hyperthermie locale en traitement adjuvant :

- Groupe Hyperthermie locale (HT) + Mitomycine C (MMC) : n=42,
- Groupe Mitomycine C (MMC) : n=41.

Dans les deux groupes, le schéma thérapeutique sur 6 mois consistait en un traitement d'induction (20 à 40 jours après la résection tumorale transurétrale de vessie) de 8 instillations (1 instillation par semaine) et un traitement d'entretien de 4 instillations (1 instillation par mois). Le suivi par cystoscopie et cytologie urinaire était réalisé tous les 3 mois pendant 24 mois.

A noter que, dans ces deux groupes (HT + MMC et MMC seul), respectivement 42,9% et 41,5% des patients avaient reçu un traitement endovésical préalable par BCG ou chimiothérapie (Mitomycine C, épirubicine ou autre) au moins trois mois avant le début de traitement.

Le critère de jugement principal évalué en per protocole (en PP) était la survie sans récurrence définie par la durée entre la date de randomisation et la date de première récurrence de la maladie.

L'événement (la récurrence) a été défini comme une récurrence tumorale confirmée par biopsie, observée lors d'un examen de suivi cystoscopique.

Il était prévu d'inclure initialement 158 patients dans cette étude. Suite à une analyse intermédiaire prévue au protocole, seul 83 patients ont été randomisés (42 patients dans le groupe HT +MMC et 41 patients dans le groupe MMC). 75 patients ont été analysés en PP (cf. tableau ci-dessous).

Les résultats sont exprimés par un taux de récurrence moindre à deux ans dans le groupe de patients ayant été traités par chimiothérapie endovésicale hyperthermique avec 6 récurrences

<sup>4</sup> Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric Study Comparing Intravesical Chemotherapy Alone and With Local Microwave Hyperthermia for Prophylaxis of Recurrence of Superficial Transitional Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2003 Dec;21(23):4270–6.

<sup>5</sup> Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2016 Jun;69(6):1046–52.

<sup>6</sup> Moskovitz B, Meyer G, Kravtsov A, Gross M, Kastin A, Biton K, et al. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. Ann Oncol. 2005 Apr 1;16(4):585–9.

<sup>7</sup> Moskovitz B, Halachmi S, Moskovitz M, Nativ O, Nativ O. 10-year single-center experience of combined intravesical chemohyperthermia for nonmuscle invasive bladder cancer. Future Oncol. 2012 Aug;8(8):1041–9.

<sup>8</sup> Gofrit O., Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. Urology. 2004 Mar;63(3):466–71.

<sup>9</sup> Halachmi S, Moskovitz B, Maffezzini M, Conti G, Verweij F, Kedar D, et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2011;29(3):259–64.

<sup>10</sup> Van der Heijden A., Kiemeny L., Gofrit O., Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European Results of Local Microwave Hyperthermia and Chemotherapy Treatment in Intermediate or High Risk Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Eur Urol. 2004 Jul;46(1):65–72

(17%) par rapport aux 23 récurrences (56%) du groupe de patients traités par chimiothérapie endovésicale seule. Le test du logrank de comparaison des deux courbes de survie est significatif en faveur du groupe HT +MMC (p=0,0002).

#### Analyse en Per Protocole à 24 mois

|                                | HT + MMC (n=40)<br>n (%) | MCC (n=35)<br>n (%) | p test logrank<br>comparaison courbes<br>de survie |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Taux de récurrence (PP)</b> | 6 (17,1%)                | 23 (57,5%)          | p=0,0002                                           |

Cette étude comporte les biais méthodologique suivants :

- L'étude a été réalisée en ouvert et la randomisation a été effectuée au moyen d'enveloppes scellées ;
- La méthode d'analyse statistique de l'analyse intermédiaire prévue au protocole n'est pas décrite et il n'y a pas de comité de surveillance et de suivi indépendant ;
- Le critère principal est un critère intermédiaire (récurrence);
- L'analyse de l'efficacité est en per protocole. Des patients ont été exclus de l'analyse sur la base d'informations acquises après randomisation. Cette analyse est susceptible d'introduire un biais.

Voir en ANNEXE la présentation en résumé tabulé de l'étude Colombo et al. (2003).

Une analyse complémentaire de cette étude confirme les résultats observés à plus long terme (10 ans) et a donné lieu à une autre publication en 2010<sup>11</sup>. Il s'agit d'une analyse réalisée à partir des 83 patients randomisés de l'étude Colombo (2003). Au total 75/83 (90%) patients ont été inclus (65 patients avec de nouvelles données et 10 patients avec les données de la précédente étude). Le suivi médian sans récurrence était de 90 mois (6-154). Les résultats rapportés de cette analyse sont à caractère exploratoire compte tenu de sa méthodologie.

#### ► Étude prospective comparative versus BCG

**L'étude Arends (2016)<sup>5</sup>** est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, réalisée en ouvert. Cette étude a inclus des patients considérés comme étant à risque intermédiaire ou à haut risque après résection transurétrale de vessie (RTUV) complète de tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM).

L'étude, prévue sur 300 patients, avait pour objectif de comparer un traitement par instillations endovésicales d'immunothérapie par BCG et des instillations endovésicales de mitomycine C associées à une hyperthermie locale comme traitements adjuvants. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence et la durée de suivi était de 2 ans.

Au total, 190 patients ont été randomisés en deux groupes :

- Groupe Hyperthermie locale (HT) + Mitomycine C (MMC) : n=92,
- Groupe BCG : n=98.

Sur les 190 patients, l'analyse a porté exclusivement sur les patients atteints de carcinome papillaire non invasif (les 43 patients avec carcinome in situ ont été exclus après randomisation).

Le critère de jugement principal évalué en intention de traiter (ITT, n=142) et en per protocole (PP, n=132) était la survie sans récurrence à 2 ans.

L'événement (la récurrence) a été défini comme une récurrence tumorale confirmée par biopsie, observée lors d'un examen de suivi cystoscopique.

L'analyse en ITT du critère de jugement principal n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Le suivi médian des patients était de 25,6 mois (0-34). L'analyse

<sup>11</sup> Colombo, R., Salonia, A., Leib, Z., Pavone-Macaluso, M. and Engelstein, D. (2011), Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BJU International, 107: 912–918.

complémentaire réalisée en per protocole PP rapporte une différence en faveur du groupe avec instillations intra-vésicales de mitomycine C associées à une hyperthermie locale par rapport au groupe avec immunothérapie (BCG) seule (cf. tableau ci-dessous).

Survie sans récurrence à 24 mois (critère de jugement principal)

Analyse en ITT

|                                     | HT + MMC (%)<br>n= 68 en ITT | BCG (%)<br>n=74 en ITT | p  |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|----|
| <b>Survie sans récurrence (ITT)</b> | 78,1% (65,2-86,7)            | 64,8 (52,2-74,9)       | NS |

Analyse en PP

|                                    | HT + MMC (%)<br>n=60 en PP | BCG (%)<br>n=72 en PP | p      |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------|
| <b>Survie sans récurrence (PP)</b> | 81,8 (68,7- 89,8)          | 64,8 (52,2-74,9)      | p=0.02 |

Les résultats suivants sur les critères secondaires ont également été rapportés :

|                                               | HT + MMC<br>n (%) | BCG<br>n (%) | p  |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------|----|
| <b>Taux de réponse complète à 3 mois, Cis</b> | 88,9% (NR)        | 85,7% (NR)   | NS |
| <b>Progression de la maladie en TVIM</b>      | 0 (0%)            | 1 (1,4%)     | NS |

Cette étude comporte les biais méthodologiques suivants:

- L'étude a été arrêtée prématurément. Le nombre de patients inclus a été inférieur à celui calculé a priori (190 patients au lieu de 300 patients prévus a priori) ;
- L'étude a été réalisée en ouvert et la méthode de randomisation a été effectuée au moyen d'enveloppes scellées ;
- Le critère principal est un critère intermédiaire (récurrence) ;
- L'analyse en ITT est non conclusive sur le critère principal.

Voir en ANNEXE la présentation en résumé tabulé de l'étude Arends et al. (2016)

## Études non comparatives

**Etude Halachmi et al. (2011)<sup>9</sup>** est une série de cas rétrospective ayant inclus rétrospectivement 56 patients avec une tumeur T1 et de grade G3 (TVNIM à haut risque) qui subissaient une thermochimiothérapie avec instillations d'amécytine (MMC) comme traitement adjuvant, après une résection complète tumorale (RTUV). Parmi les 56 patients, 24 avaient une tumeur primitive et 32 une tumeur récidivante. Sur l'ensemble des patients, 26/56 (46%) avaient eu précédemment un traitement par instillations endovésicales dont 19/26 de BCG. Le traitement était administré en 6 instillations par semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 6 sessions à 4-6 semaines d'intervalles (session de 40 mg de MMC). Le suivi était réalisé par cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 2 ans. Des patients ont arrêté prématurément le traitement par thermochimiothérapie (n=5) en raison des événements indésirables suivants : réaction allergique, hématurie, incontinence par impériosité, symptôme des voies urinaires inférieures et douleur.

L'analyse rapporte, sur 51 patients, un taux de récurrence de 17/51 (33%) et un taux de progression de 4/51 (7,9%). Le temps médian de récurrence était de 9 mois (2-31). Par ailleurs, 6 patients ont eu une réaction allergique après l'arrêt du traitement, 1 patient avait une sténose urétrale et 1 patient subissait une cystectomie en raison d'un sévère symptôme des voies inférieures. Les autres événements indésirables rapportés étaient : spasmes de la vessie (23,8%), dysurie (12,1%), douleur (10,9%), hématurie (2%) et incontinence (1,6%).

**Etude Van der Heijden et al. (2004)**<sup>10</sup> est une série de cas rétrospective qui a inclus 115 patients dont seulement 90 patients ont été pris en compte dans l'analyse. Ces patients avaient une TVNIM de stade Ta/T1 et de grade G1 à G3, de risque intermédiaire ou haut. Les patients étaient tous traités par thermochimiothérapie avec instillations d'amécytine (MMC) comme traitement adjuvant, après une résection complète tumorale (RTUV). Le traitement était administré en 6 à 8 instillations par semaine suivi d'un traitement d'entretien de 4 à 6 sessions par mois (session de 40mg de MMC). Le suivi était réalisé par cystoscopie et cytologie urinaire après le traitement d'induction et tous les 3 mois. Sur les 90 patients, 53 considérés à risque intermédiaire (critère EAU) et 37 patients considérés à haut risque (critère EAU) avaient reçu un traitement antérieur par instillations endovésicales (BCG (n=22), MMC (n=7), ou autre). L'analyse rapporte une survie sans récurrence à 1 et 2 ans respectivement de 85,7% et 75,4%. Le temps médian de récurrence n'est pas rapporté. Concernant les événements indésirables étaient rapportés dans cette étude : 33 (36,7%) patients avec eu une douleur, 23 (25,6%) patients avec une réaction thermique de la paroi postérieure, 22 (24,4%) avec une réaction tissulaire, 22 (24,4%) avec une dysurie, 8 (8,9%) patients avec une hématurie, (8,9%) patients avec une allergie cutanée et 4 (4,4%) patients avec une sténose urétrale.

Trois études<sup>6,7,8</sup> de faible niveau de preuve incluant une population de patients différente de celle revendiquée (sous-groupe de patients ayant reçu le système SYNERGO RITE comme traitement néo-adjuvant, en ablatif après une résection incomplète par RTUV) n'ont pas été retenues :

**Moskovitz et al. (2005)**<sup>6</sup> est une étude prospective monocentrique, qui a inclus 47 patients atteints d'une TVNIM (stade Ta ou T1 et grade G1 à G3) à risque intermédiaire ou haut risque (selon critère EAU) dont 22 patients avec SYNERGO RITE en traitement prophylactique.

**Moskovitz et al. (2012)**<sup>7</sup> est une étude rétrospective, monocentrique, ayant inclus 92 patients atteints d'une TVNIM (stade Ta-T1/CIS et grade G1 à G3) dont 66 patients avec SYNERGO RITE en traitement prophylactique.

**Gofrit et al. (2004)**<sup>8</sup> est une étude prospective multicentrique qui a inclus 52 patients avec une TVNIM (stade Ta-T1/CIS de grade G3) à haut risque dont 24 patients avec SYNERGO RITE en traitement prophylactique.

❷ **Indication revendiquée : En deuxième intention, pour les tumeurs de haut risque après échec de BCG-thérapie en cas de contre-indication ou de refus du traitement chirurgical radical (cystectomie totale) du fait de l'absence d'alternative thérapeutique.**

Dans cette indication revendiquée la demande repose sur les mêmes études non comparatives que pour l'indication en première intention, ainsi que deux autres études de faible niveau de preuve **étude Nativ et al. (2009)** et **étude Volpe et al. (2012)**.

### **Étude rétrospective non comparative**

**Etude Nativ et al. (2009)**<sup>12</sup> est une série de cas rétrospective ayant inclus 111 patients (89 hommes et 24 femmes) avec tumeur Ta/T1 et de grade G1 à G3 à risque intermédiaire et à haut risque. Ces patients étaient tous en récurrence après un traitement endovésical par BCG. Le nombre moyen de récurrences tumorales rapporté était de 5,3. Les patients inclus ont été définis en quatre groupes de patients, tous considérés en échec de BCG thérapie selon la définition de O'Donnell and Boehle<sup>13</sup> :

<sup>12</sup> Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined Thermo-Chemotherapy for Recurrent Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin. J Urol. 2009 Oct; 182(4):1313-7.

<sup>13</sup> O'Donnell MA and Boehle A : treatment options for BCG failures. World J urol 2006, 24 :481.

- Patients réfractaires au BCG (patients ayant encore 6 mois après la BCG thérapie initiale aucune rémission observée) ;
- Patients résistant au BCG (patients récidivant sur le même (ou moindre) grade ou stade à 3 mois, mais résolution à 6 mois par un cycle supplémentaire de BCG +/- RTUV) ;
- Patients récidivants après BCG thérapie (récidive précoce à 6 mois après une absence tumorale, intermédiaire à 12-24 mois et tardive >24 mois) ;
- Patients intolérant au BCG (récidive après un traitement arrêté prématurément en raison de des effets secondaires liés au traitement par BCG)

Les patients étaient tous traités par thermochimiothérapie avec installations d'amécytine (MMC) comme traitement adjuvant, après une résection complète tumorale (RTUV). Le traitement était administré en 6 instillations par semaine suivi d'un traitement d'entretien de 6 sessions à 4-6 semaines d'intervalles (session de 40mg de MMC). Le suivi était réalisé par cystoscopie et cytologie urinaire après le traitement d'induction et tous les 3 mois. Les résultats rapportent une survie sans récidive à 1 an et 2 ans respectivement de 85% et 56%. Des événements indésirables sont rapportés pour 45 % des patients. Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) étaient les spasmes de la vessie (30,6%), la douleur (27%), l'hématurie (18,6%) et la dysurie (16,2%).

**Volpe et al. (2012)**<sup>14</sup> est une étude prospective, monocentrique, non comparative, qui a inclus 30 patients atteints de TVNIM (Ta-1/CIS, grade G1-G3) dont 16 patients avec SYNERGO RITE en traitement prophylactique. Cette étude n'a pas été retenue compte tenu de la population de patients incluse (sous-groupe de patients ayant reçu le système SYNERGO RITE comme traitement néo-adjuvant, en ablatif après une résection incomplète par RTUV. Cette indication n'est pas revendiquée).

**Tableau : Etudes non comparatives**

| Auteur/<br>Année<br><br>schéma<br>d'étude                          | Population<br>(type de tumeur)                                                                            | Traitements                                                                                               | Nombre de<br>Patients<br>inclus                                                                                                                     | Durée du<br>suivi<br>(mois)      | critère de récidive<br>(TR ou SSR)<br>ou<br>progression (TP)                                                                                   | Commentaires                                    |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Moskovitz et al. 2005</b><br><br>Prospective<br>Monocentrique   | Patients avec TVNIM récidivante (tumeur Ta/1 grade G1 à G3)<br>Risque intermédiaire et haut (critère EAU) | -(HT + MMC) en traitement prophylactique<br><b>n=22</b><br><br>- (HT + MMC) en traitement ablatif<br>n=10 | N=47<br><br>Patients ayant préalablement reçu un traitement par thérapie endovésicale (BCG, MMC ou autre chimiothérapie).<br>Patients naïfs (n=10)  | Médiane 10 mois                  | Résultats<br>N analysés : 32<br><br><u>tt prophylactique</u> (n=22)<br>TR : 9% (2/22)<br>SSR : 91%                                             | Sous-groupe de patients avec traitement ablatif |
| <b>Moskovitz et al. 2012</b><br><br>Rétrospective<br>Monocentrique | Patients avec TVNIM récidivante (tumeur Ta/1 grade G1 à G3)<br>Risque intermédiaire et haut (critère EAU) | -(HT + MMC) en traitement prophylactique<br><b>n=66</b><br><br>- (HT + MMC) en traitement ablatif<br>n=26 | N= 92<br><br>Patients ayant préalablement reçu un traitement par thérapie endovésicale (BCG, MMC ou autre chimiothérapie).<br>Patients naïfs (n=22) | Médiane : 23 mois (3 mois-7 ans) | Résultats<br>N analysés : 88<br><br><u>tt prophylactique</u> (n=64)<br>TR : 28% (18/64)<br>SSR <sub>2an</sub> : 32,8%<br><br>TP : 4,7 % (3/64) | Sous-groupe de patients avec traitement ablatif |
| <b>Gofrit et al. 2004</b><br><br>prospective<br>Multicentrique     | Patients avec TVNIM (Tumeur Ta/1 G3)<br>Haut risque                                                       | - (HT + MMC) en traitement prophylactique<br><b>n=24</b><br><br>-(HT + MMC) en traitement ablatif<br>n=28 | N = 52<br><br>Patients ayant préalablement reçu un traitement par thérapie endovésicale (BCG, chimiothérapie).<br>Patients naïfs (n=11)             | Médiane : 15,2 (6-90) mois       | Résultats<br>N analysés : 52<br><br><u>tt prophylactique</u> (n=24)<br>TR : 39% (9/24)                                                         | Sous-groupe de patients avec traitement ablatif |

<sup>14</sup> Volpe A, Racioppi M, Bongiovanni L, D'Agostino D, Totaro A, D'Addessi A, et al. Thermochemotherapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is There a Chance to Avoid Early Cystectomy? Urol Int. 2012; 89(3):311-8.

|                                                                                           |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                  |                                     |                                                                                                                                            |                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Halachmi et al. 2011</b><br><br>Série de cas<br>Rétrospective<br>Multicentrique        | Tumeur T1<br>Grade G3<br>Haut risque                                                                                                                            | (HT + MMC)<br>comme traitement<br>adjuvant après<br>RTUV                                                                                                                | N= 56<br><br>Patients ayant<br>préalablement reçu un<br>traitement par<br>thérapie endovésicale<br>autre que par HT<br>(n=26)                    | Moyenne :<br>18 mois<br>(2-49) mois | Résultats<br>N analysés : 51<br><br>TR: 33,3% (17/51)<br>SSR <sub>2an</sub> : 57,1%<br>SSR <sub>4ans</sub> : 49,0%<br><br>TP : 7,9% (4/51) | Analyses en<br>sous-groupe de<br>la récidive<br>entre naïf BCG<br>et en échec<br>BCG (NS)    |
| <b>Van der Heijden et al. 2004</b><br><br>Série de cas<br>Rétrospective<br>Multicentrique | Patients avec<br>TVNIM récidivante<br>(tumeur Ta/1 grade<br>G1 à G3)<br>Risque intermédiaire<br>et haut (critère EAU)                                           | (HT + MMC)<br>comme traitement<br>adjuvant après<br>RTUV                                                                                                                | N=115<br><br>Patients ont<br>préalablement reçu un<br>traitement par<br>thérapie endovésicale<br>(BCG, MMC ou autre<br>chimiothérapie)<br>(n=56) | Médiane :<br>18 mois<br>(4-24)      | Résultats<br>N analysés : 90<br><br>SSR <sub>1an</sub> : 85,7%<br>SSR <sub>2ans</sub> : 75,4%<br><br>TP : 0                                | Analyse en<br>sous-groupe de<br>la récidive chez<br>des patients<br>avec tt BCG<br>antérieur |
| <b>Etude Volpe et al. 2012</b><br><br>Série de cas<br>prospective<br>Monocentrique        | Patients avec<br>TVNIM récidivante<br>après échec d'un<br>traitement par BCG<br>et chimiothérapie ou<br>BCG seul<br>(tumeur Ta-1/CIS<br>grade G1 à G2)          | -(HT + MMC)<br>en traitement<br>prophylactique<br><b>n=16</b><br><br>-ou (HT + MMC)<br>en traitement ablatif<br>si CIS ou résection<br>tumorale RTUV<br>incomplète n=14 | N=30<br><br>Tous les patients ont<br>préalablement reçu un<br>traitement<br>(BCG, ou autre agent)                                                | Moyenne :<br>14 mois (+/-<br>8,48)  | Résultats<br>N analysés : 90<br><br><u>tt prophylactique</u> (n=16)<br>TR: 46,25% (9/16)                                                   | Sous-groupe<br>de patients<br>avec traitement<br>ablatif                                     |
| <b>Etude Nativ et al. 2009</b><br><br>Série de cas<br>Rétrospective<br>Multicentrique     | Patients avec<br>TVNIM récidivante<br>après échec d'un<br>traitement par BCG<br>(tumeur Ta/1 grade<br>G1 à G3)<br>Risque intermédiaire<br>et haut (critère EAU) | (HT + MMC)<br>comme traitement<br>adjuvant après<br>RTUV<br><br>6 sessions/semaine<br>et sessions à 4-6<br>semaines<br>d'intervalle                                     | N=111<br><br>Tous les patients ont<br>préalablement reçu un<br>traitement par BCG                                                                | Médiane :<br>16 mois                | Résultats<br>N analysés : 105<br><br>SSR <sub>1an</sub> : 85%<br>SSR <sub>2ans</sub> : 56%<br><br>TP : 3/105                               | Tous les<br>patients ont<br>préalablement<br>reçu un<br>traitement par<br>BCG                |

### 04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

#### 4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables dans l'étude **Colombo et al. (2003)** observés durant le traitement, étaient plus fréquent dans le groupe avec thermochimiothérapie par rapport au groupe avec amécytine seule avec respectivement :

| Etude Colombo et al. (2003)                | Thermochimiothérapie | Mitomycine C (MMC) |
|--------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| réaction tissulaire                        | n=21                 | n=20               |
| douleur                                    | n=17                 | n=0                |
| dysurie                                    | n=10                 | n=4                |
| réaction thermique de la paroi postérieure | n=10                 | n=1                |
| hématurie                                  | n=3                  | n=2                |
| sténose urétrale                           | n=3                  | n=1                |
| allergie cutanée                           | n=5                  | n=2                |

L'étude **Arends et al. (2016)** rapportait 1 431 événements indésirables observés dans le groupe avec thermochimiothérapie et 1 525 événements indésirables dans le groupe BCG.

| Etude Arends et al. (2016) | Thermochimiothérapie | BCG    |
|----------------------------|----------------------|--------|
| les spasmes de la vessie   | 14,4 %               | -      |
| les douleurs de la vessie  | 14,1 %               | -      |
| La dysurie                 | 11,7 %               | 15%    |
| La nycturie                | 10,3 %               | 14,9%  |
| la fréquence urinaire      | 9 %                  | 18%    |
| l'hématurie                | -                    | 11,2 % |
| la fatigue                 | -                    | 8,5 %  |

Les autres études non comparatives rapportent des événements indésirables de même nature que ceux observés dans les essais contrôlés randomisés. Les principaux événements indésirables ont été : la douleur (36,7-26%), la réaction thermique de la paroi postérieure (65,2-13%), les spasmes vésicaux (17,4%-32,1%) et la dysurie (60,1-16,2%).

**Tableau des événements indésirables rapportés dans les études non comparatives**

|                                    |                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Moskovitz et al. 2005</b>       | Douleur (7,8%), hématurie (2%), sténose urétrale (n=3), allergie cutanée (4,3%)                                                                                                              |
| <b>Moskovitz et al. 2012</b>       | Parmi les plus fréquents (>10%) : douleur (29,3%), spasmes vésicaux (21,7%), réaction thermique des parois vésicales (13%)                                                                   |
| <b>Gofrit et al. 2004</b>          | Parmi les plus fréquents (>10%) : réaction thermique des parois vésicales (65,2%), dysurie (60,1%), douleur (26%), spasmes vésicaux (17,4%), infection tractus urinaire (13%)                |
| <b>Halachmi et al. 2009</b>        | spasmes vésicaux (23,8%), dysurie (12,1%), réaction allergique (11,8%), douleur (10,9%), hématurie (2%), incontinence (1,6%), symptôme sévère des voies urinaire (2%), sténose urétrale (2%) |
| <b>Van der Heijden et al. 2004</b> | Parmi les plus fréquents (>10%) : douleur (36,7%), réaction thermique des parois vésicales (25,6%), dysurie (24,4%), réaction tissulaire (24,4%)                                             |
| <b>Etude Volpe et al. 2012</b>     | Parmi les plus fréquents (>10%) : réaction thermique des parois vésicales (58%) et (72%), dysurie (21,2%) et (24,4%), douleur (30,3%) et (31%), spasmes vésicaux (27,3%) et (32,1%)          |
| <b>Etude Nativ et al. 2009</b>     | Parmi les plus fréquents (>10%) : spasmes (30,6%), douleur (27%), hématurie (18,9%), dysurie (16,2%)                                                                                         |

#### 4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur rapporte 70 événements de dysfonctionnement technique entre 2005 et 2015 avec un taux d'incidents estimé à moins de 0,3% pour chacun de ces événements.

Par ailleurs, depuis la commercialisation, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté pour le dispositif SYNERGO RITE selon le demandeur.

*Au final la demande repose sur :*

*Deux études prospectives, contrôlées, randomisées<sup>4,5</sup> réalisés en ouvert qui ont inclus des patients atteints de TVNIM (primitive et/ou récidivante) à risque intermédiaire et à haut risque. Ces études comparaient un traitement avec le système SYNERGO RITE comme traitement adjuvant, en prévention de la récurrence tumorale après résection transurétrale de la vessie complète (RTUV) versus des instillations endovésicales de MMC ou BCG.*

*Les résultats rapportés à 2 ans sont en faveur du système SYNERGO RITE en termes de récurrence. Néanmoins, ces deux études ont été réalisées en ouvert, avec une méthode de randomisation par enveloppes scellées, leurs effectifs sont faibles (40 et 68 patients traités par SYNERGO RITE). Pour l'étude Colombo, les résultats sur le critère principal (récurrence), qui est un critère intermédiaire, sont rapportés en PP. Pour l'étude Arends, les résultats sont non conclusifs en ITT. A noter que pour cette étude, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint (190/300 patients prévus).*

*Dans ces deux études, les patients ne sont pas exclusivement naïfs de BCG ou MMC.*

*Les trois autres études<sup>9,10,12</sup> non comparatives, rétrospectives, soutenant la demande présentent une grande hétérogénéité tant au niveau de la population étudiée (caractéristiques des patients à l'inclusion : tumeur primitive/récidivante, nombre de lignes de traitements antérieurs), que du type de tumeur traitée (risque/stade avec/sans CIS), et du*

*schéma thérapeutique étudié (durée, posologie). Ces études, de faible niveau de preuve, rapportent des résultats à caractère exploratoire qui ne permettent pas des conclusions robustes.*

*Parmi ces études figure l'étude Nativ et al., étude de faible niveau de preuve (série de cas rétrospective) incluant des patients considérés en échec de BCG thérapie, avec une TVNIM récidivante à risque intermédiaire ou à haut risque (non exclusivement à haut risque).*

*Les patients sont traités par thermo chimiothérapie comme traitement adjuvant après RTUV complète. Les résultats rapportent un taux de récurrence à 1 an et 2 ans respectivement de 85% et 56%.*

#### **04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES**

Dans les situations d'impasse thérapeutique, des données permettant d'évaluer l'intérêt de SYNERGO RITE sur la survie sans récurrence dans le contexte français restent manquantes. Par ailleurs la documentation des situations conduisant à la mise en œuvre de cette technique est nécessaire.

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Plusieurs classifications anatomopathologiques existent pour décrire le cancer de la vessie ainsi que sa prise en charge, notamment selon l'envahissement musculaire par la tumeur ou non.

Ainsi, les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) comprennent les tumeurs de stades Ta, Tis (in situ) et T1 de la classification TNM.

##### En première intention :

Selon les recommandations de l'AFU, la prise en charge thérapeutique des TVNIM repose dans un premier temps sur une résection transurétrale de la vessie (RTUV). Il s'agit d'une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie, qui permet de surcroît d'obtenir le diagnostic histologique qui précise le stade TNM et le grade de la tumeur.

Une classification pronostique peut alors être déterminée :

- risque faible : Ta de bas grade (G1), < 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie et sans présence de carcinome in situ (CIS) ;
- risque intermédiaire : Ta de bas grade qui ne présente aucun des critères de haut risque ou de très haut risque ;
- haut risque : T1 ou de haut grade (G3) ou présence de CIS ;
- très haut risque : T1 de haut grade (G3) associé à un des critères suivants : présence de CIS, multifocal, > 3 cm, envahissement lymphovasculaire, prostatique ou T1 de formes anatomopathologiques agressives.

En complément de la RTUV et en l'absence de contre-indication, un traitement adjuvant par instillations endovésicales peut être nécessaire selon le risque de récurrence et de progression soit par mitomycine C (instillation post-opératoire précoce, schéma d'attaque ± d'entretien), soit par BCG-thérapie (schéma d'attaque et d'entretien), voire une cystectomie pour les patients résistant au BCG. Le traitement adjuvant par instillation post-opératoire précoce (IPOP) de mitomycine C vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales, libérées lors de la résection.

Une RTUV de réévaluation systématique dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandée en cas de tumeur de stade T1 ou de haut grade, de tumeur volumineuse ou multifocale (résection incomplète) ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale. L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stratification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récurrences et de retarder la progression de la tumeur.

**Tableau 1 : Indications des instillations endovésicales selon les recommandations de l'AFU**

| Risque           | critères                                                                                                                                                                                                                                                                          | traitement                                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Faible           | Sans antécédent de tumeur, et pTa de bas grade et unifocal <3 cm et sans CIS                                                                                                                                                                                                      | Instillation post-opératoire IPOPOP                    |
| Intermédiaire    | Carcinome urothélial pTa de bas grade sans aucun critère des tumeurs à haut ou très haut risque                                                                                                                                                                                   | Mytomycine C ou BCG-thérapie avec un entretien de 1 an |
| Haut risque      | Carcinome urothélial : pT1 et/ou Haut grade (G3) et/ou CIS                                                                                                                                                                                                                        | BCG-thérapie avec entretien de 3 ans                   |
| Très haut risque | <p>-pT1 Haut grade (G3) +CIS*</p> <p>-pT1 Haut grade (G3) Multifocal*</p> <p>-pT1 Haut grade (G3) &gt;3cm,*</p> <p>-pT1 Haut grade (G3) +envahissement*= lymphovasculaire,*</p> <p>-pT1 Haut grade (G3) avec localisation prostatique</p> <p>-formes histologiques agressives</p> | Cystectomie + curage                                   |

\*ces tumeurs peuvent être reclassées à « haut risque » si la dernière re-résection est <pT1 et que le muscle est vu

#### En seconde intention :

Selon les recommandations de l'AFU, dans le traitement d'une récurrence tumorale d'une tumeur non infiltrante du muscle (TVNIM) initialement classée à haut risque et traitée par BCG-thérapie, la situation doit être distinguée pour le choix du traitement en fonction de la précocité de la récurrence et du grade histologique de la récurrence.

La cystectomie totale demeure le traitement de choix d'une TVNIM récurrente à haut grade (classification des lésions papillaires par l'OMS 2016).

**Tableau 2 : Recommandations : traitement de la récurrence après un traitement par BCG**

| Délai de la récurrence       | Grade de la TVNIM | Traitements recommandés                          | Niveau de preuve |
|------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|------------------|
| <b>Précoce (&lt;12 mois)</b> | Bas grade         | Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicale | Grade C          |
|                              | Haut grade        | Cystectomie                                      | Grade B          |
| <b>Tardive (&gt;12 mois)</b> | Bas grade         | Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicale | Grade C          |
|                              | Haut grade        | Cystectomie                                      | Grade B          |

*Au vu des données disponibles, la place de SYNERGO RITE en 1ère intention comme traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) pour les tumeurs de risque intermédiaire, en alternative à la chimiothérapie instillée (MMC), ou pour les tumeurs de risque intermédiaire ou haut risque, en alternative à la BCG-thérapie ne peut être déterminée. La cystectomie est le traitement de référence des tumeurs non infiltrantes du muscle (TVNIM) de haut risque après échec de BCG-thérapie. La commission considère que SYNERGO RITE peut être proposé dans cette indication de 2<sup>nd</sup> intention, comme traitement adjuvant, dans les situations où la chirurgie radicale (cystectomie totale) n'est pas possible du fait de contre-indications ou lorsque le patient est réfractaire à la cystectomie, compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique.*

### 04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au regard des données disponibles, la Commission considère que l'intérêt de SYNERGO RITE n'est pas démontré en première intention comme traitement adjuvant chez les patients atteints de tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) de risque intermédiaire en alternative à la chimiothérapie instillée (MMC), ou pour les tumeurs de risque intermédiaire ou haut risque en alternative à la BCG-thérapie.

Chez les patients atteints d'une TVNIM à haut risque et en échec de BCG thérapie, la cystectomie totale est le traitement de référence. Néanmoins, en cas de contre-indication à une cystectomie ou lorsque le patient la refuse, la commission considère que, malgré le faible niveau de preuve disponible et compte tenu de l'absence d'alternative, SYNERGO RITE peut présenter un intérêt comme traitement adjuvant en tenant compte du risque de progression tumorale avec évolution métastatique pour le patient.

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE<sup>15</sup>

En France, le cancer de la vessie se situe au 4<sup>ème</sup> rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et au 12<sup>ème</sup> rang chez la femme. Les tumeurs de la vessie sont responsables de 3 % des décès par cancer. Le cancer de la vessie est plus fréquent chez l'homme (environ 80 % des cas).

Un peu plus d'un patient sur deux (54 %) diagnostiqués en France avec un cancer de la vessie survit après 5 ans, et un peu moins d'un sur deux (47 %) survit après 10 ans.

Les principaux risques d'une TVNIM sont la récurrence sous forme d'une ou plusieurs TVNIM et la progression vers une TVIM. Malgré leur bon pronostic, 50 à 70 % des tumeurs non infiltrantes (TVNIM) récidivent après un traitement de première intention, et pour 10 à 30 % des cas, la récurrence infiltre le muscle (progression).

***Les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) sont une maladie grave engageant le pronostic vital.***

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE<sup>15</sup>

Chez l'homme comme chez la femme, dans plus de 8 cas sur 10, les cancers de vessie sont diagnostiqués à l'âge de 65 ans ou plus.

Selon les données de Santé Publique France, le taux de mortalité du cancer de la vessie est de 4,9 décès pour 100 000 personnes chez les hommes et de 1,0 décès pour 100 000 chez les femmes en 2012.

- Chez l'homme, la mortalité diminue de 1,1 % par an entre 1980 et 2012 ; cette diminution est légèrement plus marquée sur la période plus récente (-2,4 % par an entre 2005 et 2012) ;
- Chez la femme, elle diminue d'environ 1 % par an entre 1980 et 2012, sans accentuation de la baisse sur la période récente.

L'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 13 338 nouveaux cas en 2017 (projection) : 10 684 hommes et 2654 femmes. Ces chiffres sont sous-estimés prenant en compte seulement les tumeurs infiltrant le muscle, qui correspondent à environ 25 % des diagnostics. Dans les recommandations de l'AFU, les tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) représenteraient environ 80 % des diagnostics. Sur la base de ces éléments, le nombre de nouveaux patients atteints de TVNIM est estimé à 52 000 par an.

<sup>15</sup> Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. [Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique](#). Saint-Maurice : Santé publique France, 2017..

### 04.2.3. IMPACT

Le TVNIM est une situation clinique grave et fréquente dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur.

### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour les malades atteints d'une TVNIM de haut risque après échec de BCG-thérapie en cas de contre-indication ou de refus du traitement chirurgical par le patient, la Commission considère que SYNERGO RITE a un intérêt en santé publique.

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est :**

- Suffisant pour l'inscription de SYNERGO RITE sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : « Traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM), en deuxième intention pour les tumeurs de haut risque après échec de BCG-thérapie et en cas de contre-indication ou de refus du traitement chirurgical radical (cystectomie totale) par le patient »

- Insuffisant en vue de son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans le traitement adjuvant des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM), en première intention pour les tumeurs de risque intermédiaire comme alternative à la chimiothérapie instillée (MMC), ou en première intention pour les tumeurs de risque intermédiaire ou risque haut, comme alternative à la BCG-thérapie.

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

### 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La décision de mise en œuvre du traitement et du suivi post-thérapeutique devra être prise, en accord avec le patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.

En cas de refus du patient pour la cystectomie, ce dernier doit être informé du risque de progression tumorale avec évolution métastatique, la cystectomie restant le traitement de référence en cas de récurrence et d'échec d'une BCG thérapie préalable.

La prescription du système SYNERGO RITE est réalisée par un chirurgien urologue exerçant dans un centre autorisé pour la prise en charge chirurgicale des tumeurs de vessie.

L'utilisation nécessite que le centre soit équipé du système SYNERGO RITE.

L'instillation est effectuée sous anesthésie locale (gel anesthésiant endo-urétral) en consultation externe ou en ambulatoire.

La séance est réalisée par le chirurgien urologue.

Les séances d'instillations durent 1 heure (2 cycles de 30 minutes chacun).

## 06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

---

### 06.1. COMPARATEURS RETENUS

**Comparateur : absence d'alternative dans l'indication retenue par la commission.**

### 06.2. NIVEAUX D'ASA

Dans l'indication retenue, la Commission s'appuie notamment sur l'étude Nativ et al., de faible niveau de preuve (série de cas rétrospective). Cette étude inclut des patients considérés en échec de BCG thérapie, avec une TVNIM récidivante à risque intermédiaire ou à haut risque (non exclusivement à haut risque). Les patients sont traités par thermo chimiothérapie comme traitement adjuvant après RTUV complète. Les résultats rapportent un taux de récurrence à 1 an et 2 ans respectivement de 85% et 56%.

La Commission souligne les limites des données disponibles pour valider l'utilisation de SYNERGO RITE dans l'indication de seconde intention en traitement adjuvant chez les personnes atteintes d'une TVNIM de haut risque après échec de BCG-thérapie. Toutefois, en cas de contre-indication à la chirurgie (cystectomie totale) ou de refus du traitement chirurgical radical par le patient, elle note que la mise à disposition de cette technologie constitue la seule alternative.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'absence d'alternative**

## 07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

---

### 07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de SYNERGO RITE au vu :

- Des résultats issus d'une analyse intermédiaire à 2 ans d'une étude post-inscription visant à évaluer la survie sans récurrence à 5 ans ;
- D'une description des caractéristiques des patients effectivement traités en France documentant notamment la contre-indication à la cystectomie ou les motifs de refus par le patient.

### 07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

## 08 POPULATION CIBLE

---

La population cible est celle des patients atteints de tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) à haut risque qui sont en échec de la BCG thérapie et ont une contre-indication à la chirurgie (cystectomie totale) ou la refusent.

L'incidence du cancer de la vessie a été estimée à 13 3338 nouveaux cas en 2017<sup>15</sup>. Ces chiffres sont sous-estimés prenant en compte seulement les tumeurs infiltrant le muscle, qui correspondent à environ 20 % des diagnostics. Les tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) représenteraient environ 80 % des diagnostics initiaux. Sur la base de ces éléments, le nombre de nouveaux patients atteints de TVNIM est estimé à 52 000 par an.

La population cible dans l'indication retenue ne peut être estimée à partir des données épidémiologiques.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer le nombre de patients recevant un traitement par BCG thérapie durant trois années consécutives (schéma thérapeutique des patients avec une TVNIM à haut risque par BCG thérapie).

L'instillation par BCGthérapie ou Amecytine est décrite au travers d'un acte classant codé à la CCAM : JDLD002, dont l'intitulé est « Instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral ».

En France, les seules données disponibles reposent sur une analyse de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO) dans les établissements publics et privés.

Une analyse des données brutes du PMSI a été réalisée par la HAS en sélectionnant les patients ayant reçu au moins une fois dans l'année une instillation vésicale d'agent pharmacologique pendant 3 années consécutives (2015, 2016 et 2017).

Le nombre de patients ayant reçu une instillation en 2015, 2016 et 2017 est de 794.

Cette population constitue la borne haute du nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant par SYNERGO RITE, tous ces patients n'étant pas en échec de BCG thérapie et contre-indiqués à une cystectomie ou réfractaires à cette chirurgie.

**Au total, la population cible de SYNERGO RITE ne peut être estimée. Parmi les 52 000 nouveaux patients par an atteints de TVNIM, environ 800 reçoivent un traitement par BCG thérapie durant trois années successives. Cette population constitue la borne haute de la population susceptible d'être traitée par SYNERGO RITE dans les indications retenues, tous ces patients n'étant pas en échec de BCG thérapie et contre-indiqués ou réfractaires au traitement de référence qu'est la cystectomie totale.**

# ANNEXE I      Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence                                  | Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 déc 2003;21(23):4270 - 6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Type de l'étude                            | Étude prospective multicentrique contrôlée randomisée réalisée en ouvert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Date et durée de l'étude                   | De janvier 1994 à juin 1999. Durée de suivi minimale de 24 mois.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Objectif de l'étude                        | Comparaison d'un traitement par instillations intra-vésicales de mitomycine C <i>versus</i> les instillations intra-vésicales de mitomycine C associées à une hyperthermie locale, comme traitements adjuvants après résection transurétrale de vessie (RTUV) complète de tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| METHODE                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Critères de sélection                      | <p>Patients souffrant d'un cancer de la vessie primitif ou récidivant et ayant été traités par résection trans-urétrale de tumeur de vessie (RTUV) complète. (cancer confirmé par une cytoscopie, une biopsie et une cytologie urinaire)</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <p>Patients souffrant d'un cancer de la vessie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-de stade Ta-T1 et de grade G1- G2, multifocal, primitif ou récidivant</li> <li>-de stade T1, G3 (et carcinome in situ concomitant avec des tumeurs papillaires)</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur de bas risque (Ta, G1, unifocal, primitif)</li> <li>- stade de tumeur &gt; T1</li> <li>- Tumeur résiduelle après résection</li> <li>- Coexistence d'une autre tumeur, y compris les tumeurs de l'urètre et de la voie excrétrice supérieure</li> <li>- Carcinome in situ primitif (de novo)</li> <li>- Métastases (à distance ou des ganglions lymphatiques)</li> <li>- Rétrécissement urétral</li> <li>- Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)</li> <li>- Urine résiduelle &gt; 100cc</li> <li>- Volume vésical &lt; 150cc</li> <li>- Infection urinaire active ne répondant pas aux traitements</li> <li>- Vessie neurogène ou hypotonique</li> <li>- Allergie connue à la mitomycine C (MMC)</li> <li>- Chimiothérapie ou Radiothérapie dans les trois mois précédant l'étude</li> <li>- Performance status de l'OMS &gt;2</li> </ul> |
| Cadre et lieu de l'étude                   | 3 centres (2 en Italie et 1 en Israël)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Produits étudiés                           | <p><b>Groupe 1 : Hyperthermie locale (HT) + MMC</b><br/>Synergo SB-TS 101-1 (microondes de 975 MHz, <math>42 \pm 2</math> °c pendant au moins 40 minutes par session) + mitomycine C (MMC) (2x pendant 1 heure (20mg dans 50ml) soit 40mg)</p> <p><b>Groupe 2 : MMC</b><br/>Chimiothérapie seule par mitomycine C (MMC) (2x pendant 1 heure (20mg dans 50ml) soit 40mg)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Critère de jugement principal              | <p><b>La survie sans récurrence</b> est la durée entre la date de randomisation et la date de première récurrence de la maladie</p> <p>L'événement (la récurrence) a été défini comme une récurrence tumorale confirmée par biopsie, observée lors d'un examen de suivi cystoscopique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Parmi les critères de jugement secondaires | Critères de jugement secondaires multiples étudiant l'impact sur la récurrence tumorale des facteurs démographiques (âge, le sexe, le centre) ou pronostiques et les effets secondaires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Taille de l'échantillon                    | La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée pour détecter une réduction relative de 50 % du taux de récurrence entre les deux groupes avec une puissance de 80 % et un risque d'erreur alpha de 5 %. Le nombre de sujets nécessaire était de 158 patients (79 patients par groupe).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                             | <p>Le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire (<i>la méthode statistique n'est pas décrite</i>). Lors de cette analyse intermédiaire, il a été décidé d'arrêter prématurément l'étude.</p> <p>Au final, suite à l'analyse intermédiaire, seul 83 patients ont été inclus dans cette étude à savoir 42 dans le groupe 1 (HT + MMC) et 41 dans le groupe 2 (MMC).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|----------|-----|--|--|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|------|--|--|----------|-----------|-----------|---------|----------|----------|-------------------------|--|--|----------|-----------|-----------|------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------|--|--|-----|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-------|--|--|----|-----------|-----------|----|-----------|-----------|-----|---------|---|-------|--|--|----|---------|---------|----|-----------|-----------|----|-----------|----------|---------------|--|--|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| Méthode de randomisation                                                    | Randomisation par enveloppes scellées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| Méthode d'analyse des résultats                                             | Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité ont été analysés par une analyse de survie de Kaplan-Meier avec un test du Log-Rank pour la comparaison. L'analyse principale de l'efficacité était basée sur la cohorte de patients <i>per protocole</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| RESULTATS                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| Nombre de sujets analysés                                                   | <p>83 patients ont été randomisés.</p> <p>-Groupe 1 (<b>HT + MMC</b>) : 42 patients</p> <p>-Groupe 2 (<b>MMC</b>) : 41 patients</p> <p>Population en PP = 75 patients ayant complété l'étude selon le protocole établi et ayant effectué les bilans de suivi (dont la cystoscopie). Trois patients du groupe 1 et cinq patients du groupe 2 ont été retirés de l'analyse en ITT en raison d'un problème de tolérance au traitement, décision du patient, et violation au protocole (population ITT modifié n=77).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| Durée du suivi                                                              | Durée de suivi d'au moins 2 ans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes                  | Caractéristiques initiales dans les deux groupes :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | <table><tr><th>Caractéristiques démographiques et de la tumeur n(%)</th><th>HT + MMC N=42</th><th>MMC N=41</th></tr><tr><td colspan="3">Âge</td></tr><tr><td>≤65 ans</td><td>25 (59,5)</td><td>16 (39,0)</td></tr><tr><td>&gt;65 ans</td><td>17 (40,5)</td><td>25 (61,0)</td></tr><tr><td colspan="3">Sexe</td></tr><tr><td>Masculin</td><td>35 (83,3)</td><td>34 (82,9)</td></tr><tr><td>Féminin</td><td>7 (16,7)</td><td>7 (17,1)</td></tr><tr><td colspan="3">Primaire ou récidivante</td></tr><tr><td>Primaire</td><td>15 (35,7)</td><td>16 (39,0)</td></tr><tr><td>Récidivante (max 2 épisodes la dernière année)</td><td>12 (28,6)</td><td>11 (26,8)</td></tr><tr><td>Hautement récidivante (plus de deux épisodes la dernière année)</td><td>15 (35,7)</td><td>14 (34,1)</td></tr><tr><td colspan="3">Taille de la tumeur, en cm</td></tr><tr><td>&lt; 2</td><td>22 (52,4)</td><td>18 (43,9)</td></tr><tr><td>≥ 2</td><td>20 (47,6)</td><td>23 (56,1)</td></tr><tr><td colspan="3">Stade</td></tr><tr><td>Ta</td><td>15 (35,7)</td><td>17 (41,5)</td></tr><tr><td>T1</td><td>26 (61,9)</td><td>24 (58,5)</td></tr><tr><td>CIS</td><td>1 (2,4)</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">Grade</td></tr><tr><td>G1</td><td>4 (9,5)</td><td>1 (2,4)</td></tr><tr><td>G2</td><td>27 (64,3)</td><td>33 (80,5)</td></tr><tr><td>G3</td><td>11 (26,2)</td><td>7 (17,1)</td></tr><tr><td colspan="3">Multifocalité</td></tr><tr><td>1-4 tumeurs</td><td>30 (71,4)</td><td>29 (70,7)</td></tr><tr><td>≥ 5 tumeurs</td><td>12 (28,6)</td><td>12 (29,3)</td></tr></table> | Caractéristiques démographiques et de la tumeur n(%) | HT + MMC N=42 | MMC N=41 | Âge |  |  | ≤65 ans | 25 (59,5) | 16 (39,0) | >65 ans | 17 (40,5) | 25 (61,0) | Sexe |  |  | Masculin | 35 (83,3) | 34 (82,9) | Féminin | 7 (16,7) | 7 (17,1) | Primaire ou récidivante |  |  | Primaire | 15 (35,7) | 16 (39,0) | Récidivante (max 2 épisodes la dernière année) | 12 (28,6) | 11 (26,8) | Hautement récidivante (plus de deux épisodes la dernière année) | 15 (35,7) | 14 (34,1) | Taille de la tumeur, en cm |  |  | < 2 | 22 (52,4) | 18 (43,9) | ≥ 2 | 20 (47,6) | 23 (56,1) | Stade |  |  | Ta | 15 (35,7) | 17 (41,5) | T1 | 26 (61,9) | 24 (58,5) | CIS | 1 (2,4) | 0 | Grade |  |  | G1 | 4 (9,5) | 1 (2,4) | G2 | 27 (64,3) | 33 (80,5) | G3 | 11 (26,2) | 7 (17,1) | Multifocalité |  |  | 1-4 tumeurs | 30 (71,4) | 29 (70,7) | ≥ 5 tumeurs | 12 (28,6) | 12 (29,3) |
|                                                                             | Caractéristiques démographiques et de la tumeur n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | HT + MMC N=42                                        | MMC N=41      |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Âge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | ≤65 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 25 (59,5)                                            | 16 (39,0)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | >65 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 17 (40,5)                                            | 25 (61,0)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Sexe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Masculin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 35 (83,3)                                            | 34 (82,9)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Féminin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7 (16,7)                                             | 7 (17,1)      |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Primaire ou récidivante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Primaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15 (35,7)                                            | 16 (39,0)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Récidivante (max 2 épisodes la dernière année)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12 (28,6)                                            | 11 (26,8)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Hautement récidivante (plus de deux épisodes la dernière année)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15 (35,7)                                            | 14 (34,1)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Taille de la tumeur, en cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | < 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 22 (52,4)                                            | 18 (43,9)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | ≥ 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 20 (47,6)                                            | 23 (56,1)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Stade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Ta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15 (35,7)                                            | 17 (41,5)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | T1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 26 (61,9)                                            | 24 (58,5)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | CIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (2,4)                                              | 0             |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Grade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | G1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 (9,5)                                              | 1 (2,4)       |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27 (64,3)                                            | 33 (80,5)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (26,2)                                            | 7 (17,1)      |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | Multifocalité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | 1-4 tumeurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30 (71,4)                                            | 29 (70,7)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
|                                                                             | ≥ 5 tumeurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12 (28,6)                                            | 12 (29,3)     |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |
| Il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur ces critères |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |               |          |     |  |  |         |           |           |         |           |           |      |  |  |          |           |           |         |          |          |                         |  |  |          |           |           |                                                |           |           |                                                                 |           |           |                            |  |  |     |           |           |     |           |           |       |  |  |    |           |           |    |           |           |     |         |   |       |  |  |    |         |         |    |           |           |    |           |          |               |  |  |             |           |           |             |           |           |

| Résultats inhérents au critère de jugement principal                                                                       | Dans la publication le résultat est exprimé en <b>Taux de récurrence</b> (analyse en per protocole)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|--------|---------------------|------------|------------------|--------|-----------------|--|--|--|--|------------|--|--|--|-------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|----------|---|--|--|--|----|--|--|--|---------------------|--|----|---|---|--|----|---|--|---------|--|---|---|---|--|--|--|--|---------|--|---|---|---|--|---|---|---|-----------|--|---|---|---|--|---|---|--|------------------|--|---|---|--|--|---|--|--|--------------------------------------------|--|---|---|---|--|---|--|--|------------------|--|---|---|---|--|--|---|--|
|                                                                                                                            | HT + MMC (n=40)<br>n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |       |        | MCC (n=35)<br>n (%) |            | P (test logrank) |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Taux de récurrence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6 (17,1%) |       |        | 23 (57,5%)          |            | p=0,0002         |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Le test du logrank de comparaison des courbes de survie est significatif (p=0,0002)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires                                                                   | Le test de log-rank stratifié n'a montré aucun effet significatif des facteurs démographiques sur la récurrence tumorale. Il n'a pas été montré non plus d'effets dus aux facteurs pronostiques suivants : la taille de la tumeur initiale, le caractère multifocal initial, le stade initial et le grade initial de la tumeur et enfin les chimiothérapies reçues avant l'inclusion. Le seul facteur pronostique ayant montré un impact significatif sur la récurrence tumorale était le type de tumeur initiale (primitive, récidivante, hautement récidivante).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Effets indésirables                                                                                                        | <u>Progression</u> : Un patient (du groupe MMC) a connu une aggravation de sa maladie, passant d'un grade G2 à un stade G3, puis à un stade T2, puis à un cancer métastatique, ayant entraîné son décès.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | <u>Evènements indésirables</u> : deux effets secondaires ont été observés plus fréquemment dans le groupe traité par MMC+HT :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | - Les douleurs pelviennes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | - Les réactions thermiques de la paroi postérieure vésicale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Une complication (réduction de la capacité vésicale avec impériosité) a été observée dans le bras MMC+HT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | <table><tr><th colspan="5">HT + MMC (n=42)</th><th colspan="4">MMC (n=41)</th></tr><tr><th>Evènements indésirables</th><th>Absent</th><th>Léger</th><th>Modéré</th><th>Sévère</th><th>Absent</th><th>Léger</th><th>Modéré</th><th>Sévère</th></tr><tr><td>Pas d'EI</td><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td>15</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Réaction tissulaire</td><td></td><td>16</td><td>4</td><td>1</td><td></td><td>15</td><td>5</td><td></td></tr><tr><td>Douleur</td><td></td><td>7</td><td>7</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dysurie</td><td></td><td>7</td><td>2</td><td>3</td><td></td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Hématurie</td><td></td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td></td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Sténose urétrale</td><td></td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Réaction thermique de la paroi postérieure</td><td></td><td>1</td><td>5</td><td>4</td><td></td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Allergie cutanée</td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td></td><td></td><td>2</td><td></td></tr></table> |           |       |        |                     |            |                  |        | HT + MMC (n=42) |  |  |  |  | MMC (n=41) |  |  |  | Evènements indésirables | Absent | Léger | Modéré | Sévère | Absent | Léger | Modéré | Sévère | Pas d'EI | 5 |  |  |  | 15 |  |  |  | Réaction tissulaire |  | 16 | 4 | 1 |  | 15 | 5 |  | Douleur |  | 7 | 7 | 1 |  |  |  |  | Dysurie |  | 7 | 2 | 3 |  | 2 | 1 | 1 | Hématurie |  | 1 | 2 | 1 |  | 1 | 1 |  | Sténose urétrale |  | 1 | 2 |  |  | 1 |  |  | Réaction thermique de la paroi postérieure |  | 1 | 5 | 4 |  | 1 |  |  | Allergie cutanée |  | 1 | 1 | 3 |  |  | 2 |  |
|                                                                                                                            | HT + MMC (n=42)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |       |        |                     | MMC (n=41) |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Evènements indésirables                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Absent    | Léger | Modéré | Sévère              | Absent     | Léger            | Modéré | Sévère          |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Pas d'EI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5         |       |        |                     | 15         |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Réaction tissulaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           | 16    | 4      | 1                   |            | 15               | 5      |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Douleur                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 7         | 7     | 1      |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Dysurie                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 7         | 2     | 3      |                     | 2          | 1                | 1      |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Hématurie                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1         | 2     | 1      |                     | 1          | 1                |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Sténose urétrale                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1         | 2     |        |                     | 1          |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Réaction thermique de la paroi postérieure                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1         | 5     | 4      |                     | 1          |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Allergie cutanée                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1         | 1     | 3      |                     |            | 2                |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| Il y a eu significativement plus d'EI dans le groupe MMC+HT vs MMC ; ces EI se sont pour la majorité résolus spontanément. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| La répartition des évènements indésirables n'était pas significativement différente entre les centres.                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
| commentaires                                                                                                               | Etude réalisée en ouvert sur un faible effectif de patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | La randomisation a été effectuée avec des enveloppes scellées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | La méthode statistique de l'analyse intermédiaire n'est pas décrite.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | Le critère principal est un critère intermédiaire (récurrence) évalué par les investigateurs. Il n'y a pas d'évaluation par un comité scientifique/comité de revue indépendant (étude en ouvert)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |
|                                                                                                                            | L'analyse principale est en <i>per protocole</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |       |        |                     |            |                  |        |                 |  |  |  |  |            |  |  |  |                         |        |       |        |        |        |       |        |        |          |   |  |  |  |    |  |  |  |                     |  |    |   |   |  |    |   |  |         |  |   |   |   |  |  |  |  |         |  |   |   |   |  |   |   |   |           |  |   |   |   |  |   |   |  |                  |  |   |   |  |  |   |  |  |                                            |  |   |   |   |  |   |  |  |                  |  |   |   |   |  |  |   |  |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence                | Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. juin 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Type de l'étude          | Étude prospective contrôlée randomisée multicentrique réalisée en ouvert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Date et durée de l'étude | Inclusion de Juillet 2002 à décembre 2011<br>Durée de l'étude : 9 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Objectif de l'étude      | Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des instillations intra-vésicales de mitomycine C associées à une hyperthermie locale <i>versus</i> le traitement par BCG comme traitement adjuvant après résection transurétrale de vessie (RTUV) complète dans les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) de risque intermédiaire et haut.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| METHODE                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Critères de sélection    | <p>Patients avec tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence d'après les définitions de l'European Association of Urology (EAU) de 2001 et ayant été traités par résection complète de la tumeur (RTUV) avant démarrage du traitement (confirmée par une cytologie urinaire et une cystoscopie voire une re-résection avec biopsies pour les TVNIM de haut risque).</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle : T1 ou grade 3 et/ou Cis</li> <li>- Ou Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle Ta multimodales (<math>\geq 6</math>) et/ou Ta récidivante (&gt;2 récurrences sur les 2 dernières années)</li> <li>- résection complète de la tumeur (RTUV) confirmée</li> <li>- Performance status de l'OMS 0-2</li> <li>- Espérance de vie supérieure à 24 mois</li> <li>- Patients disposés à signer un consentement éclairé</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie autre que tumeur urothéliale (TU)</li> <li>- Coexistence d'une autre tumeur</li> <li>- Tumeur urothéliale impliquant l'urètre ou la voie excrétrice supérieure</li> <li>- Antécédent de TU de stade T2 ou supérieur</li> <li>- Présence clinique ou antécédents de dissémination régionale ou métastases éloignées</li> <li>- Traitements intravésicaux de MMC au cours des 12 derniers mois</li> <li>- Antécédent de traitement par BCG intravésical (tous les traitements BCG intravésicaux au cours des 24 derniers mois, ou plus de 6 instillations intravésicales BCG au cours des 48 derniers mois).</li> <li>- Antécédent de radiothérapie pelvienne ou chimiothérapie systémique</li> <li>- Cystectomie partielle</li> <li>- Diverticule de vessie d'un diamètre supérieur à 1 cm</li> <li>- Urine résiduelle &gt; 100cc mesuré par uroflowmétrie</li> <li>- Volume vésical &lt; 150cc mesuré par ultrasons</li> <li>- Incontinence urinaire (supérieur à une protection mouillée par jour)</li> <li>- Rétrécissement urétral empêchant le cathétérisme 20F</li> <li>- Saignement urétral ou hématurie persistante</li> <li>- Infection des voies urinaires active intraitable ou incontrôlable</li> <li>- Tuberculose active ou infection au BCG</li> <li>- Patients ayant eu un sepsis sévère (potentiellement mortel) lié au BCG</li> <li>- Allergie connue à la mitomycine C ou au BCG</li> <li>- Atteinte connue de la réponse immunitaire, sérologie positive au VIH, patients recevant des stéroïdes systémiques ou un traitement immunosuppresseur</li> <li>- Troubles hématologiques ; leucocytes &lt; 3500, plaquettes &lt; 100 000</li> <li>- Troubles de la fonction rénale ou hépatique (plus de 1,5 fois la limite supérieure normale)</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Patients ne pouvant pas faire l'objet d'un suivi adapté ou ne pouvant pas collaborer</li> </ul> |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>                        | 11 centres européens (Italie, Pays-Bas, Autriche, France et Belgique) et Israéliens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Produits étudiés</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Synergo system</b> (Medical Enterprises Europe) hyperthermie locale à <math>42 \pm 2</math> °c + Mitomycine C (MMC) (2 x pendant 30 min (20mg dans 50ml)) 1 session/semaine pendant 6 semaines, suivi par un traitement de maintenance de 6 sessions à 6 semaines d'intervalle pendant 1 an;</li> <li>- <b>Instillation endovésicale de BCG</b> 1 session/semaine durant 6 semaines suivi d'un traitement de maintenance de 1 session/semaine durant 3 semaines à 3, 6 et 12 mois</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Critère de jugement principal</b>                   | - <b>Survie sans récurrence</b> (RFS = Recurrence Free Survival) à 24 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Critères de jugement secondaires</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Proportion de réponse complète (RC)</b> chez les patients atteints d'un carcinome in situ (Cis), à 3 mois = Taux de récurrence<br/>La RC chez les patients atteints d'un Cis a été définie comme une biopsie ou une cytologie négative à 3 mois.</li> <li>- <b>Taux de progression</b> de la maladie supérieure au stade T1 et/ou à un cancer métastatique, à 24 mois.</li> <li>- <b>Tolérance</b> des deux traitements à 24 mois</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Méthode de calcul de la taille de l'échantillon</b> | La taille de l'échantillon a été estimée à 237 patients pour un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. En tenant compte d'un taux d'abandon de 20%, 300 patients devaient être randomisés, soit 150 patients dans chaque groupe. Cet objectif de recrutement n'a pas été atteint et l'essai a été arrêté prématurément.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Méthode de randomisation</b>                        | Randomisation par bloc de permutation avec enveloppe scellée<br>Ratio de randomisation : 1 : 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>                 | Courbes de Kaplan-Meier (test du log-rank) pour la survie sans récurrence. Analyse en intention de traiter (ITT) et en per protocol (PP). Test de Fisher pour les critères secondaires et odds ratio (OR) pour la tolérance.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>RESULTATS</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nombre de sujets analysés</b>                       | <p>190 patients ont été inclus et randomisés dans 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Groupe 1 (<b>HT + MMC</b>) : 92 patients</li> <li>-Groupe 2 (<b>BCG</b>) : 98 patients</li> </ul> <p>Sur ces 190 patients, 43 patients avec un Cis concomitant (groupe HT+MMC, 21; groupe BCG, 22) ainsi que 6 patients n'ayant reçu aucune instillation ont été exclus.</p> <p>Parmi les 147 patients recrutés restants atteints de TVNIM, 5 n'ont pas commencé le traitement en raison de problèmes d'assurance (n = 2, groupe HT+MMC), du retrait du consentement (n = 2, groupe HT+MMC) ou stade supérieur à T1 (n = 1, groupe HT+MMC).</p> <p>Au final, l'analyse en ITT a porté sur seulement <b>142/190</b> patients atteints de TVNIM ayant reçu au moins une instillation (groupe HT+MMC = 68 patients ; groupe BCG= 74 patients).</p> <p>L'analyse en PP a porté sur seulement <b>132/190</b> patients atteints de TVNIM ayant reçu au moins 6 instillations endovésicales telles que définies dans le protocole (groupe HT+MMC, 60; groupe BCG, 72).</p> <p>Ont été exclus de cette analyse 10 autres patients ont reçu moins de 6 traitements en raison : d'une infection urinaire non traitée (n = 1, BCG), un consentement retiré (n = 3; CHT, 2); BCG, 1), perdu de vue (n = 1, CHT), saignement urétral (n=1, HT+MMC), réaction allergique (n=1, HT+MMC), carcinome épidermoïde concomitant (n = 1, CHT), diverticules vésicaux (n = 1, HT+MMC) ou &gt;T1 au stade de la révision du rapport pathologique initial (n = 1, HT+MMC).</p> |

|                                                            | <div><pre>graph TD     A[190 NMIBC patients] --&gt; B[184 patients for safety analysis]     A --&gt; C[6 patients with 0 instillations]     B --&gt; D[147 papillary tumours]     B --&gt; E[43 CIS in pathology]     D --&gt; F[142 patients 21 treatment = ITT analysis]     D --&gt; G[5 patients 0 instillations]     F --&gt; H[68 CHT group]     F --&gt; I[74 BCG group]     F --&gt; J[10 patients &lt;6 instillations]     F --&gt; K[132 complete inductions = PP analysis]     K --&gt; L[60 CHT group]     K --&gt; M[72 BCG group]</pre></div> <p>Source : publication Arends, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. juin 2016</p> |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|------|------------------------------|-------------------|------------------|----|---|----------------------------|-----------------------|---|-----------------------------|-------------------|------------------|--------|--|--|--|----------|----|------|----|------|---------|----|------|----|------|-------|--|--|--|--|----|----|------|----|------|----|----|------|----|------|-------|--|--|--|--|----|----|------|----|------|----|----|------|----|------|----|----|------|----|------|---------------------|--|--|--|--|-------|----|------|----|------|------------|----|------|----|------|----------|---|-----|---|-----|----------------------|--|--|--|--|-------|----|------|----|------|---------------|----|------|----|------|----------------------------------------|--|--|--|--|-------|---|-----|----|------|---------------|----|------|----|------|-------------------------|--|--|--|--|----------|----|------|----|------|----------------|---|------|---|------|--------------------------------------|--|--|--|--|-------------------------------|----|------|---|------|-----------|---|------|---|------|-----|---|------|---|------|
| Durée du suivi                                             | Analyse dite en ITT : suivi moyen de 25,6 (0-34) mois<br>Analyse PP : suivi moyen de 25,3 (3,9-34) mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes | Les caractéristiques des patients sont les suivantes :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | N = 184                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Groupe HT+MMC          |                              | Groupe BCG             |      |                              | n                 | %                | n  | % | Age moyen (ET)             | 65,2 (10,67)          |   | 67,4 (10,08)                |                   | Sexe             |        |  |  |  | Masculin | 74 | 83,1 | 80 | 84,2 | Féminin | 15 | 16,9 | 14 | 15,8 | Stade |  |  |  |  | Ta | 34 | 44,7 | 41 | 49,4 | T1 | 42 | 55,3 | 42 | 50,6 | Grade |  |  |  |  | G1 | 14 | 18,4 | 16 | 19,3 | G2 | 27 | 35,5 | 34 | 41,0 | G3 | 35 | 46,1 | 33 | 39,7 | Taille de la tumeur |  |  |  |  | <3 cm | 58 | 65,2 | 68 | 71,6 | > ou =3 cm | 30 | 33,7 | 26 | 27,4 | Manquant | 1 | 1,1 | 1 | 1,0 | Risque de récurrence |  |  |  |  | Elevé | 26 | 29,2 | 31 | 32,6 | Intermédiaire | 63 | 70,8 | 64 | 67,4 | Risque de récurrence (groupe sans CIS) |  |  |  |  | Elevé | 5 | 7,4 | 10 | 13,5 | Intermédiaire | 63 | 92,6 | 64 | 86,5 | Carcinome in situ (CIS) |  |  |  |  | Pure CIS | 13 | 61,9 | 12 | 57,1 | TVNIM avec CIS | 8 | 38,1 | 9 | 42,9 | Antécédent d'instillations vésicales |  |  |  |  | chimiothérapie (incluant MMC) | 13 | 52,0 | 8 | 44,4 | MMC seule | 6 | 24,0 | 6 | 33,3 | BCG | 6 | 24,0 | 4 | 22,3 |
|                                                            | N = 184                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Groupe HT+MMC          |                              | Groupe BCG             |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n                      | %                            | n                      | %    |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Age moyen (ET)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 65,2 (10,67)           |                              | 67,4 (10,08)           |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Sexe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Masculin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 74                     | 83,1                         | 80                     | 84,2 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Féminin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15                     | 16,9                         | 14                     | 15,8 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Stade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Ta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 34                     | 44,7                         | 41                     | 49,4 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | T1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 42                     | 55,3                         | 42                     | 50,6 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Grade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | G1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14                     | 18,4                         | 16                     | 19,3 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 27                     | 35,5                         | 34                     | 41,0 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 35                     | 46,1                         | 33                     | 39,7 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Taille de la tumeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | <3 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 58                     | 65,2                         | 68                     | 71,6 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | > ou =3 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30                     | 33,7                         | 26                     | 27,4 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Manquant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1                      | 1,1                          | 1                      | 1,0  |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Risque de récurrence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Elevé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26                     | 29,2                         | 31                     | 32,6 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Intermédiaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 63                     | 70,8                         | 64                     | 67,4 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Risque de récurrence (groupe sans CIS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Elevé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                      | 7,4                          | 10                     | 13,5 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Intermédiaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 63                     | 92,6                         | 64                     | 86,5 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Carcinome in situ (CIS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | Pure CIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13                     | 61,9                         | 12                     | 57,1 |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| TVNIM avec CIS                                             | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 38,1                   | 9                            | 42,9                   |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| Antécédent d'instillations vésicales                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |                              |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| chimiothérapie (incluant MMC)                              | 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 52,0                   | 8                            | 44,4                   |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| MMC seule                                                  | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24,0                   | 6                            | 33,3                   |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| BCG                                                        | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24,0                   | 4                            | 22,3                   |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal       | <div>- Survie sans récurrence à 24 mois</div> <table><tr><th></th><th>HT + MMC (%)<br/>n= 68 en ITT</th><th>BCG (%)<br/>n=74 en ITT</th><th>p</th></tr><tr><td>Survie sans récurrence (ITT)</td><td>78,1% (65,2-86,7)</td><td>64,8 (52,2-74,9)</td><td>NS</td></tr><tr><th></th><th>HT + MMC (%)<br/>n=60 en PP</th><th>BCG (%)<br/>n=72 en PP</th><th>p</th></tr><tr><td>Survie sans récurrence (PP)</td><td>81,8 (68,7- 89,8)</td><td>64,8 (52,2-74,9)</td><td>p=0.02</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        | HT + MMC (%)<br>n= 68 en ITT | BCG (%)<br>n=74 en ITT | p    | Survie sans récurrence (ITT) | 78,1% (65,2-86,7) | 64,8 (52,2-74,9) | NS |   | HT + MMC (%)<br>n=60 en PP | BCG (%)<br>n=72 en PP | p | Survie sans récurrence (PP) | 81,8 (68,7- 89,8) | 64,8 (52,2-74,9) | p=0.02 |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | HT + MMC (%)<br>n= 68 en ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | BCG (%)<br>n=74 en ITT | p                            |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| Survie sans récurrence (ITT)                               | 78,1% (65,2-86,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 64,8 (52,2-74,9)       | NS                           |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
|                                                            | HT + MMC (%)<br>n=60 en PP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | BCG (%)<br>n=72 en PP  | p                            |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |
| Survie sans récurrence (PP)                                | 81,8 (68,7- 89,8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 64,8 (52,2-74,9)       | p=0.02                       |                        |      |                              |                   |                  |    |   |                            |                       |   |                             |                   |                  |        |  |  |  |          |    |      |    |      |         |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |       |  |  |  |  |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |    |    |      |    |      |                     |  |  |  |  |       |    |      |    |      |            |    |      |    |      |          |   |     |   |     |                      |  |  |  |  |       |    |      |    |      |               |    |      |    |      |                                        |  |  |  |  |       |   |     |    |      |               |    |      |    |      |                         |  |  |  |  |          |    |      |    |      |                |   |      |   |      |                                      |  |  |  |  |                               |    |      |   |      |           |   |      |   |      |     |   |      |   |      |

| Résultats<br>inhérents aux<br>critères de<br>jugement<br>secondaires | HT + MMC<br>n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            | BCG<br>n (%) | p  |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----|
|                                                                      | Taux de réponse complète<br>à 3 mois, Cis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 88,9% (NR) | 85,7% (NR)   | NS |
|                                                                      | Progression de la maladie<br>en TVIM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0%)     | 1 (1,4%)     | NS |
| Événements<br>indésirables                                           | <p>Les événements indésirables (EI) ont été rapportés pour les patients ayant reçu au moins une séance de traitement soit n = 184 patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe <b>HT + MMC</b> : 1 431 EI ont été observés</li> </ul> <p>Les événements indésirables les plus fréquents pendant les séances de traitement étaient : les spasmes de la vessie (n = 206, 14,4 %) et les douleurs de la vessie (n = 202, 14,1 %).<br/>Les EI les plus fréquents après le traitement étaient : la dysurie (n = 167, 11,7 %), la nycturie (n = 147, 10,3 %) et la fréquence urinaire (n = 141,9 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe <b>BCG</b> : 1 525 EI ont été observés</li> </ul> <p>Les événements indésirables les plus courants dans le groupe BCG étaient : la fréquence urinaire (n = 274,18,0 %), la dysurie (n = 229,15,0 %), la nycturie (n = 227,14,9 %), l'hématurie (n = 170,11,2 %) et la fatigue (n = 129,8,5 %).</p> <p>Neuf effets indésirables graves (probablement) liés aux traitements ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 dans le groupe traité par <b>HT + MMC</b> (une vessie contractée, un saignement urétral et trois épisodes de fièvre),</li> <li>4 dans le groupe traité par <b>BCG</b> (rétention, hématurie, Infection des voies urinaires et fièvre).</li> </ul> |            |              |    |
| commentaires                                                         | <p>Etude réalisée en ouvert sur un faible effectif de patients<br/>La randomisation a été effectuée avec des enveloppes scellées.<br/>Il est à noter que le nombre de sujets prévu a priori n'a pas été atteint (184 au lieu de 300 patients).<br/>Le critère principal est un critère intermédiaire (récidive).<br/>Il n'y a pas d'évaluation par un comité scientifique indépendant (étude en ouvert)<br/>Résultat non significatif sur le critère principal en ITT</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |              |    |