

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****BALLON BIOPROTECT**

Espaceur ballon biodégradable

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 février 2025

Faisant suite à l'examen du 11 février 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 février 2025.

Demandeur/Fabricant : BIOPROTECT (Israël)

Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués dans le [chapitre 1.2](#).

Indications retenues	Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire
Service Attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Absence d'alternative
Amélioration du Service Attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Données non spécifiques : évaluation européenne du 28/07/2020 du consortium EunetHTA21 comparant les espaceurs rectaux biodégradables dans le cadre de la radiothérapie curative du cancer de la prostate.

Données spécifiques :

- L'étude BP007 contrôlée randomisée multicentrique internationale évaluant la réduction du V70 au rectum et la sécurité chez 238 patients suivis 6 mois ;
- L'étude de Latorzeff et al., 2021, non comparative multicentrique à recueil prospectif des données, évaluant le gain dosimétrique chez 24 patients suivis 6 mois ;

	– L'étude de Gez et al., 2013, non comparative multicentrique, à recueil prospectif des données, évaluant la sécurité et la distance prostate-rectum chez 27 patients suivis 6 mois ; – L'étude de Schörghofer et al., 2019, comparative non randomisée monocentrique à recueil prospectif des données, évaluant la dose moyenne aux organes à risques et la toxicité de la radiothérapie chez 403 patients suivis 12 mois.
Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. L'implantation du BALLON BIOPROTECT par insertion transpérinéale doit être effectuée par un médecin : – Radiologue interventionnel ; – Oncologue-radiothérapeute ; – Urologue. Le plateau technique nécessaire est celui d'urologie, d'imagerie interventionnelle ou de radiothérapie équipé : – D'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ; – D'un stabilisateur, ou « stepper », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ; – D'un ballonnet d'espacement de sécurité (recommandé). IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le BALLON BIOPROTECT est IRM compatible sans conditions.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission a subordonné le renouvellement d'inscription du BALLON BIOPROTECT à la transmission de données documentant l'effet clinique réel sur la protection du tissu rectal. La méthodologie de l'étude à mettre en œuvre devra tenir compte du fait que la mesure de cet impact nécessite un recul à long terme (5 ans). L'évaluation des résultats intermédiaires de cette étude à long terme pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de l'inscription du BALLON BIOPROTECT sur la LPPR.
Population cible	La population cible du BALLON BIOPROTECT est de l'ordre de 15 500 patients.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	5
1.1	Qualification de la demande	5
1.2	Modèles et références	5
1.3	Conditionnement	5
1.4	Revendications du demandeur	5
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	6
3.1	Marquage CE	6
3.2	Description	6
3.3	Fonctions assurées	6
3.4	Actes associés	6
4.	Service Attendu (SA)	9
4.1	Intérêt du produit	9
4.2	Intérêt de santé publique	22
4.3	Conclusion sur le Service Attendu (SA)	24
5.	Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	24
5.1	Spécifications techniques minimales	24
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	24
6.	Amélioration du Service Attendu (ASA)	25
6.1	Comparateur retenu	25
6.2	Niveau d'ASA	25
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	26
8.	Durée d'inscription proposée	26
9.	Population cible	26
Annexes		27
1.1	<u>Qualification de la demande</u>	5
1.2	<u>Modèles et références</u>	5
1.3	<u>Conditionnement</u>	5
1.4	<u>Revendications du demandeur</u>	5
2.	<u>Historique du remboursement</u>	5

<u>3.</u>	<u>Caractéristiques du produit</u>	6
<u>3.1</u>	<u>Marquage CE</u>	6
<u>3.2</u>	<u>Description</u>	6
<u>3.3</u>	<u>Fonctions assurées</u>	6
<u>3.4</u>	<u>Actes associés</u>	6
<u>4.</u>	<u>Service Attendu (SA)</u>	9
<u>4.1</u>	<u>Intérêt du produit</u>	9
<u>4.2</u>	<u>Intérêt de santé publique</u>	22
<u>4.3</u>	<u>Conclusion sur le Service Attendu (SA)</u>	24
<u>5.</u>	<u>Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)</u>	24
<u>5.1</u>	<u>Spécifications techniques minimales</u>	24
<u>5.2</u>	<u>Modalités de prescription et d'utilisation</u>	24
<u>6.</u>	<u>Amélioration du Service Attendu (ASA)</u>	25
<u>6.1</u>	<u>Comparateur retenu</u>	25
<u>6.2</u>	<u>Niveau d'ASA</u>	25
<u>7.</u>	<u>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</u>	26
<u>8.</u>	<u>Durée d'inscription proposée</u>	26
<u>9.</u>	<u>Population cible</u>	26
<u>Annexes</u>		27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Modèle	Description	Référence - IUD
BALLON BIOPROTECT	– Ballon biodégradable et gonflable (monté sur un déployeur) ; – Kit d'implantation du ballonnet (aiguille échogène, dilateur et gaine d'insertion).	0135 IUD-ID : 7290014878BP0135V3

1.3 Conditionnement

Chaque BALLON BIOPROTECT est conditionné unitairement dans un emballage thermoformé stérile et du Tyvek.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire. »

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Indications	Comparateurs	ASA
Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire	SPACEOAR	IV
	Absence d'alternative	IV

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA (n° 0344), Pays-Bas.

3.2 Description

Le BALLON BIOPROTECT comprend :

- Un ballon biodégradable et gonflable (monté sur un déployeur) ;
- Un kit d'implantation du ballonnet (aiguille échogène, dilateur et gaine d'insertion).

Le ballon est un implant gonflable biodégradable en Poly L-Lactide-co-e Caprolactone.

Le ballon est conçu pour rester gonflé dans le corps pendant au moins 90 jours avant de perdre son intégrité et se dégrader en toute sécurité en 6 mois environ.

Composants	Matériel
BALLON BIOPROTECT	Poly L-Lactide-co-e-Caprolactone, poids max : 1 gr
Ensemble de tube d'inflation	Acier inoxydable + PET (polyéthylène téréphtalate)
Connecteur Luer	Polyoxymethylene (POM) – Acetal
Ensemble de poignée	Polycarbonate
Bouton de rotation vert	
Bouton de verrouillage de rotation	
Déployeur du BALLON BIOPROTECT :	
Aiguille échogène	Acier inoxydable
Déployeur émoussé et Gaine d'introduction	Composé du tube HDPE

3.3 Fonctions assurées

Le BALLON BIOPROTECT a pour objectif d'éloigner temporairement la paroi rectale antérieure de la prostate pendant la radiothérapie externe du cancer de la prostate. En créant cet espace, le BALLON BIOPROTECT a pour objectif de réduire la dose de radiation absorbée par la paroi antérieure du rectum.

L'insertion du BALLON BIOPROTECT permet de créer temporairement un espace entre le rectum et la prostate, d'environ 1,8 cm.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version v76), l'acte associé à l'utilisation de BALLON BIOPROTECT est dérivé de celui inscrit au paragraphe 08.03.01 « Actes thérapeutiques sur la prostate et les vésicules séminales », au sous-paragraphe 08.03.01.05 « Autres actes thérapeutiques sur la prostate et l'espace péri- prostatique » pour SPACEOAR :

JGLJ060C | Injection de produit espaceur, par voie transpérinéale avec guidage échographique

Les modifications suivantes (en bleu et italique) par rapport à l'acte JGLJ060C¹ sont proposées :

« Plateau technique nécessaire

Cette procédure doit s'effectuer dans une salle de bloc opératoire. En plus de l'équipement habituel d'un bloc opératoire, la procédure *liée au BALLON BIOPROTECT* nécessite de disposer :

- d'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ;
- d'un stabilisateur, ou « stepper », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ;
- d'un ballonnet d'espacement de sécurité.

Composition de l'équipe en salle

Outre le médecin opérateur et le personnel paramédical, si la procédure est réalisée sous anesthésie générale, un anesthésiste est également présent.

Formation

L'injection *du BALLON BIOPROTECT* est un acte qui doit être effectué par un médecin (radiologue interventionnel, oncologue-radiothérapeute ou urologue).

Chaque médecin utilisateur doit suivre une formation spécifique à la technique d'injection par voie transpérinéale sous contrôle échographique.

Description de l'acte d'implantation

L'implantation *du BALLON BIOPROTECT* par voie transpérinéale est effectuée sous guidage échographique.

Cette implantation s'inscrit dans le parcours de prise en charge en vue du traitement par radiothérapie externe. Par conséquent, si la radiothérapie nécessite l'utilisation de repères fiduciaires, ceux-ci doivent être mis en place juste avant *l'insertion du BALLON BIOPROTECT* (au cours de la même procédure).

La procédure peut être réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale, en ambulatoire. La durée totale de réalisation de l'acte est d'environ 30 minutes.

L'acte n'est pas destiné à être réalisé en situation d'urgence ni chez les enfants. L'implantation *du BALLON BIOPROTECT* est réalisée en une seule fois, sans être répétée.

L'acte d'implantation se déroule en 3 phases :

- La mise en place de l'aiguille ;
- L'hydrodissection ;
- *L'insertion du BALLON BIOPROTECT.*

Phase 1 : mise en place de l'aiguille

1. Placer le ballonnet d'espacement de sécurité sur la sonde d'échographie transrectale (ETR), le fixer et contrôler la fixation à l'appui. Insérer la sonde dans le rectum. Adapter la position de la sonde pour obtenir un couplage échographique avec la paroi rectale antérieure
2. Fixer l'aiguille 18 G x 15 cm (fournie) à une seringue contenant du sérum physiologique. Amorcer l'aiguille.

¹ Avis n° 2020.0026/AC/SED du 8 avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte d'implantation du dispositif SPACEOAR, espaceur synthétique résorbable en hydrogel [Haute Autorité de Santé - Avis n° 2020.0026/AC/SED du 8 avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte d'implantation du dispositif SPACEOAR, espaceur synthétique résorbable en hydrogel](#)

3. Insérer l'aiguille environ 1 cm en avant de la sonde d'ETR. Orienter selon les besoins l'aiguille pour atteindre la graisse périrectale entre la paroi antérieure du rectum et la prostate. Si nécessaire, abaisser la sonde pour diminuer la pression sur la paroi antérieure du rectum et de la prostate et permettre la création d'un espace périrectal.
4. Avancer l'aiguille dans le muscle recto-urétral jusqu'à la graisse périrectale, approximativement à hauteur du milieu de la glande. Confirmer la position de l'aiguille sur les vues sagittales et axiales et vérifier que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la graisse périrectale.

Phase 2 : Hydrodissection

5. Injecter de petites quantités de liquide pour disséquer l'espace existant entre l'aponévrose de Denonvilliers et la paroi antérieure du rectum.
6. Examiner une vue échographique axiale pour confirmer le bon positionnement de l'aiguille (à mi-hauteur et centrée) **et de l'hydrodissection**

Phase 3 : Insertion du ballon

7. **Pratiquer une petite incision périnéale afin de positionner le porte-guide (aiguille bisoutée sur sa longueur pour intégrer le ballon déflaté) du ballon dans le patient ;**
8. Sous guidage échographique, **insérer** progressivement, de manière continue et en totalité **le ballon en le remplissant de sérum physiologique** dans l'espace entre l'aponévrose de Denonvilliers et le rectum.
9. Retirer **le porte-guide du ballon pour libérer le ballon et suturer l'incision avec un point résorbable périnéal.**

Description de l'acte d'implantation

Aucun acte de retrait n'est nécessaire. **Le ballon biodégradable BIOPROTECT** maintient l'espace ainsi créé pendant environ 3 mois et est absorbé en environ 6 mois.

Modalités de suivi des patients

Deux semaines après l'implantation, l'IRM et/ou le scanner habituellement réalisés pour localiser et repérer la tumeur prostatique permettent de vérifier également le positionnement de l'espaceur sans nécessiter d'examen supplémentaire.

Il est intéressant de noter que l'ajout de produit de contraste lors du remplissage du ballon permet une visualisation scanographique au moment de la simulation (et lors des contrôles CBCT pour l'IGRT pendant le traitement) ce qui rend l'IRM totalement inutile.

Risques associés au produit ou à la procédure

- Douleurs ou gêne associées à l'insertion de la sonde, l'injection de l'hydrogel **du ballon**, la pénétration de l'aiguille dans la vessie, la prostate, la paroi rectale, le rectum ou l'urètre.
- Des réactions inflammatoires locales, infection, rétention d'urine, lésions, ulcères ou nécrose de la muqueuse rectale, saignements, constipation et besoins impérieux de défécation peuvent être liés à l'irradiation, au produit et/ou à l'opérateur. »

4. Service Attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Les données non spécifiques consistent en l'évaluation européenne du 28 juillet 2020 réalisée par le consortium EunetHTA 21² sur les espaceurs biodégradables du rectum dans le cadre de la radiothérapie curative du cancer de la prostate. Les résultats du rapport sont décrits ci-dessous.

Les recommandations européennes³ et américaines⁴ mentionnent les espaceurs (en hydrogel ou en ballon remplissable), sans les recommander dans la pratique. Elles ne sont donc pas décrites.

Rapport européen d'évaluation commune rapide sur les espaceurs rectaux biodégradables visant à réduire la toxicité dans le traitement du cancer de la prostate

L'objectif de ce rapport est de comparer la toxicité sur le rectum du traitement radiothérapique du cancer de la prostate chez les patients avec espaceur par rapport aux patients d'en ayant pas, ainsi que l'efficacité de ces espaceurs.

Les dispositifs évalués étaient tous biodégradables :

- SPACEOAR, espaceur en hydrogel ;
- BALLON BIOPROTECT, ballon rempli de sérum physiologique ;
- BARRIGEL, espaceur composé d'acide hyaluronique.

Cette évaluation s'appuie sur une revue de la littérature systématique sur plusieurs bases de données recherchant des données comparatives. Les risques de biais ont été analysés avec l'échelle de risque de biais Cochrane et le niveau de preuve a été analysé avec la méthode GRADE.

Au total, 5 études ont été retenues, dont 1 étude contrôlée randomisée (déjà évaluée lors de l'inscription de SPACEOAR⁵, ⁶) et une étude contrôlée non randomisée (étude de Wolf et al.).

Le rapport mentionne que les résultats de toxicité rectale et urinaire à 3 mois et à 15 mois ne sont pas statistiquement significatifs pour SPACEOAR et le BALLON BIOPROTECT. À 3 ans de suivi, une différence de toxicité urinaire significative a été rapportée en faveur de SPACEOAR vs aucun espaceur sur les événements indésirables non graves (HR = 0,36, IC95% [0,12 to 1,1] ; p=0,046 ; n = 140).

Les auteurs concluent que les données sont limitées pour l'évaluation de ces dispositifs : les effectifs sont faibles, les critères d'inclusion larges et les risques de biais élevés.

² Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO), National School of Public Health, Management and Professional Development (NSPHMPDB); et al. Biodegradable rectum spacers to reduce toxicity for prostate cancer. Collaborative Assessment. Oslo, Norway: EunetHTA; 2020. Report No.: OTCA23. [Lien](#)

³ Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-163. [Lien](#)

⁴ Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. J Clin Oncol. 2018 Oct 11;36(34):JCO1801097. [Lien](#)

⁵ Avis de la Commission du 23/03/2020 relatif à SPACEOAR, espaceur synthétique résorbable en hydrogel. HAS ; 2020 [Haute Autorité de Santé - SPACEOAR](#) [consulté le 20/02/2025]

⁶ Avis de la Commission du 19/07/2022 relatif à SPACEOAR, espaceur synthétique résorbable en hydrogel. HAS ; 2022 [Haute Autorité de Santé - SPACEOAR](#) [consulté le 20/02/2025]

4.1.1.2 Données spécifiques

La demande repose sur :

- Une étude pivotale contrôlée randomisée multicentrique (l'étude BP-007) ;
- 8 autres études spécifiques publiées :
 - 3 études ont été retenues :
 - L'étude de Latorzeff et al. (2021)⁷, observationnelle non comparative multicentrique française à recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer la qualité de vie des patients, l'efficacité et la sécurité du BALLON BIOPROTECT ;
 - L'étude de Gez et al. (2013)⁸, non comparative multicentrique internationale, à recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du BALLON BIOPROTECT ;
 - L'étude de Schörghofer et al. (2019)⁹, observationnelle, non comparative à recueil prospectif des données. L'objectif était de rapporter le taux de complications et la toxicité de la procédure d'implantation du BALLON BIOPROTECT ou de SPACEOAR ;
 - 5 études n'ont pas été retenues :
 - L'étude de Kos et al. (2023)¹⁰, comparative non randomisée, multicentrique à recueil rétrospectif des données. L'objectif était de comparer la dosimétrie rectale de patients implantés entre 2 espaceurs biodégradables (BALLON BIOPROTECT et SPACEOAR). Elle n'est pas retenue en raison de limites méthodologiques majeures (faible effectif (n = 59), étude non randomisée et groupes non comparables (centres planteurs différents, risque pronostique et stade de tumeur différent), critères de sélection des patients non décrits dans la publication) ;
 - L'étude de Wolf et al. (2015)¹¹, comparative non randomisée, monocentrique à recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer le volume et la dégradabilité entre BALLON BIOPROTECT et SPACEOAR. Elle n'est pas retenue en raison de limites méthodologiques majeures (critères de sélection peu précis, absence de description des caractéristiques des patients, comparabilité des groupes non évaluable, critères de jugement non hiérarchisés) ;
 - L'étude de Kouloulis et al. (2013)¹², non comparative monocentrique à recueil rétrospectif des données. L'objectif était la faisabilité de l'implantation du BALLON BIOPROTECT. Elle n'est pas retenue par la Commission en raison de sa faible qualité méthodologique, de son objectif non clinique et du faible effectif (15 patients) ;

⁷ Latorzeff I, Bruguière E, Bogart E, Le Deley MC, Lartigau E, Marre D, et al. Use of a Biodegradable, Contrast-Filled Rectal Spacer Balloon in Intensity-Modulated Radiotherapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients: Dosimetric Gains in the BioPro-RCMI-1505 Study. *Front Oncol.* 2021 Aug 26;11:701998..

⁸ Gez E, Cytron S, Ben Yosef R, London D, Corn BW, et al. Application of an interstitial and biodegradable balloon system for prostate-rectum separation during prostate cancer radiotherapy: a prospective multi-center study. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 23;8:96..

⁹ Schörghofer A, Drerup M, Kunit T, Lusuardi L, Holzinger J, Karner J, et al. Rectum-spacer related acute toxicity - endoscopy results of 403 prostate cancer patients after implantation of gel or balloon spacers. *Radiat Oncol.* 2019 Mar 15;14(1):47..

¹⁰ Kos M, Nurani R, Costa P, Dabkowski M, da Silva JVF, Zimberg S et al. Multicenter, dual fractionation scheme, single core lab comparison of rectal volume dose reduction following injection of two biodegradable perirectal spacers. *J Appl Clin Med Phys.* 2023 Oct;24(10):e14086.

¹¹ Wolf F, Gaisberger C, Ziegler I, Krenn E, Scherer P, Hruby S, et al. Comparison of two different rectal spacers in prostate cancer external beam radiotherapy in terms of rectal sparing and volume consistency. *Radiother Oncol.* 2015 Aug;116(2):221-5..

¹² Kouloulis V, Kalogeropoulos T, Platoni K, Georgakopoulos J, Matsopoulos G, Chaldeopoulos D, et al. Feasibility and radiation induced toxicity regarding the first application of transperineal implementation of biocompatible balloon for high dose radiotherapy in patients with prostate carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 8;8:82..

- L'étude Melchert et al. (2013)¹³, non comparative, monocentrique à recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer par imagerie la toxicité des doses de radiation émises avec le BALLON BIOPROTECT. Elle n'est pas retenue par la Commission en raison de sa faible qualité méthodologique, de son objectif non clinique et du faible effectif (26 patients) ;
- L'étude Vanneste et al. (2021)¹⁴, non comparative, monocentrique à recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer l'efficacité du BALLON BIOPROTECT. Elle n'est pas retenue par la Commission en raison de sa faible qualité méthodologique et du faible effectif (8 patients).

Étude BP-007

L'étude BP-007 est une étude contrôlée randomisée (2 :1), multicentrique (8 centres aux États-Unis, 3 centres en Israël et 5 centres en Europe) à recueil prospectif des données. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du BALLON BIOPROTECT en termes de réduction de la dose reçue au rectum, chez des patients atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie et recevant au moins 70Gy.

Les résultats de l'étude ont été publiés par Song et al. (2024)¹⁵. Le protocole et le rapport d'étude sont fournis¹⁶.

Les patients inclus sont les hommes de plus de 18 ans avec un cancer prostatique localisé ou extra-capsulaire sans extension postérieure (n'incluant pas le rectum) de stade T1 à T3 et planifiés pour un traitement par radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT : Intensity-modulated radiotherapy).

Les patients inclus étaient randomisés en ratio 2 :1 par blocs de taille variée dans les groupes BALLON BIOPROTECT et contrôle. Les patients étaient en aveugle : les patients des 2 groupes ont été radio-marqués sur la prostate par voie trans-périnéale. L'implantation du ballon était réalisée à la suite du marquage dans le groupe BALLON BIOPROTECT. En revanche, les praticiens et les radiologues ne pouvaient être en aveugle (ballon visible à l'imagerie).

L'étude était planifiée ainsi :

10. Dans les 90 jours avant le marquage/implantation : enrôlement des patients, évaluation du score EPIC-26¹⁷ ;
11. Visite pré-implantation (dans les 30 jours avant le marquage/implantation) : randomisation et scanner pour le groupe ballon (pour mesurer la distance prostate-rectum) ;
12. Visite post-implantation : scanner entre 3 et 21 jours après le marquage/implantation et avant le début de la radiothérapie (pour mesurer la distance prostate-rectum) ;

¹³ Melchert C, Gez E, Bohlen G, Scarzello G, Koziol I, Anscher M, et al. Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study. *Radiother Oncol.* 2013 Feb;106(2):210-4..

¹⁴ Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Marcelissen T, Reynders K, Melenhorst J, van Roermund JGH, et al. Is prostate cancer radiotherapy using implantable rectum spacers safe and effective in inflammatory bowel disease patients? *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021 Jan 25;27:121-125..

¹⁵ Song D, Dabkowski M, Costa P, Nurani R, Kos M, Vanneste B, et al. Prospective, Randomized Controlled Pivotal Trial of Biodegradable Balloon Rectal Spacer for Prostate Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024 Jul 19:S0360-3016(24)02959-6.

¹⁶ Protocole de l'étude pivot BP-007 de la société BioProtect Ltd Rév 1.12 du 7 octobre 2021 et rapport d'étude CLT-10595 Rev 01 de septembre 2022.

¹⁷ Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) : questionnaire validé en anglais et en français de 26 items (version courte) évaluant la qualité de vie des patients atteints de cancer de la prostate sur plusieurs domaines : la continence urinaire, la gêne ou les douleurs urinaires, la fonction gastro-intestinale et la fonction sexuelle. Le score obtenu est standardisé sur une échelle de 0 à 100, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. La différence minimale importante pour chaque domaine est de 6 à 9 points pour l'incontinence urinaire, de 5 à 7 points pour gêne et douleurs urinaire, de 4 à 6 points pour la gêne gastro-intestinale et de 10 à 12 points pour la gêne sexuelle.

13. Planification de la radiothérapie, au moins dans les 21 jours après marquage/implantation : planification des doses de radiation à appliquer à chaque patient ;
14. Début de la radiothérapie au moins dans les 24 jours après marquage/implantation ;
15. Suivi toutes les semaines pendant la durée du traitement et scanner le dernier jour de traitement pour le groupe ballon (pour vérifier que la distance prostate-rectum n'a pas été modifiée par rapport au scanner post-implantation) ;
16. Suivi tous les 6 mois à partir de la date de marquage : évaluation du score EPIC, des événements indésirables et des traitements médicaux.

Le critère de jugement principal était double :

- Efficacité : réduction d'au moins 25% du volume rectal recevant au moins 70Gy (V70) avec le BALLON BIOPROTECT par rapport aux valeurs pré-implantation virtuelles (valeurs du V70 calculées avec la simulation de même dose reçue). Le critère d'efficacité était considéré comme succès si > 75% des patients avait un V70 réduit d'au moins 25%¹⁸ ;
- Sécurité : taux d'occurrence d'EI rectaux ou liés à la procédure d'implantation de grade 1 ou plus sur la période J2 à 6 mois post-implantation. Le succès du critère de sécurité est obtenu si la non-infériorité est atteinte dans le groupe BALLON BIOPROTECT par rapport au groupe contrôle (marge de non-infériorité de 15%).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Efficacité :
 - Paramètres dosimétriques évalués dans le groupe ballon par rapport à l'état initial (les patients sont leurs propres contrôles) ;
 - Évaluation de la paroi rectale par imagerie à l'état initial et à la dernière visite par un laboratoire indépendant ;
- Sécurité :
 - Taux d'événements indésirables rectaux de Grade ≥ 2 et d'EI liés à la procédure d'implantation durant au moins 5 jours à 6 mois de suivi post-marquage/implantation ;
 - Degré de toxicité gastro-intestinale déterminée par le score EPIC¹⁷.

Au moins 222 patients devaient être inclus pour évaluer le critère de jugement principal, avec un risque alpha unilatéral de 0,025, une marge de non-infériorité de 15%, un taux d'attrition de 8% à 6 mois et une puissance d'au moins 85%.

Résultats

Au total, 238 patients ont été randomisés et 222 patients ont été inclus dans la population *per protocole* : 143 patients dans le groupe ballon et 79 dans le groupe contrôle. Les raisons de non-inclusion étaient le retrait du consentement avant le marquage (n = 13) et la non-éligibilité (n = 3).

	BALLON BIOPROTECT N = 143	Contrôle N = 79
Âge moyen $\pm$ sd (ans)	70,2 $\pm$ 6,3	71,1 $\pm$ 7,2
IMC moyen $\pm$ sd (kg/m ²)	29,0 $\pm$ 5,3	28,3 $\pm$ 4,1
Stade de cancer	T1 n = 54 (37,8%) T2 n = 73 (51,0%) T3 n = 16 (11,2%)	T1 n = 34 (43,0%) T2 n = 34 (43,0%) T3 n = 11 (13,9%)
Score AUA	1 à 7 (léger) : n = 89 (62,2%)	1 à 7 (léger) : n = 45 (57,0%)

¹⁸ Les doses de tolérance acceptées au rectum sont : V60 $\leq$ 50 % ; V70 $\leq$ 25 % ; V74 $\leq$ 5 %

	BALLON BIOPROTECT N = 143	Contrôle N = 79
	8 à 19 (modéré) : n = 54 (37,8%)	8 à 19 (modéré) : n = 34 (43,0%)
Comorbidités n (%)	142 (99,3%)	79 (100%)
Antécédents n (%) :		
— Chirurgie	102 (71,3%)	59 (74,7%)
— Allergie	30 (21,0%)	13 (16,5%)
— Diabète Type II	20 (14,0%)	13 (16,5%)
— Autre cancer	11 (7,7%)	7 (8,9%)

Au total, 217 patients ont été suivi au moins 6 mois (97%) : un patient du groupe ballon est décédé, et 2 patients de chaque groupe ont souhaité sortir de l'étude.

Les patients ont été suivis en moyenne $454,4 \pm 326,6$ jours (15 mois) dans le groupe ballon et $435,8 \pm 314,9$ jours (14,5 mois) dans le groupe contrôle.

Critère de jugement principal

→ Efficacité

Le critère de jugement principal d'efficacité a été évalué uniquement pour le groupe ballon.

La comparaison porte sur l'évaluation de la réduction du volume rectal recevant au moins 70 Gray (V70) entre les scanners réalisés lors de la visite pré-implantation (résultats sans la situation où les patients n'auraient pas eu d'espaceur, avec la même dose reçue) et la visite post-implantation (résultats avec espaceur).

Au total, 143 patients ont eu un scanner pré-implantation et 142 patients ont eu un scanner post-implantation (un patient a eu un retrait du ballon avant le 2nd scanner).

En pré-implantation, en moyenne, $7,0 \pm 2,8$ % du volume rectal (min 1,7 – max 14,6) aurait reçu au moins 70 Gray. En post-implantation, en moyenne, $1,1 \pm 1,54$ % du volume rectal (min 0,0 – max 8,2 %) a reçu au moins 70 Gray.

Au total, avec le ballon, le volume rectal recevant au moins 70 Gray était réduit de 5,9% par rapport à la modélisation dosimétrique sans ballon.

V70	Pré-implanta- tion (n = 143)	Post-implanta- tion (n = 142)	Changement par rap- port à l'état initial (n = 142)	Réduction relative du V70 entre les résultats pré- et post-implanta- tion (n = 142)
Moyenne $\pm$ écart type (%)	$7,0 \pm 2,8$	$1,1 \pm 1,54$	$- 5,9 \pm 2,7$ IC95% : -6,4 ; -5,5	$84,8 \pm 20,8\%$ IC95% : 81,4% ; 88,3%
Médiane [min – max] (%)	6,7 [1,7 – 14,6]	0,4 [0,0 – 8,2]	- 5,6 [12,7 – 0,9]	93,9% [-18,8% – 100,0%]

Au total, 139 patients sur 142 (97,9%) ont eu une réduction d'au moins 25% du V70 entre les résultats pré- et post-implantation (IC95% [94,0% - 99,6%], $p < 0,001$). Le critère de jugement principal d'efficacité était considéré comme un succès.

Les résultats sur la population ITT (avec imputation en pire cas des patients non inclus dans l'analyse) rapportent des résultats qui vont dans le même sens).

→ Sécurité

L'analyse du critère de jugement principal de sécurité rapporte une diminution du taux d'EI rectaux ou liés à la procédure dans le groupe ballon par rapport au groupe contrôle de 5,1 % en faveur du groupe ballon. Les résultats de l'analyse de non-infériorité ne sont pas concluants (borne inférieure de l'intervalle de confiance < -15%).

	BALLON BIOPROTECT N = 139	Contrôle N = 78	Différence (% ; IC95%), p-value
Taux d'EI rectaux ou liés à la procédure d'implantation de grade ≥ 1 sur la période J2 à 6 mois post-implantation	N = 25 (18%) IC95% [12,0% - 25,4%]	N = 18 (23,1%) IC95% [14,3% - 34,0%]	-5,1% [-15,7% ; 5,5%] < 0,001

Les analyses de sensibilité¹⁹ vont dans le même sens.

Critères de jugement secondaires

→ Efficacité

	Pré-implantation, n = 143	Post-implantation, n = 142
% moyen de réduction du V80	2,8 ± 1,5	0,3 ± 0,5
% moyen de réduction du V75	5,0 ± 2,2	0,6 ± 1,1
% moyen de volume prostatique traité à 8 100cGy (cc)	54,1 ± 22,3	53,1 ± 22,3

L'espace moyen entre la prostate et le rectum obtenu lors de l'implantation (19 + 3,7 mm) a été maintenu pendant le traitement (18 + 3,9 mm à la dernière séance de RT).

Les données d'imagerie à 6 mois post-implantation ont rapporté une résorption totale du ballon chez 133 patients sur 135 patients dont les données étaient disponibles (98,5%), dont 96 patients pour lesquels une capsule fibreuse restait entre la prostate et le rectum (71,1%). Pour les 2 patients restants, le ballon était partiellement résorbé.

→ Sécurité

	BALLON BIOPROTECT n = 139	Contrôle n = 78
Taux d'EI de grade ≥ 2 durant ≥ 5j	6/139 (4,3%)	5/77 (6,5%)
Degré de toxicité – domaine incontinence du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -5,6 ± 16,8 (n = 132) À 6 mois : -1,7 ± 18,3 (n = 133) À 18 mois : -6,4 ± 14,3 (n = 37)	Post-RT : -5,6 ± 22,5 (n = 70) À 6 mois : -1,0 ± 21,6 (n = 72) À 18 mois : -4,2 ± 22,4 (n = 23)
Degré de toxicité – domaine gêne et douleurs urinaires du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -16,3 ± 18,5 (n = 131) À 6 mois : -2,2 ± 14,8 (n = 133) À 18 mois : +5,4 ± 12,2 (n = 37)	Post-RT : -9,3 ± 20,6 (n = 69) À 6 mois : +1,3 ± 22,6 (n = 71) À 18 mois : +0,3 ± 11,1 (n = 23)
Degré de toxicité – domaine gastro-intestinal du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -7,6 ± 16,1 (n = 136) À 6 mois : -2,0 ± 13,2 (n = 138) À 18 mois : +1,5 ± 15,7 (n = 37)	Post-RT : -4,2 ± 20,8 (n = 73) À 6 mois : -1,4 ± 18,0 (n = 75) À 18 mois : +1,6 ± 10,3 (n = 23)

¹⁹ Analyses réalisées jusqu'à 197 jours et jusqu'à 183 jours, avec le test de Clopper-Pearson et un test Log-rank de Kaplan-Meier.

	BALLON BIOPROTECT n = 139	Contrôle n = 78
Degré de toxicité– domaine sexuel du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -14,0 ± 23,5 (n = 132) À 6 mois : -15,4 ± 24,8 (n = 136) À 18 mois : -8,2 ± 25,9 (n = 37)	Post-RT : -11,9 ± 26,4 (n = 70) À 6 mois : 12,4 ± 27,5 (n = 72) À 18 mois : -4,8 ± 17,4 (n = 22)

* plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie, un résultat négatif par rapport à l'état initial représente une diminution de la qualité de vie.

Les résultats du domaine incontinence du score EPIC ne rapportent pas de différence (différence minimale importante entre 6 et 9 points par rapport à l'état initial) en post-RT et à 6 mois pour les 2 groupes. En revanche, une diminution de la qualité de vie liée à l'incontinence urinaire est observée à 18 mois dans le groupe ballon, mais pas dans le groupe contrôle. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Les résultats du domaine gêne et douleurs urinaires du score EPIC rapportent diminution de la qualité de vie en post-RT pour les 2 groupes (différence minimale importante entre 5 et 7 points par rapport à l'état initial). En revanche, une amélioration de la qualité de vie liée à la gêne ou aux douleurs urinaires est observée à 18 mois dans le groupe ballon, mais pas dans le groupe contrôle. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Les résultats du domaine gastro-intestinal du score EPIC rapportent une diminution de la qualité de vie en post-RT pour les 2 groupes (différence minimale importante entre 4 et 6 points par rapport à l'état initial), mais pas de différence clinique à 6 et 18 mois de suivi. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Les résultats du domaine sexuel du score EPIC rapportent une diminution de la qualité de vie en post-RT et à 6 mois pour les 2 groupes (différence minimale entre 10 et 12 points par rapport à l'état initial), mais pas de différence clinique à 18 mois de suivi. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une étude contrôlée randomisée avec un critère de jugement principal double d'efficacité et de sécurité. L'évaluation de la sécurité semble rapporter une diminution de la dosimétrie au rectum avec le BALLON BIOPROTECT. L'évaluation de la sécurité rapporte des résultats en faveur du BALLON BIOPROTECT (-5,1% d'EI rectaux ou liés à la procédure par rapport au groupe contrôle, mais la non-infériorité est non démontrée). Plusieurs limites méthodologiques sont néanmoins à signaler :

- Durée de suivi courte, les événements indésirables tardifs ne sont pas évalués ;
- Le critère de jugement principal d'efficacité n'est pas comparatif entre les 2 groupes ;
- Le critère de jugement principal de sécurité n'est pas concluant sur l'analyse de non-infériorité ;
- Informations manquantes sur la méthode de randomisation ;
- Nombreuses données manquantes sur l'évaluation des critères de jugement secondaires de sécurité.

Les 3 autres études spécifiques au BALLON BIOPROTECT sont décrites ci-dessous :

Étude – Objectifs	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Résultats	Commentaires																								
Latorzeff et al., 2021⁷ (NCT02478112) Évaluer l'efficacité, la procédure d'implantation et la toxicité liée à l'utilisation du BALLON BIOPROTECT	Étude interventionnelle du type avant-après, monocentrique (France) mono-opérateur, à recueil prospectif des données Patients programmés pour radiothérapie (RT) guidée par imagerie pour cancer de la prostate à risque intermédiaire	N = 24 Âge moyen 74,1 ± 5,2 ans Stade clinique : – T1c n = 4 (16,7%) – T2a n = 16 (66,7%) – T2b n = 2 (8,3%) – T2c n = 2 (8,3%) – Volume prostatique moyen 8,0 ± 4,2 cc – Score de Gleason : – 6 : n = 2 (8,3%) – 7 : n = 22 (91,7%) – Antécédents : – Pathologie digestive n = 1 (4,2%) – Résection prostatique n = 5 (20,8%) – Pathologie cardiovasculaire n = 15 (62,5%) – Diabète T2 n = 3 (12,5%)	Critère de jugement principal : évaluation du gain dosimétrique (N = 22) : ➔ dans le rectum <table><tr><th></th><th>Avant BALLON BIOPROTECT</th><th>Après BALLON BIOPROTECT</th></tr><tr><td>Dose max moy (Gy)</td><td>76,1 ± 0,5</td><td>75,3 ± 2,2</td></tr><tr><td>V70²⁰ Gy (%)</td><td>10,7 ± 3,9</td><td>1,8 ± 2,2</td></tr><tr><td>V60%²¹ (cc)</td><td>23,3 ± 6,0</td><td>13,8 ± 8,4</td></tr><tr><td>V50%²¹ (cc)</td><td>31,9 ± 9,1</td><td>25,3 ± 14,2</td></tr></table> ➔ dans la vessie <table><tr><th></th><th>Avant BALLON BIOPROTECT</th><th>Après BALLON BIOPROTECT</th></tr><tr><td>V60%²¹ (cc)</td><td>74,0 ± 22,5</td><td>67,3 ± 22,5</td></tr><tr><td>V50%²¹ (cc)</td><td>93,3 ± 28,8</td><td>85,5 ± 25,3</td></tr></table> Évènements indésirables (EI) aigus (<6mois) et retardés – Aucun EI : n = 5/24 (21%) – EI grade 1 : n = 15/24 (62%) – EI grade 2 : n = 4/24 (17%) – EI grade 3 : n = 0 – – EI aigus : n = 16 (67%) – EI retardés : n = 11 (46%)		Avant BALLON BIOPROTECT	Après BALLON BIOPROTECT	Dose max moy (Gy)	76,1 ± 0,5	75,3 ± 2,2	V70 ²⁰ Gy (%)	10,7 ± 3,9	1,8 ± 2,2	V60% ²¹ (cc)	23,3 ± 6,0	13,8 ± 8,4	V50% ²¹ (cc)	31,9 ± 9,1	25,3 ± 14,2		Avant BALLON BIOPROTECT	Après BALLON BIOPROTECT	V60% ²¹ (cc)	74,0 ± 22,5	67,3 ± 22,5	V50% ²¹ (cc)	93,3 ± 28,8	85,5 ± 25,3	Les résultats des test statistiques ne sont pas reportés en raison des limites méthodologiques suivantes : – Faible effectif (<30) ; – Monocentrique mono-opérateur (non représentatif de la population d'intérêt) ; – Patients uniquement à risque intermédiaire. Par ailleurs, les EI ne sont pas détaillés dans la publication. Les résultats d'évaluation de la qualité de vie ne sont pas décrits car les données chiffrées ne sont pas présentées dans la publication.
	Avant BALLON BIOPROTECT	Après BALLON BIOPROTECT																										
Dose max moy (Gy)	76,1 ± 0,5	75,3 ± 2,2																										
V70 ²⁰ Gy (%)	10,7 ± 3,9	1,8 ± 2,2																										
V60% ²¹ (cc)	23,3 ± 6,0	13,8 ± 8,4																										
V50% ²¹ (cc)	31,9 ± 9,1	25,3 ± 14,2																										
	Avant BALLON BIOPROTECT	Après BALLON BIOPROTECT																										
V60% ²¹ (cc)	74,0 ± 22,5	67,3 ± 22,5																										
V50% ²¹ (cc)	93,3 ± 28,8	85,5 ± 25,3																										

²⁰ V70 : volume du rectum recevant 70 Gy. Les valeurs recommandées par le système QUANTEC sont < 20% pour le rectum et < 35% pour la vessie pour éviter toute toxicité.

²¹ Vxx% : volume de l'organe recevant xx% de la dose prescrite.

Étude – Objectifs	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Résultats	Commentaires																																							
Gez et al., 2013⁸ (NCT00462124) Évaluer la sécurité et l'efficacité du BALLON BIOPROTECT lors de l'implantation et lors de la RT	Étude non comparative, multicentrique internationale (6 centres avec des techniques de RT différentes), à recueil prospectif des données Patients traités par RT pour cancer localisé de la prostate, à risque faible ou intermédiaire	Procédure d'implantation réalisée sous anesthésie générale	N=27 Suivi : 3 mois – 6 mois après implantation Critère de jugement principal : 23 patients évalués (1 patient erreur d'implantation et 3 patients déflation précoce du ballon) : <table><thead><tr><th></th><th>Implantation N = 26</th><th>Suivi (RT et jusqu'à 6 mois) N = 23</th></tr></thead><tbody><tr><td>Douleur peau périnéale : score VAS entre 1 et 7/10</td><td>N = 7</td><td>/</td></tr><tr><td>Douleur anus : score VAS entre 2 et 9/10</td><td>N = 4</td><td>/</td></tr><tr><td>Rétention urinaire aiguë</td><td>N = 3</td><td>N = 1</td></tr><tr><td>Dysurie & nocturie</td><td>N = 3</td><td>N = 15</td></tr><tr><td>Saignement pénien</td><td>N = 1</td><td>/</td></tr><tr><td>Prostatite</td><td></td><td>N = 2</td></tr><tr><td>Diarrhée</td><td></td><td>N = 4</td></tr><tr><td>Constipation</td><td></td><td>N = 1</td></tr><tr><td>Dysfonction érectile</td><td></td><td>N = 1</td></tr><tr><td>Prurit</td><td></td><td>N = 1</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td></td><td>N = 1</td></tr><tr><td>Diminution du flux urinaire</td><td></td><td>N = 1</td></tr></tbody></table> Critères de jugement secondaires : À 6 mois post-implantation, 2 ballons étaient encore en place, mais déflatés. Dimensions du BALLON BIOPROTECT pendant la RT :		Implantation N = 26	Suivi (RT et jusqu'à 6 mois) N = 23	Douleur peau périnéale : score VAS entre 1 et 7/10	N = 7	/	Douleur anus : score VAS entre 2 et 9/10	N = 4	/	Rétention urinaire aiguë	N = 3	N = 1	Dysurie & nocturie	N = 3	N = 15	Saignement pénien	N = 1	/	Prostatite		N = 2	Diarrhée		N = 4	Constipation		N = 1	Dysfonction érectile		N = 1	Prurit		N = 1	Fatigue		N = 1	Diminution du flux urinaire		N = 1	– Pas de description des caractéristiques des patients ; – Faible effectif, malgré le nombre de centres recruteurs ; – Critère de jugement principal composite, sans hiérarchisation des composants.
	Implantation N = 26	Suivi (RT et jusqu'à 6 mois) N = 23																																									
Douleur peau périnéale : score VAS entre 1 et 7/10	N = 7	/																																									
Douleur anus : score VAS entre 2 et 9/10	N = 4	/																																									
Rétention urinaire aiguë	N = 3	N = 1																																									
Dysurie & nocturie	N = 3	N = 15																																									
Saignement pénien	N = 1	/																																									
Prostatite		N = 2																																									
Diarrhée		N = 4																																									
Constipation		N = 1																																									
Dysfonction érectile		N = 1																																									
Prurit		N = 1																																									
Fatigue		N = 1																																									
Diminution du flux urinaire		N = 1																																									

Étude – Objectifs	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion		Résultats			Commentaires	
					Début	Fin		
				Longueur	4,25 ± 0,49 cm	3,81 ± 0,84 cm		
				Hauteur	1,86 ± 0,24 cm	1,67 ± 0,22 cm		
				Distance Prostate-Rectum	2,47 ± 0,47 cm	2,41 ± 0,43 cm		
Schörghofer et al., 2019⁹ Évaluer la toxicité de la procédure d'implantation et des espaces BALLON BIOPROTECT et SPACEOR	Étude observationnelle, comparative non randomisée, monocentrique à recueil prospectif des données. Patients avec cancer de la prostate planifiés pour être traités par RT et qui ont été implantés avec le BALLON BIOPROTECT ou SPACEOR	Suivi : endoscopie et évaluation des EI à J1 de l'implantation, à la fin de la RT et à 6 et 12 mois après la fin de la RT.		N = 403 patients implantés : – BALLON BIOPROTECT n = 264 – SPACEOR n = 139 Dose moyenne (Gy) aux organes à risque :			Étude de faible niveau de preuve dont les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison des limites méthodologies : – Patients inclus non représentatifs de l'indication revendiquée : 29,5% de patients à risque élevé ; – Chiffres du nombre de patients pour les scores VRS et la toxicité clinique non présentés dans la publication ; – Critères de jugement non hiérarchisés ; – Étude monocentrique.	
			N = 403		BALLON BIOPROTECT	SPACEOR		
		Âge médian [min-max] (ans)	75 [47 – 90]	Rectum	24,71 ± 7,10	29,92 ± 7,96		
		Hormonothérapie adjuvante (n, %)	145 (35,9%)	Vessie	24,44 ± 12,70	30,15 ± 12,68		
		Doses-volume reçues aux organes :						
				BALLON BIOPROTECT	SPACEOR			
		Stade de tumeur	T1 : n = 194 (48,1%) T2 : n = 146 (36,2%) T3 : n = 35 (8,9%) T4 : n = 2 (0,5%)	V50 ²¹ rectum	8%	16%		
		V50 ²¹ vessie	18%	23%				
Scores de toxicité par endoscopie (score VRS ²²) :								
		Score Gleason	– ≤ 6 : n = 208 (51,6%) – 7 : n = 127 (31,5%)					

²² Score VRS (Vienna Rectoscopy Score) : score utilisé pour homogénéiser la description des rectites post-radiques : évaluation de la toxicité reçue par la muqueuse rectale par endoscopie selon le degré de télangiectasie, d'ulcération, de sténose et de nécrose. Plus le score est élevé, plus la muqueuse est atteinte.

Étude – Objectifs	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion		Résultats		Commentaires
			– ≥ 8 : n = 55 (13,6%)	% de patients	Scores VRS moyens	
		Groupe de risque	– Bas n = 106 (26,3%) – Intermédiaire n = 170 (42,2%) – Élevé n = 119 (29,5%)	J1 post-implantation	Score 0 : 96,2 % Scores 1 & 2 : 2,0 % Scores ≥ 2 : 0,5 %	
				Fin de la RT	Scores 1 & 2 : 3,5 % Scores ≥ 2 : 0,5 %	
				6 mois post-RT	Scores 1 & 2 : 7,2 % Scores ≥ 2 : 0,25%	
				12 mois post-RT	Scores 1 & 2 : 13,1 % Scores ≥ 2 : 0,25 %	
				5 cas de perforations rectales ont été enregistrées chez des patients ayant reçu le ballon (score VRS temporaire de 5 chez 1,24 % de tous les patients), dont 2 perforations détectées à J1 post-implantation. Les perforations ont toutes guérit sans complications ni intervention chirurgicale.		

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Au total, dans l'étude BP007, 530 événements indésirables (EI) ont été rapportés par 222 patients :

- 330 dans le groupe ballon chez 108 patients (patients rapportant au moins un EI) ;
- 200 dans le groupe contrôle chez 60 patients (patients rapportant au moins un EI).

Parmi les patients des 2 groupes, 76% des patients dans chaque groupe a eu au moins un EI (108/143 dans le groupe ballon et 60/89 dans le groupe contrôle) et 14,7% et 22,8% a eu au moins un EI rectal dans le groupe ballon (21/143) et le groupe contrôle (18/79), respectivement.

	BALLON BIOPROTECT, 330 EI	Contrôle, 200 EI
EI de grade 1 ²³ (légers)	210 (63,6%)	120 (60%)
EI de grade 2 (modérés)	103 (31,2%)	58 (29%)
EI de grade 3 (sévères)	11 (3,3%)	19 (9,5%)
EI de grade 4 et 5 (menace vitale ou décès) *	6 (1,8%) †	3 (1,5%)
EI rectaux	34 (10,3%)	24 (12,0%)
EI liés à la RT	20 (6,1%)	22 (11,0%)

* Aucun des EI de grade 4 ou 5 n'a été considéré comme lié au dispositif et 1 patient a eu 2 EI considérés comme liés à la procédure. † Dans le groupe ballon, les EI de grade 4 étaient un syndrome du sinus (tachycardie-bradycardie) et détection d'une masse rectale et de métastases osseuses. Et 4 décès ont eu lieu dans le groupe ballon.

Les EI les plus fréquents étaient :

	BALLON BIOPROTECT, 330 EI	Contrôle, 200 EI
Mictions fréquentes	31,5%	35,4%
Mictions nocturnes	17,5%	13,9%
Fatigue	17,5%	10,1%
Brûlures urinaire	9,8%	16,5%
Diarrhée	8,4%	12,7%
Bouffées de chaleur	7,0%	10,1%
Dysfonction érectile	6,3%	10,1%

Dans le groupe ballon, concernant les événements indésirables liés au dispositif ou à l'implantation :

- 6 patients ont eu 7 EI liés au dispositif, dont aucun sévère ;
- 10 patients ont eu 13 EI liés à la procédure, dont 2 sévères (saignements rectaux et rétention urinaire aigue post-implantation, avec déflation du ballon et infiltration du ballon dans la paroi rectale ; constipation pendant 80 jours et mictions fréquentes et urgentes à 6 semaines post-implantation).

²³ Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

Événements indésirables des essais post-commercialisation

En 2022, un rapport de suivi périodique de sécurité (PSUR MKD-10623, Rev 01, janvier 2023) a été publié. Aucun EI n'a été rapporté pendant l'année 2022. Trois plaintes liées au résultat des procédures concernaient une perforation rectale et une rétention urinaire. Dans tous les cas, aucune intervention n'a été nécessaire.

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériοvigilance relatives au BALLON BIOPROTECT transmises par le demandeur concernent la période 2019-2024 (jusqu'au 3 septembre) ne rapportent aucun évènement indésirable en France et en Europe et rapportent un taux de 0,13% d'EI cumulés dans le monde. Les évènements rapportés sont des perforations rectales et un gonflement du ballon dans la prostate.

4.1.1.4 Données manquantes

Des données cliniques permettant de renseigner l'apport du BALLON BIOPROTECT à moyen et long terme sont manquantes.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, la demande repose sur un rapport d'évaluation européenne du consortium EunetHTA21 et 6 études spécifiques, dont 1 étude pilote.

Le rapport européen évaluait les différents espaceurs disponibles sur le marché européen. Les données comparatives entre SPACEOAR et le BALLON BIOPROTECT ont été analysées et les résultats rapportent peu de différences de toxicité de la radiothérapie entre les patients ayant eu les 2 espaceurs. Cependant, les résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de données limitées et de risque de biais élevé, selon EunetHTA21.

Concernant les données spécifiques, l'étude pilote BP007 est une étude comparative randomisée multicentrique internationale qui évaluait l'efficacité et la sécurité du BALLON BIOPROTECT chez 238 patients adultes avec un cancer de la prostate localisé (stades T1 à T3) et traités par radiothérapie à modulation d'intensité. L'étude rapporte une réduction d'au moins 25% du volume rectal recevant au moins 70 Gray pour 97.9% des patients avec le ballon par rapport aux valeurs sans le ballon dans le même groupe (IC95% [94,0% ; 99,6%], $p < 0,001$). L'évaluation de la sécurité rapporte une analyse de non-infériorité du groupe BALLON BIOPROTECT versus groupe contrôle non démontrée (différence d'EI en faveur du groupe BIOPROTECT de -5,1% (IC95% [-15.7% ; 5,5%]).

Les 3 autres études spécifiques retenues sont de faible niveau de preuve et portent sur un faible effectif pour 2/3 études (454 patients, dont 403 pour une seule étude⁹). Les résultats dosimétriques de l'étude de Latorzeff et al. rapportent une diminution de la dose reçue au rectum chez 22 patients à 6 mois de suivi ($10,7 \pm 3,9$ % du V70 sans le ballon vs $1,8 \pm 2,2$ % avec le ballon). L'étude comparative de Schorhöffer et al. rapporte une dosimétrie de $24,71 \pm 7,10$ Gray reçus au rectum avec le BALLON BIOPROTECT et $29,92 \pm 7,96$ Gray avec SPACEOAR chez 403 patients suivis jusqu'à 12 mois. Les résultats de sécurité de l'étude de Schorhöffer et al. rapportent une tolérance satisfaisante des espaceurs avec une toxicité faible au rectum (Scores VRS²² 1 & 2 pour 13,1 % des patients et scores ≥ 2 pour 0,25 % des patients) à 12 mois post traitement. Les résultats de ces 3 études sont à interpréter avec précaution en raison du caractère monocentrique des études (2/3), du faible effectif de 2 des études^{7, 8} et de l'inclusion de près de 30% de patients avec un cancer de la prostate à risque élevé pour la 3^{ème} étude⁹ (non représentatif de l'indication revendiquée), et de critères de jugement non hiérarchisés^{8, 9}.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend du type, du grade du cancer, c'est-à-dire son degré d'agressivité et des caractéristiques du patient.

Les traitements disponibles sont notamment : la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Selon les cas, le ou les objectif(s) sont de : surveiller l'évolution de la maladie pour retarder la mise en route d'un traitement ; supprimer ou réduire la tumeur et/ou les métastases ; réduire le risque de récurrence ; ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ; traiter les symptômes engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

Les cancers de la prostate localisés à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle).

Pour les formes localisées à risque intermédiaire et à risque élevé, la radiothérapie externe peut être associée, à une hormonothérapie.

La radiothérapie externe est un traitement locorégional des cancers, elle consiste à diriger précisément ces rayonnements sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, dits organes à risque (notamment la vessie et le dernier segment de l'appareil digestif : rectum et canal anal).

L'éloignement du rectum de la zone irradiée permettrait de limiter la survenue de complications génito-urinaires et gastro-intestinales. Actuellement, les solutions disponibles pour anticiper ou limiter les complications immédiates ou tardives sont restreintes aux règles hygiéno-diététiques. Différents dispositifs conçus dans cet objectif sont identifiés : les hydrogels, les ballons, les tiges métalliques mais ne sont pas utilisés dans la pratique française.

La radiothérapie effectuée dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est actuellement couramment réalisée en France sans dispositif de protection des organes voisins à risques, rectum notamment. Le BALLON BIOPROTECT est un espaceur destiné à être utilisé dans le cadre de la radiothérapie externe, pour les patients à risque faible et intermédiaire.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au BALLON BIOPROTECT dans la prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, avec 59 885 cas en France en 2018 et 9 200 décès en 2021 (10% de mortalité) soit la 3^{ème} cause de décès liée au cancer chez les hommes²⁴. L'âge médian au diagnostic est actuellement de 64 ans²⁵.

²⁴ Panorama des cancers en France. INCa. Edition 2024 [Lien](#)

²⁵ Le cancer de la prostate, les chiffres. INCa. [Lien](#)

Le cancer de la prostate à faible risque concerne environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués et le risque intermédiaire environ 34%²⁶. Il est généralement d'évolution lente, avec un excellent taux de survie à 10 ans (99%^{27,28,29,30}) et un risque faible d'évolution vers une forme métastatique.

Le cancer de la prostate est le plus souvent découvert lors d'un dosage de PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal. Le diagnostic peut également faire suite à un traitement chirurgical d'un adénome de la prostate. Plus rarement, lorsque le cancer est évolué, des symptômes font suspecter sa présence, comme une infection de l'appareil urinaire, la présence de sang dans les urines ou dans le sperme, une rétention d'urine, des douleurs dans le bas du dos ou dans les os³¹.

Dans le cancer de la prostate, les complications rectales, intestinales et sexuelles prennent une part importante dans les décisions thérapeutiques, pouvant limiter l'efficacité du traitement sur la tumeur. Elles ont un impact sur la qualité de vie du patient.

Le cancer de la prostate est une affection grave susceptible d'engager le pronostic vital. Le traitement par radiothérapie peut être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'incidence du cancer de la prostate en France est de 59 885 patients par an. Compte-tenu de la grande incertitude sur l'évolution à très court terme de l'incidence du cancer de la prostate et malgré l'utilisation de modèles spécifiques, les dernières données publiées par l'INCa²⁴ sur la base du rapport de l'INVS ne présentent pas de projection d'incidence pour 2024 et se limitent à l'incidence réelle des cas en 2018, soit 59 885 cas. La prévalence en 2017 était de 643 156 patients en 2017.

D'après les données de l'Institut National du Cancer³², environ 24 000 patients atteints de cancer de la prostate ont été traités par radiothérapie externe en 2017 ; aucun détail n'est fourni sur la distribution des types et grades d'adénocarcinomes prostatiques traités.

4.2.3 Impact

La prise en charge des cancers et de leur retentissement sur la qualité de vie est une priorité majeure de santé publique matérialisée en particulier par la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030³³ dont la feuille de route pour la période 2021-2025 fixe 4 objectifs :

- Réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables, à horizon 2040 (on l'estime aujourd'hui à environ 153 000 par an) ;

²⁶Léon P., Cancel-Tassin G., Koutlidis N., Calves J., Funes de la Vega M., Fournier G. et al. Prévalence et diversité de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate classés à faible risque selon la classification de d'Amico ou le score de CAPRA : étude française multicentrique. Prog En Urol. 2017 ; 27(3) : 158-65

²⁷Donovan, Freddie C, Athene Lane J., Malcolm M., Chris M., Eleanor W., Jane M. et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2

²⁸Freddie C., Donovan J., Athene Lane J., Malcolm M., Chris M., Peter H. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(15) : 1415-24.

²⁹Wilt T., Jones M., Barry J., Andriole L., Culkin D., Wheeler T. et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017; 377(2) : 132-42.

³⁰Godtman R.A, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J., et al. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. Eur Urol. 2016 ; 70(5) : 760-6.

³¹Les traitements des cancers de la prostate, collection Guides patients Cancer info, INCa, janvier 2017. [Lien](#)

³² Institut National du Cancer. Les cancers en France. 2018 : Nombre de patients traités par radiothérapie en fonction de la localisation <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-radiotherapie/L-activite-et-les-techniques-de-traitement/La-radiotherapie-extern>

³³ Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 ; https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf

- Réaliser un million de dépistages en plus à horizon 2025, sur le périmètre des dépistages existants (aujourd'hui, environ 9 millions de dépistages sont réalisés chaque année) ;
- Réduire de 2/3 à 1/3 la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic (en 2017, 3,8 millions de personnes vivent en France avec un cancer ou en ont guéri) ;
- Améliorer significativement le taux de survie des cancers de plus mauvais pronostic, à horizon 2030 (en 2016, 7 localisations de cancer présentent un taux de survie à 5 ans inférieur à 33 %, à cela s'ajoutent les types, sous-types ou stades de cancers ne relevant pas de ces 7 localisations mais dont l'évolution reste très défavorable).

La radiothérapie effectuée dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est actuellement couramment réalisée en France sans dispositif de protection des organes voisins à risque, rectum notamment.

Dans ce contexte, le dispositif le BALLON BIOPROTECT répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert par SPACEOAR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

En raison du peu d'alternative disponible pour les patients concernés et compte tenu de la gravité des conséquences de la radiothérapie, la Commission considère que le BALLON BIOPROTECT a un intérêt en santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu (SA) est suffisant pour l'inscription du BALLON BIOPROTECT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

« Prévention de la toxicité rectale de la radiothérapie externe à visée curative pour un cancer de la prostate chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire. »

5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation du BALLON BIOPROTECT par insertion transpérinéale doit être effectuée par un médecin :

- Radiologue interventionnel ;
- Oncologue-radiothérapeute ;
- Urologue.

Le plateau technique nécessaire est celui d'urologie, d'imagerie interventionnelle ou de radiothérapie équipé :

- D'un équipement d'échographie transrectale (ETR) à émission latérale, avec vues sagittales et axiales ;
- D'un stabilisateur, ou « stepper », destiné à assurer la fixation, le support et la manipulation de la sonde d'imagerie transrectale ;

D'un ballonnet d'espacement de sécurité (recommandé).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le BALLON BIOPROTECT est IRM compatible sans conditions.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³⁴.

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Les autres espaceurs dans la même stratégie thérapeutique (dont SPACEOAR) sont peu diffusés en pratique courante en France. Actuellement, la radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est majoritairement réalisée sans dispositif de protection des organes voisins à risque, rectum notamment.

Le comparateur retenu est donc l'absence d'alternative.

6.2 Niveau d'ASA

Les données comparatives disponibles à 6 mois ne permettent pas de mettre en évidence une diminution des lésions des tissus voisins de la zone irradiée avec le BALLON BIOPROTECT par rapport à l'absence d'espaceur. Compte tenu du délai d'apparition des effets de la radiothérapie, cet impact clinique ne pourra être mis en évidence que par des données à long terme.

Cependant les résultats dosimétriques disponibles permettent d'attendre un réel effet protecteur du BALLON BIOPROTECT.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) du BALLON BIOPROTECT par rapport à l'absence d'alternative.

³⁴ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le jj/mm/aaaa]

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission a subordonné le renouvellement d'inscription du BALLON BIOPROTECT à la transmission de données documentant l'effet clinique réel sur la protection du tissu rectal. La méthodologie de l'étude à mettre en œuvre devra tenir compte du fait que la mesure de cet impact nécessite un recul à long terme (5 ans).

L'évaluation des résultats intermédiaires de cette étude à long terme pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de l'inscription du BALLON BIOPROTECT sur la LPPR.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

D'après les données de l'Institut National du Cancer, environ 24 000 patients atteints de cancer de la prostate ont été traités par radiothérapie en 2017³². Le BALLON BIOPROTECT n'est indiqué que chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire. Les données de l'INCa n'apportent pas d'éléments permettant d'estimer la proportion de ces patients.

Dans une étude récente conduite sur la population française³⁵, sur environ 1000 patients atteints d'un cancer de la prostate, parmi eux 30,4% étaient des patients à faible risque et 34,5% étaient à risque intermédiaire de récurrence selon la classification de d'Amico, totalisant 64,9% des patients de l'étude. Si on considère que cette proportion est extrapolable à l'ensemble du territoire, la population cible susceptible d'être traitée par BALLON BIOPROTECT en France serait de 15 500 patients.

La population cible du BALLON BIOPROTECT est de l'ordre de 15 500 patients.

³⁵ Léon P., Cancel-Tassin G., Koutlidis N., Calves J., Funes de la Vega M., Fournier G. et al. Prévalence et diversité de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate classés à faible risque selon la classification de d'Amico ou le score de CAPRA : étude française multicentrique. Prog En Urol. 2017 ; 27(3) : 158-65

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude BP-007
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée (2 :1), contrôlée, multicentrique à recueil prospectif des données
Date et durée de l'étude	– Date de début réelle de l'étude : 3 janvier 2018 – Date de fin principale réelle : 10 décembre 2021 – Date de fin réelle de l'étude : 10 décembre 2021.
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité du BALLON BIOPROTECT, lorsqu'il est bien implanté entre la prostate et le rectum, en termes de réduction de la dose reçue au rectum, chez des patients atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie et recevant au moins 70Gy

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Hommes > 18 ans ; – Cancer prostatique localisé ou extra-capsulaire sans extension postérieure (n'incluant pas le rectum) de stade T1 à T3 ; – Planifiés pour un traitement par radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT : Intensity-modulated radiotherapy). Critères de non-inclusion : – Radiothérapie planifiée sur les nœuds lymphatiques pelviens ; – Antécédent de : – Malignité invasive antérieure (à l'exception du cancer de la peau non-mélanome) sauf rémission depuis au moins 5 ans ; – Prostatectomie radicale ; – Cryochirurgie ou radiothérapie pour le cancer de la prostate, ou autre thérapie locale pour le cancer de la prostate ; – Radiothérapie de la région pelvienne, y compris la curiethérapie ; – Chirurgie du rectum, de l'anus, de la zone péri-rectale ou périprostatique ; – Score AUA ≥ 20 ; – Pathologie digestive inflammatoire active ; – Carcinome rectal connu ou suspecté ; – Lésions vénériennes dans la zone pelvienne, infection urinaire non résolue, prostatite aiguë ou chronique, traitement antibiotique en cours au moment de l'inclusion ; – Troubles hémorragiques non contrôlés, traitement par anti-coagulants ou AINS ne pouvant être arrêté ; – Contre-indication à l'anesthésie.
Cadre et lieu de l'étude	Au maximum 40 patients pouvaient être inclus dans 25 centres internationaux. Au final : 8 centres aux États-Unis, 3 centres en Israël et 5 centres en Europe
Produit étudié	BALLON BIOPROTECT
Critère de jugement principal composite de sécurité et d'efficacité	– Efficacité : réduction d'au moins 25% du volume rectal recevant au moins 70Gy (V70) avec le BALLON BIOPROTECT par rapport aux valeurs pré-implantation. Le critère d'efficacité était considéré comme succès si > 75% des patients avait un V70 réduit d'au moins 25% ; – Sécurité : taux d'occurrence d'EI rectaux ou liés à la procédure d'implantation de grade 1 ou plus sur la période J2 à 6 mois post-implantation. Le succès du critère de sécurité est obtenu si la non-infériorité est atteinte dans le groupe BALLON BIOPROTECT par rapport au groupe contrôle (marge de non-infériorité de 15%).
Critères de sécurité secondaires	– Efficacité : – Paramètres dosimétriques évalués dans le groupe ballon par rapport à l'état initial (les patients sont leurs propres contrôles) ; – Évaluation de la paroi rectale par imagerie à l'état initial et à la dernière visite par un laboratoire indépendant ; – Sécurité : – Taux d'événements indésirables rectaux de Grade ≥ 2 et d'EI liés à la procédure d'implantation durant au moins 5 jours à 6 mois de suivi post-marquage/implantation ; – Degré de toxicité gastro-intestinale déterminée par le score EPIC

Taille de l'échantillon	Pour le critère de jugement principal d'efficacité, en posant l'hypothèse de 87,5% de succès dans le groupe ballon, le nombre de sujet nécessaire était de 136 patients évaluable, avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance d'au moins 95%. Pour le critère de jugement principal de sécurité, en posant l'hypothèse d'un taux d'EI de 21% et 19% dans les groupes contrôle et ballon, respectivement, le nombre de sujet nécessaire était de 222 patients (74 dans le groupe contrôle et 148 dans le groupe ballon), avec un risque alpha unilatéral de 0,025, une marge de non-infériorité de 15%, un taux d'attrition de 8% à 6 mois et une puissance d'au moins 85%.
Méthode de randomisation	Les patients inclus étaient randomisés en ratio 2 :1 par blocs de taille variée dans les groupes BALLON BIOPROTECT et contrôle. Les patients étaient en aveugle : les patients des 2 groupes ont été radiomarqués sur la prostate par voie trans-périnéale. L'implantation du ballon était réalisée juste à la suite du marquage et les patients du groupe contrôle ont eu une procédure factice. En revanche, les praticiens et les radiologues ne pouvaient être en aveugle (ballon visible à l'imagerie).
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses statistiques ont été réalisées avec un risque alpha bilatéral de 0.05 et les analyses de non-infériorité et/ou équivalence ont été réalisées avec un risque alpha unilatéral de 0.025. Tous les patients ont subi une pose de marqueurs fiduciaires guidée par TRUS transpérinéale, avec ou sans BALLON BIOPROTECT, suivi d'une IMRT. Pour les comparaisons des critères d'efficacité, des plans ont été générés par un laboratoire central à partir de tomodensitogrammes pré- et post-implantation (81 Gy en fractions de 1,8 Gy). La population ITT correspond aux patients inclus et randomisés et la population PP correspond aux patients inclus, randomisés et marqués et/ou implantés. Les analyses du critère de jugement principal ont été prévues sur la population PP. Des analyses de sensibilité ont été prévues sur la population ITT. Si les analyses du critère de jugement principal sont concluantes, des analyses de sensibilité ont été prévues : – Analyse de supériorité du groupe ballon sur le groupe contrôle sur le critère de sécurité avec un test exact de Fisher bilatéral ; – Évaluation du taux d'EI rectaux ou liés à la procédure de grade ≥ 2 durant ≥ 5 jours avec un test exact de Fisher bilatéral ; – Évaluation du degré de toxicité génito-urinaire par le test EPIC au dernier jour de RT avec un test de Wilcoxon bilatéral. Les visites étaient prévues à l'inclusion, avant et après l'implantation du ballon, toutes les semaines pendant la RT, à 6 mois post-implantation puis tous les 6 mois jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait terminé 6 mois de suivi post-implantation.

Résultats

Nombre de sujets analysés	Au total, 238 patients ont été randomisés et 222 patients ont été inclus dans la population PP : 143 patients dans le groupe ballon et 79 dans le groupe contrôle. Les raisons de non-inclusion étaient le retrait du consentement avant le marquage (n = 13) et la non-éligibilité (n = 3).		
Durée du suivi	Au total, 217 patients ont été suivis au moins 6 mois (97%) : un patient du groupe ballon est décédé, et 2 patients de chaque groupe ont souhaité sortir de l'étude. Les patients ont été suivis en moyenne $454,4 \pm 326,6$ jours (15 mois) dans le groupe ballon et $435,8 \pm 314,9$ jours (14,5 mois) dans le groupe contrôle.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		BALLON BIOPROTECT N = 143	Contrôle N = 79
	Âge moyen $\pm$ sd (ans)	70,2 $\pm$ 6,3	71,1 $\pm$ 7,2
	IMC moyen $\pm$ sd (kg/m ²)	29,0 $\pm$ 5,3	28,3 $\pm$ 4,1
	Stade de cancer	T1 n = 54 (37,8%) T2 n = 73 (51,0%) T3 n = 16 (11,2%)	T1 n = 34 (43,0%) T2 n = 34 (43,0%) T3 n = 11 (13,9%)
	Score AUA	1 à 7 (léger) : n = 89 (62,2%) 8 à 19 (modéré) : n = 54 (37,8%)	1 à 7 (léger) : n = 45 (57,0%) 8 à 19 (modéré) : n = 34 (43,0%)

	Comorbidités n (%)	142 (99,3%)	79 (100%)
	Antécédents n (%)		
	Chirurgie	102 (71,3%)	59 (74,7%)
	Allergie	30 (21,0%)	13 (16,5%)
	Diabète Type II	20 (14,0%)	13 (16,5%)
	Autre cancer	11 (7,7%)	7 (8,9%)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	➔ Efficacité		
	Le critère de jugement principal d'efficacité n'a été évalué que pour le groupe ballon. La comparaison porte sur l'évaluation de la réduction du volume-dose rectal recevant au moins 70 Gray (V70) entre les scanners réalisés lors de la visite pré-implantation et la visite post-implantation.		
	Le V70 calculé avec le scanner post-implantation mesure le volume rectal ayant reçu au moins 70 Gray à la fin du traitement. Le V70 calculé avec le scanner pré-implantation est une modélisation dosimétrique mesurant le volume rectal recevant au moins 70 Gray si les patients avaient été traités avec la même dose de radiothérapie sans le ballon.		
	Au total, 143 patients ont eu un scanner pré-implantation et 142 patients ont eu un scanner post-implantation (un patient a eu un retrait du ballon avant le scanner).		
	En post-implantation, en moyenne, $1,1 \pm 1,54$ % du volume rectal (min 0,0 – max 8,2 %) a reçu au moins 70 Gray. En pré-implantation, en moyenne, $7,0 \pm 2,8$ % du volume rectal (min 1,7 – max 14,6) aurait reçu au moins 70 Gray.		
	Au total, avec le ballon, le volume rectal recevant au moins 70 Gray était réduit de 5,9% par rapport à si les patients n'avaient pas eu de ballon (tableau ci-dessous).		
	V70	Pré-im-plantation (n = 143)	Post-im-plantation (n = 142)
			Changement par rapport à l'état initial (n = 142)
			% de réduction du V70 entre les résultats pré- et post-implantation (n = 142)
	Moyenne $\pm$ écart type	$7,0 \pm 2,8$	$1,1 \pm 1,54$
			- 5,9 $\pm$ 2,7 IC95% : -6,4 ; -5,5
			84,8 $\pm$ 20,8% IC95% : 81,4% ; 88,3%
	Médiane [min – max]	6,7 [1,7 – 14,6]	0,4 [0,0 – 8,2]
			- 5,6 [12,7 – 0,9]
			93,9% [-18,8% – 100,0%]
Au total, 139 patients sur 142 (97,9%) ont eu une réduction d'au moins 25% du V70 entre les résultats pré- et post-implantation (IC95% [94,0% - 99,6%], $p < 0,001$). Le critère de jugement principal d'efficacité était considéré comme un succès. Les résultats sur la population ITT (avec imputation en pire cas des patients non inclus dans l'analyse) rapportent des résultats qui vont dans le même sens).			
	➔ Sécurité		
	L'analyse du critère de jugement principal de sécurité rapporte la non-infériorité du taux d'EI rectaux ou liés à la procédure dans le groupe ballon par rapport au groupe contrôle, avec une toxicité supérieure consentie de 15%.		
		BALLON BIOPROTECT N = 139	Contrôle N = 78
			Différence (%) ; IC95%), p-value
	Taux d'EI rectaux ou liés à la procédure d'implantation de grade ≥ 1 sur la période J2 à 6 mois post-implantation	N = 25 (18%) IC95% [12,0% - 25,4%]	N = 18 (23,1%) IC95% [14,3% - 34,0%]
			-5,1% [-15,7% - 5,5%] < 0,001
	Les analyses de sensibilité vont dans le même sens.		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

→ **Efficacité**

	Pré-implantation, n = 143	Post-implantation, n = 142
% moyen de réduction du V80	2,8 ± 1,5	0,3 ± 0,5
% moyen de réduction du V75	5,0 ± 2,2	0,6 ± 1,1
% moyen de volume prostatique traité à 8 100cGy (cc)	54,1 ± 22,3	53,1 ± 22,3

L'espace moyen entre la prostate et le rectum obtenu lors de l'implantation (19 + 3,7 mm) a été maintenu pendant le traitement (18 + 3,9 mm à la dernière séance de RT).

Les données d'imagerie à 6 mois post-implantation ont rapporté une résorption totale du ballon chez 133 patients sur 135 patients dont les données étaient disponibles (98,5%), dont 96 patients pour lesquels une capsule fibreuse restait entre la prostate et le rectum (71,1%). Pour les 2 patients restants, le ballon était partiellement résorbé.

→ **Sécurité**

	BALLON BIOPROTECT n = 139	Contrôle n = 78
Taux d'EI de grade ≥ 2 durant ≥ 5j	6/139 (4,3%)	5/77 (6,5%)
Degré de toxicité – domaine incontinence du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -5,6 ± 16,8 (n = 132) À 6 mois : -1,7 ± 18,3 (n = 133) À 18 mois : -6,4 ± 14,3 (n = 37)	Post-RT : -5,6 ± 22,5 (n = 70) À 6 mois : -1,0 ± 21,6 (n = 72) À 18 mois : -4,2 ± 22,4 (n = 23)
Degré de toxicité – domaine irritation du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -16,3 ± 18,5 (n = 131) À 6 mois : -2,2 ± 14,8 (n = 133) À 18 mois : +5,4 ± 12,2 (n = 37)	Post-RT : -9,3 ± 20,6 (n = 69) À 6 mois : +1,3 ± 22,6 (n = 71) À 18 mois : +0,3 ± 11,1 (n = 23)
Degré de toxicité – domaine gastro-intestinal du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -7,6 ± 16,1 (n = 136) À 6 mois : -2,0 ± 13,2 (n = 138) À 18 mois : +1,5 ± 15,7 (n = 37)	Post-RT : -4,2 ± 20,8 (n = 73) À 6 mois : -1,4 ± 18,0 (n = 75) À 18 mois : +1,6 ± 10,3 (n = 23)
Degré de toxicité – domaine sexuel du score EPIC (différence vs état initial)	Post-RT : -14,0 ± 23,5 (n = 132) À 6 mois : -15,4 ± 24,8 (n = 136) À 18 mois : -8,2 ± 25,9 (n = 37)	Post-RT : -11,9 ± 26,4 (n = 70) À 6 mois : 12,4 ± 27,5 (n = 72) À 18 mois : -4,8 ± 17,4 (n = 22)

Les résultats du domaine incontinence du score EPIC ne rapportent pas de différence (différence minimale entre 6 et 9 points par rapport à l'état initial) en post-RT et à 6 mois pour les 2 groupes. En revanche, une toxicité accrue est observée à 18 mois dans le groupe ballon, mais pas dans le groupe contrôle. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Les résultats du domaine irritation du score EPIC rapportent une toxicité accrue en post-RT pour les 2 groupes (différence minimale entre 5 et 7 points par rapport à l'état initial). En revanche, une moindre toxicité est observée à 18 mois dans le groupe ballon, mais pas

dans le groupe contrôle. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Les résultats du domaine gastro-intestinal du score EPIC rapportent une toxicité accrue en post-RT pour les 2 groupes (différence minimale entre 4 et 6 points par rapport à l'état initial), mais pas de différence clinique à 6 et 18 mois de suivi.

Les résultats du domaine gastro-intestinal du score EPIC rapportent une toxicité accrue en post-RT et à 6 pour les 2 groupes (différence minimale entre 10 et 12 points par rapport à l'état initial), mais pas de différence clinique à 18 mois de suivi. *Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des données manquantes (26,6%).*

Effets indésirables

Au total, 530 EI ont été rapportés :

- 330 dans le groupe ballon ;
- 200 dans le groupe contrôle.

Parmi les patients des 2 groupes, 76% des patients dans chaque groupe a eu au moins un EI (108/143 dans le groupe ballon et 60/89 dans le groupe contrôle) et 14,7% et 22,8% ont eu au moins un EI rectal dans le groupe ballon (21/143) et le groupe contrôle (18/79), respectivement.

	BALLON BIOPROTECT, 330 EI	Contrôle, 200 EI
EI de grade 1 ³⁶ (légers)	210 (63,6%)	120 (60%)
EI de grade 2 (modérés)	103 (31,2%)	58 (29%)
EI de grade 3 (sévères)	11 (3,3%)	19 (9,5%)
EI de grade 4 et 5 (menace vitale ou décès) *	6 (1,8%) †	3 (1,5%)
EI rectaux	34 (10,3%)	24 (12,0%)
EI liés à la RT	20 (6,1%)	22 (11,0%)

* Aucun des EI de grade 4 ou 5 n'a été considéré comme lié au dispositif et 1 patient a eu 2 EI considérés comme liés à la procédure. † Dans le groupe ballon, les EI de grade 4 étaient un syndrome du sinus (tachycardie-bradycardie) et détection d'une masse rectale et de métastases osseuses. Et 4 décès ont eu lieu dans le groupe ballon.

Concernant le groupe ballon :

- 6 patients ont eu 7 EI liés au dispositif, dont aucun sévère ;
- 10 patients ont eu 13 EI liés à la procédure, dont 2 sévères (saignements rectaux et rétention urinaire aigue post-implantation, avec déflation du ballon et infiltration du ballon dans la paroi rectale ; constipation pendant 80 jours et mictions fréquentes et urgentes à 6 semaines post-implantation).

Les EI les plus fréquents étaient :

	BALLON BIOPROTECT, 330 EI	Contrôle, 200 EI
Mictions fréquentes	31,5%	35,4%
Mictions nocturnes	17,5%	13,9%
Fatigue	17,5%	10,1%
Brûlures urinaire	9,8%	16,5%
Diarrhée	8,4%	12,7%
Bouffées de chaleur	7,0%	10,1%
Dysfonction érectile	6,3%	10,1%

Commentaires

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une étude contrôlée randomisée avec un critère de jugement principal double d'efficacité et de sécurité. L'évaluation de la sécurité rapporte des résultats en faveur du BALLON BIOPROTECT (5,1% d'EI rectaux ou liés à la procédure

³⁶ Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

supplémentaires par rapport au groupe contrôle, et non-infériorité non probante avec une marge de 15%). Par ailleurs, plusieurs limites méthodologiques sont à signaler :

- Durée de suivi courte, les évènements indésirables tardifs ne sont pas évalués ;
- Le critère de jugement principal d'efficacité n'est pas comparatif entre les 2 groupes. La comparaison est réalisée sur un résultat virtuel ;
- Le critère de jugement principal de sécurité n'est pas concluant ;
- Informations manquantes sur la méthode de randomisation ;

Nombreuses données manquantes sur l'évaluation des critères de jugement secondaires de sécurité.