

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 décembre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 7 octobre 2015
a fait l'objet d'une audition le 16 décembre 2015*

HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale

Boîte de 1 (CIP : 34009 369 497 7 5)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	hexyl aminolévulinate
Code ATC (2014)	V04CX (produits diagnostiques)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission Prise en compte des résultats de l'étude post-inscription
Listes concernées	Sécurité sociale Collectivités
Indication concernée	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. La cystoscopie de fluorescence en lumière bleue avec Hexvix est indiquée en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche pour contribuer au diagnostic et au traitement du cancer de la vessie chez les patients avec un cancer de la vessie connu ou fortement suspecté. »

SMR	Reste important.
ASMR	Compte tenu de la faible diminution du risque de récurrence tumorale par rapport à la cystoscopie en lumière blanche, de l'absence de démonstration de l'augmentation de la survie, et face aux limites méthodologiques ne permettant pas d'identifier clairement les bénéfices d'HEXVIX dans l'indication recommandée (lésions à haut risque), la Commission considère qu'HEXVIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection du tissu vésical malin, en cas d'antécédent ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive.
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les dernières recommandations françaises de 2013, la fluorescence est recommandée dans des situations restreintes, en cas de suspicion de lésions à haut risque de récurrence ou progression, telles que cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 12 aout 2005 (procédure de reconnaissance mutuelle)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2014 V V04 V04C V04CX V04CX	Divers Médicaments pour diagnostic Autres médicaments pour diagnostic Autres médicaments pour diagnostic Hexyl aminolévulinate

02 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu d'HEXVIX, dans l'indication de la détection du tissu vésical malin, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive.

Suite à l'examen des données de l'étude post-inscription HOPE¹, le 1^{er} octobre 2014, la Commission a souhaité une actualisation des données cliniques disponibles sur HEXVIX afin de réévaluer son SMR et son ASMR.

Cette étude avait été réalisée en réponse à une demande de la Commission lors du premier examen d'HEXVIX pour son inscription en 2007². Pour rappel, lors de cet examen, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR II à cette spécialité, SMR qui n'avait pas été modifié lors du renouvellement d'inscription en 2012.

¹ Compte-rendu de la réunion du 1^{er} octobre 2014. Commission de la transparence. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/05_cr_ct_01102014.pdf [accédé le 23/07/2015].

² Avis de la Commission de la transparence du 28 février 2007 pour HEXVIX.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

La cystoscopie de fluorescence en lumière bleue avec Hexvix est indiquée en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche pour contribuer au diagnostic et au traitement du cancer de la vessie chez les patients avec un cancer de la vessie connu ou fortement suspecté. »

04 POSOLOGIE

« La cystoscopie de fluorescence induite par Hexvix® doit être réalisée exclusivement par des professionnels de santé spécialement formés à cet examen. Faire vider la vessie avant instillation.

Adultes (y compris les patients âgés) :

Une solution de 50 ml d'Hexvix® à la concentration de 8 mmol/l est instillée dans la vessie à l'aide d'une sonde. Le patient doit attendre 60 minutes environ avant de vider sa vessie.

L'exploration en lumière bleue est mise en route dans les 60 minutes environ suivant l'évacuation de la vessie. La cystoscopie ne devrait pas être effectuée plus de 3 heures après l'instillation d'Hexvix® dans la vessie.

Même si le temps de rétention dans la vessie est significativement inférieur à 1 heure, il faut attendre au moins 1 heure après l'instillation de Hexvix® pour pratiquer l'examen. Le temps de rétention minimum en dessous duquel l'examen n'est pas informatif n'est pas défini.

Avant de débiter tout acte chirurgical, il est recommandé d'examiner et de cartographier toute la vessie en lumière blanche et en lumière bleue, pour une visualisation optimale. Des biopsies de toutes les lésions visualisées doivent normalement être pratiquées en lumière blanche et il est vérifié en lumière bleue que la résection est complète.

Seul le matériel de cystoscopie portant le marquage CE doit être utilisé ; il doit être muni des filtres nécessaires à la réalisation de la cystoscopie en lumière blanche conventionnelle et de la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue (longueur d'onde : 380 à 450 nm).

Les doses lumineuses délivrées au cours de la cystoscopie sont variables. Les doses habituelles (lumière blanche et lumière bleue) sont comprises entre 180 et 360 J à une intensité de 0,25 W/cm².

Enfants et adolescents :

Il n'existe pas de données sur le traitement des patients âgés de moins de 18 ans. »

Plusieurs classifications anatomopathologiques existent pour décrire le cancer de la vessie ainsi que sa prise en charge, notamment distinguée selon l'envahissement musculaire par la tumeur ou non. Ainsi, les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) comprennent les tumeurs de stades Tis (in situ), Ta et T1 de la classification TNM (2009), et les tumeurs de vessie avec infiltration musculaire correspondent aux tumeurs de stade T2 et plus.

Avec une incidence estimée à 11 965 en 2012, le cancer de la vessie se situe au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France (4,8 % des cancers incidents)³. Ces chiffres sont sous-estimés prenant en compte seulement les tumeurs infiltrant le muscle, qui correspondent à environ 25 % des diagnostics. Le cancer de la vessie est plus fréquent chez l'homme (environ 80 % des cas). L'âge moyen au diagnostic est de 74 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme.

Le traitement initial d'une TVNIM est une résection transurétrale de la vessie (RTUV) suivie d'une IPOP à la mitomycine (instillation post-opératoire) en traitement adjuvant, en respectant les contre-indications⁴. La RTUV est 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 unique, de bas grade ou LMP (low malignant potential) de grades 1 et 2 et diamètre < 3 cm et non récidivée ;
- risque intermédiaire : Ta de bas grade ou LMP, multifocale et/ou récidivante, et T1 de bas grade (grade 1 ou 2) ;
- risque élevé : Ta de haut grade (grade 3), T1 de haut grade ou T1 récidivante, carcinome in situ (CIS).

L'IPOP vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales, libérées lors de la résection.

En cas de tumeur de stade T1 de haut grade, en particulier volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines est souhaitable, si une conservation de la vessie est envisagée².

Malgré leur bon pronostic, 50 à 70 % des tumeurs non infiltrantes récidivent après un traitement de première intention, et pour 10 à 30 % des cas la récurrence infiltre le muscle. Le suivi de ces tumeurs est donc essentiel et doit permettre de détecter toute récurrence ou progression le plus précocement possible⁵.

Démarche diagnostique

Le cancer de la vessie est révélé dans près de 80 % des cas par une hématurie macroscopique, classiquement terminale et indolore. Les symptômes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse ou brûlure urinaire) sont plus rares (20 % des cas). Leur persistance, en l'absence d'infection urinaire concomitante ou de lithiase, doit faire évoquer le diagnostic.

D'après les recommandations de l'INCa de 2012, devant une suspicion de cancer de la vessie, sont systématiquement réalisés⁶ :

- Touchers pelviens,
- Echographie de l'appareil urinaire : exploration de la vessie et du haut appareil urinaire,

³ Binder-Foucard Florence, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Rapport et synthèse. 2012.

⁴ Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol, 2013, 23, S105-25.

⁵ Guide ALD 2010.

⁶ INCa. Recommandations en cancérologie urologique. 2012.

- Cytologie urinaire,
- Cystoscopie avec cartographie des lésions après contrôle de la stérilité des urines (ECBU),

Dans le cadre du bilan d'extension, une uro-tomodensitométrie est réalisée en présence d'une TVNIM, complétée d'autres TDM en cas d'envahissement du muscle vésical.

Cystoscopie avec fluorescence

La cystoscopie en lumière blanche est l'examen de référence habituellement réalisé afin de cartographier les lésions. La sensibilité de cette technique dans la détection des tumeurs n'étant pas parfaite, d'autres techniques complémentaires sont recherchées pour cartographier au mieux toutes les lésions, dans l'hypothèse qu'une meilleure identification et résection des zones tumorales diminuera le risque de récurrence.

Ainsi dans certaines situations, une cystoscopie avec fluorescence peut être proposée par l'urologue. Cette fluorescence est obtenue après instillation de l'hexyl aminolévulinate (HEXVIX) qui entraîne une accumulation intracellulaire de porphyrines au niveau des tumeurs de la paroi vésicale (composés fluorescents et photosensibles qui émettent une fluorescence rouge après excitation dans la lumière bleue).

Les recommandations ont évolué depuis la mise sur le marché d'HEXVIX. Selon les dernières recommandations françaises de 2013, « la fluorescence est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ) »⁴. Par ailleurs, les recommandations internationales élargissent ces indications à l'ensemble des patients ayant une RTUV et aux patients ayant une cytologie urinaire positive en l'absence de lésions détectées en lumière blanche⁷.

D'autres techniques d'imagerie sont actuellement en cours de développement telles que le Narrow Band Imaging (traitement endoscopique par photovaporisation des tumeurs urothéliales) et dont l'efficacité n'a pas encore été démontrée.

⁷ Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, et al. Clinical and Cost Effectiveness of Hexaminolevulinate-guided Blue-light Cystoscopy: Evidence Review and Updated Expert Recommendations. Eur Urol 2014;66:863-71.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	28 février 2007
	Inscription sécurité sociale et collectivités
Indication	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Détection du tissu vésical malin, comme par exemple le carcinome in situ, en cas de cancer de la vessie connu ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive. La cystoscopie de fluorescence en lumière bleue doit être effectuée en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche, dans le but de guider les biopsies. »
SMR	Le service médical rendu est important .
ASMR	La cystoscopie de fluorescence avec Hexvix 85mg, utilisée en complément de la cystoscopie en lumière blanche, apporte une Amélioration de Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la stratégie prise en charge diagnostique des tumeurs vésicales superficielles.
Etudes demandées	« La commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi d'un échantillon de patients pour lesquels une cystoscopie est réalisée. Cette étude aura pour objectifs de documenter en situation réelle : - Les modalités de diagnostic des tumeurs vésicales superficielles et en particulier la part des diagnostics utilisant une cystoscopie avec la spécialité HEXVIX, - Les caractéristiques des patients selon que la cystoscopie aura été effectuée avec ou sans utilisation d'HEXVIX (sexe, âge, résultat du diagnostic.) - Les traitements médicaux et/ou chirurgicaux mis en place suite au diagnostic (qu'il ait été posé avec ou sans l'utilisation de HEXVIX). La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission. »

Date de l'avis	29 février 2012
	Renouvellement de l'inscription
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'AMM.

07 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Aucune autre spécialité n'est indiquée dans le diagnostic du cancer de la vessie par cystoscopie.

07.2 Autres technologies de santé

La cystoscopie en lumière blanche est l'examen de référence habituellement réalisé afin de cartographier les lésions.

► Conclusion

La cystoscopie en lumière blanche seule est le comparateur pertinent de HEXVIX.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'AMSR d'HEXVIX à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni les données de l'étude de suivi PCB305E10 (ayant inclus les patients de l'étude PC B305/04 précédemment évaluée) complétée d'une revue de la littérature et d'une actualisation des données de tolérance.

Les résultats de l'étude post-inscription HOPE ainsi que les conclusions concernant l'examen des données précédemment évaluées par la Commission sont rappelés dans le présent avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité déjà évaluées par la Commission

8.1.1.1 Données et conclusions de l'avis du 28 février 2007 (inscription)

Lors de la demande d'inscription d'HEXVIX, la Commission a examiné les résultats de quatre études cliniques contrôlées et en ouvert fournies par le laboratoire, dans lesquelles les patients étaient inclus sur la base de lésions connues ou suspectes avec la cystoscopie en lumière blanche ou bien d'une cytologie urinaire positive. L'ensemble des patients avaient eu une cystoscopie en lumière blanche, suivie d'une cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX, puis des biopsies, chaque patient étant son propre témoin. Les performances diagnostiques de la cystoscopie en lumière blanche ont été comparées à celles de la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX.

- Dans une étude de phase II exploratoire (PCB201/00)⁸, la sensibilité de détection des tumeurs a été de 96 % avec la cystoscopie en fluorescence et de 73 % avec la cystoscopie en lumière blanche. La spécificité de chacune des techniques a été identique (43 %).
- Deux études de phase III de même méthode (PCB301/01 et PCB 302/01)⁹, ayant inclus au total 597 patients, ont comparé la détection, avec les deux techniques, de lésions additionnelles de type carcinomes in situ présents chez 84 patients dans la 1^{ère} étude et 58 dans la 2^{ème} étude. Le pourcentage de patients pour lesquels les lésions additionnelles (CIS) ont été observées uniquement par la cystoscopie en fluorescence allait de 16 à 20 %, versus 3 à 12 % de patients avec détection des CIS uniquement par la cystoscopie en lumière blanche. Les taux de détection des lésions non infiltrantes étaient compris entre 93 et 97 % avec la cystoscopie en fluorescence et entre 77 % et 79 % avec la cystoscopie en lumière blanche. Le pourcentage de faux-positifs allait de 13 à 39 % avec la cystoscopie en fluorescence et de 10 à 31 % avec la cystoscopie en lumière blanche.
- Une étude de phase III (PCB303/01)¹⁰ a évalué l'impact des résultats obtenus lors de la cystoscopie de fluorescence avec HEXVIX sur la prise en charge thérapeutique des patients.

Les conclusions de la Commission dans son avis du 28 février 2007 ont été les suivantes :

« La cystoscopie en fluorescence en lumière bleue a permis d'identifier un nombre significativement plus important de lésions de type carcinomes in situ et tumeurs papillaires que ne l'a fait la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche utilisée seule. La proportion de patients ayant eu des lésions de type CIS uniquement identifiées avec la cystoscopie de fluorescence avec Hexvix a été de 16 à 20%.

Les éléments mis en évidence par cystoscopie en lumière bleue ont permis à l'investigateur de traiter de manière plus adaptée 21% des patients ayant eu une tumeur confirmée à la biopsie. En revanche, le traitement a été moins complet chez 9.6% des patients ayant eu une tumeur

⁸ Jichlinski P, Guillou L, Karlsen S, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer - A multicenter study. J Urol 2003;170:226-9.

⁹ Schmidbauer J, Witjes F, Schneller M, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexamino- levulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171:135-8.

¹⁰ Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005;174:862-6.

confirmée à la biopsie. L'amélioration de la détection tumorale à l'origine de ces améliorations de prise en charge thérapeutique a principalement concerné les patients ayant des tumeurs pTa (20% des patients), des carcinomes in situ (14% des patients) et de tumeurs pT1 (11% des patients). »

La Commission a par ailleurs demandé la mise en place d'une étude post-inscription (cf. Rubrique « 08.3 Données d'utilisation »)

8.1.1.2 Données et conclusions de l'avis du 29 février 2012 (renouvellement d'inscription)

Lors de la demande de renouvellement d'inscription et parmi les données déposées par le laboratoire, la Commission a retenu une étude de phase III randomisée ainsi que trois études publiées ^{11,12,13}.

L'étude de phase III (PCB305/04) ¹⁴ randomisée et comparative a inclus 802 patients à risque augmenté de récurrence (avec antécédents de récurrence), dont 551 avaient des tumeurs de stade Ta ou T1. Chez ces derniers, le pourcentage de patients ayant eu une récurrence (dans les 9 mois suivant la RTUV) a été plus faible avec la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX (47 % de 271 patients) qu'avec la cystoscopie en lumière blanche (56 % de 280 patients).

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

« La cystoscopie de fluorescence après administration de HEXVIX a permis de détecter plus de tumeurs Ta ou T1 que la cystoscopie conventionnelle. Sur un suivi de 9 mois, le nombre de récurrence locale précoce a été moins important chez les patients qui ont été examinés selon la stratégie utilisant la cystoscopie de fluorescence associée à la cystoscopie conventionnelle que chez les patients examinés par la cystoscopie conventionnelle uniquement. Les autres études sélectionnées ^{11,12,13} confirment une plus grande capacité de détection des tumeurs papillaires et des tumeurs planes de la vessie ainsi qu'une réduction des récurrences locales avec l'utilisation d'une cystoscopie de fluorescence par rapport à une cystoscopie conventionnelle. »

¹¹ Geavlete B et al. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BJU Int. 2011 Jun 28

¹² Hermann GG et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. BJU Int. 2011 Mar 17.

¹³ Geavlete B et al. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. Urology. 2010 Sep;76(3):664-9.

¹⁴ Stenzl A et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2010 Nov;184(5):1907-13.

8.1.2 Analyse des nouvelles données d'efficacité

8.1.2.1 Etude de suivi PCB305/E10 ¹⁵

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, comparative et en ouvert qui a inclus les patients ayant été inclus et traités dans l'étude PCB305/04 (voir rubrique 8.1.1.2), avec des tumeurs de stade Ta ou T1.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de récurrence à long terme, leur nombre, leur type, le traitement administré ainsi que la mortalité, chez les patients atteints de tumeur épithéliale de la vessie au stade Ta ou T1 et ayant eu initialement, soit une cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX, soit une cystoscopie en lumière blanche.

Les données des patients de l'étude PCB305/04, réalisée entre janvier 2005 et septembre 2007 ont été recueillies de façon rétrospective entre mai et décembre 2010.

Les critères de jugement, non hiérarchisés et en l'absence de critère de jugement principal, étaient :

- le nombre et délai de survenue de récurrences,
- le type et le grade histologique tumoral à la récurrence,
- la survie sans récurrence,
- le nombre et le type de traitements additionnels.

Résultats

Au total, 551 patients inclus dans l'étude PCB305/04 étaient éligibles pour cette étude (population ITT) ; les données de 375/551 patients (population per protocole) ont été utilisées pour les analyses de récurrence ; les patients exclus de l'analyse l'ont été pour les raisons suivantes : 13 % d'arrêt prématuré de l'étude initiale PCB305/04, 7 % de patients perdus de vue et 6 % de patients avec données manquantes.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques démographiques. L'âge moyen des patients de l'étude était de 68,8 ans ($\pm 10,8$) et 78,9 % étaient de sexe masculin.

La durée médiane de suivi a été de 53 mois dans le groupe ayant eu la cystoscopie en fluorescence et de 55 mois dans l'autre groupe.

Critères de jugement

Parmi les critères de jugement (non hiérarchisés) :

- le pourcentage de patients avec survenue d'une première récurrence a été de 58 % dans le groupe avec cystoscopie en fluorescence et de 64 % dans le groupe avec cystoscopie en lumière blanche sur une médiane de suivi de 53 et 55 mois (Tableau 1). Lors de la première récurrence, la majorité des patients avaient une tumeur de stade Ta (41 %), sans différence entre les deux groupes.
- la médiane de survenue des récurrences a été plus élevée dans le groupe avec cystoscopie en fluorescence (16,4 mois versus 9,4 mois).
- aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes en ce qui concerne uniquement le nombre de décès (Tableau 1).
- le recours aux traitements additionnels n'a pas été différent entre les deux groupes.

L'analyse en population per protocole (375 patients après exclusion des perdus de vue et des récurrences non confirmées histologiquement) confirment ces résultats. Des résultats très similaires ont été retrouvés en considérant à la fois les récurrences et les décès.

¹⁵ Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol 2012;188:58-62.

Tableau 1. Critères de jugement de l'étude PC B305/E10 sur la population en ITT.

	Cystoscopie avec HEXVIX	Cystoscopie en lumière blanche	p
Population ITT	N=271	N=280	
Nombre de patients avec survenue d'une première récidive, n (%)	158 (58,3)	178 (63,6)	-
Médiane de survenue de récidive (mois), n [IC 95%]	16,4 [11,8;25,0]	9,4 [7,0;13,3]	p=0,04*
Nombre de décès toutes causes, n (%)	39 (14,4)	44 (15,7)	
Médiane de survie (mois), n [IC 95%]	28,9 [1,1;68,0]	34,3 [3,3;68,2]	p=0,72**

* Test de Wilcoxon

** Test de Fischer

8.1.2.2 Revue de la littérature

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier des données complémentaires d'efficacité, publiées depuis la dernière évaluation de la Commission.

Parmi les études traitant de la cystoscopie en fluorescence, seules celles qui fournissaient des résultats pertinents sur l'utilisation d'HEXVIX ont été retenues. Les méta-analyses incluant notamment l'utilisation du médicament ayant précédé HEXVIX, à savoir le 5-ALA, n'ont pas été retenues.

Une méta-analyse récente réalisée par Burger *et al.*¹⁶ a évalué les effets de la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX sur la détection et la récurrence des TVNIM, à partir de 10 études publiées jusqu'en 2011. Ces 10 études ont fourni les données de 9 essais cliniques prospectifs, comparatifs (comparaison intra-individuelle ou inter-groupe) ayant inclus 1345 patients avec une TVNIM diagnostiquée par cystoscopie ou cytologie urinaire positive ou documentée dans les antécédents du patient. Les lésions de stade Ta, les plus fréquentes, ont été détectées par les deux techniques dans 80 % des cas, par la cystoscopie en fluorescence seule dans 15 % des cas et par la cystoscopie conventionnelle seule dans 5 % des cas. Une répartition similaire a été retrouvée pour les tumeurs de stade T1 ; elle était en revanche plus contrastée pour les carcinomes in situ (CIS) avec 54 % de CIS détectés par les deux techniques, 41 % de CIS détectés uniquement par la fluorescence et 5 % détectés uniquement en lumière blanche. Le taux de récurrence à 12 mois, évalués dans trois des 10 études, a été de 34,5 % après utilisation de la cystoscopie en fluorescence et de 45,4 % après cystoscopie en lumière blanche (RR=0,76 ; IC 95 % [0,63;0,92]).

Six études cliniques complémentaires ont été identifiées entre 2011 et 2014, dont trois étaient randomisées.

L'étude de Lapini *et al.*¹⁷ a évalué les performances diagnostiques des deux techniques par comparaison intra-individuelle, sur 96 patients avec antécédent de tumeur de la vessie ou suspicion de lésion vésicale. La sensibilité a été de 99,1 % avec la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX versus 76,8 % avec la cystoscopie en lumière blanche ; la spécificité a été de 30,2 % versus 36,5 % respectivement. Enfin, le taux de faux-positifs a été de 30,2 % versus 49,1 %.

En termes de faux-positifs, l'étude de Sakel *et al.*¹⁸ a montré un taux de 22 %, identique entre les deux techniques, sur un échantillon de 30 patients.

¹⁶ Burger M, Grossman HB, Droller M et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-54.

¹⁷ Lapini A, Minervini A, Masala A, et al. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix®) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surg Endosc* 2012;26:3634-4.

¹⁸ Sakel AA, Mazdar A, N'guibou F. Rôle de la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue induite par Hexvix® dans la prise en charge des tumeurs urothéliales vésicales. *Can Urol Assoc J* 2014;8:216-20.

Une étude contradictoire, l'étude de Neuzillet *et al.*¹⁹, n'a pas démontré de différence en termes de détection entre les deux techniques chez 151 patients (randomisés en deux groupes) avec un diagnostic de TVNIM primitive (sans antécédent de TVNIM) et une cytologie urinaire positive et de haut grade.

Trois études randomisées ont évalué les taux de récurrence.

L'étude de Karaolides *et al.*²⁰ a notamment mis en évidence un taux de récurrence de 17 % après cystoscopie de fluorescence avec HEXVIX (suivi médian de 17,5 mois) et de 40 % après cystoscopie en lumière blanche (suivi médian de 14 mois) chez 102 patients sans antécédent de tumeur vésicale dont la majorité avait des tumeurs de bas grade (60 %).

L'étude de Drăgoescu *et al.*²¹ a inclus 44 patients et a retrouvé un taux de récurrence à 12 mois de 18 % après cystoscopie avec fluorescence versus 45 % après cystoscopie conventionnelle. Il s'agit de résultats per protocole, et compte tenu du nombre important de perdus de vue, les résultats peuvent être surestimés. La majorité des patients avaient des tumeurs de stade T1 et 50 % étaient de grade G2.

Enfin, l'étude d'O'Brien *et al.*²² a inclus 185 patients ayant une TVNIM et a montré des taux de récurrences similaires entre les deux groupes : 19 % après cystoscopie en fluorescence et 22 % après cystoscopie conventionnelle. La moitié des patients avaient une tumeur de haut grade.

08.2 Données d'utilisation : étude post-inscription HOPE

Dans son avis du 28 février 2007 concernant l'inscription d'HEXVIX, la Commission a demandé « la mise en place d'une étude de suivi d'un échantillon de patients pour lesquels une cystoscopie est réalisée. Cette étude aura pour objectifs de documenter en situation réelle :

- les modalités de diagnostic des tumeurs vésicales superficielles et en particulier la part des diagnostics utilisant une cystoscopie avec HEXVIX,
- les caractéristiques des patients selon que la cystoscopie aura été utilisée avec ou sans HEXVIX,
- les traitements médicaux et/ou chirurgicaux suite au diagnostic (posé avec ou sans l'utilisation d'HEXVIX). »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription HOPE qui ont été préalablement examinés en séance le 1^{er} octobre 2014.

L'étude HOPE est une étude de cohorte non interventionnelle, prospective, multicentrique dont l'objectif principal était de définir la proportion de diagnostics de cancers superficiels faits au cours d'une cystoscopie réalisée avec la spécialité HEXVIX.

¹⁹ Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol.* 2014;32:1135-40.

²⁰ Karaolides T, Skolarikos A, Bourdumis A, et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology* 2012; 80:354-60.

²¹ Drăgoescu O, Tomescu P, Pănuș A, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52:23-7.

²² O'Brien T, Ray E, Chatterton K, et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013;112:1096-104

8.2.1 Méthodes

Les patients inclus devaient être candidats à une cystoscopie avec résection de tumeur transurétrale de la vessie (RTUV), programmée dans un centre équipé d'un cystoscope avec fluorescence et pratiquant cette technique depuis au moins trois mois. Les patients étaient inclus le jour de la cystoscopie avec RTUV pour un suivi non interventionnel de 12 mois. Le choix de la fluorescence était laissé au libre arbitre de l'investigateur.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant eu une cystoscopie avec HEXVIX à la date d'inclusion (permettant d'estimer le choix fait par le praticien pour la technique avec ou sans HEXVIX).

Les critères de jugement secondaires étaient, selon l'utilisation ou non d'HEXVIX :

- la description des caractéristiques des patients à l'inclusion : pourcentage de TVNIM (tumeur de la vessie non infiltrant le muscle), de carcinome in situ (CIS), de primo-diagnostic et de récurrence, ainsi que la moyenne de l'indice ECOG²³ notamment,
- les caractéristiques du parcours de soin,
- le suivi des patients : nombre de consultations urologiques et traitements médicaux et/ou chirurgicaux sur la période de suivi.

8.2.2 Résultats

Au total, 561 patients (population en intention de traiter - ITT) ont été inclus dans 30 centres. Quatre centres ont été exclus par la suite, aboutissant à une population en ITT modifiée de 506 patients.

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une cystoscopie avec HEXVIX, qui était le critère de jugement principal, a été de 51,2 % (n=287) en population ITT.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, la population ITT, avec une moyenne d'âge de 69,8 ans ($\pm 11,9$), était constituée en majorité d'hommes (81,6 %). Aucune différence pour l'ensemble des caractéristiques des patients n'a été retrouvée entre le groupe de patients ayant eu une cystoscopie avec HEXVIX et le groupe de patients ayant eu une cystoscopie en lumière blanche pour les caractéristiques générales (hormis l'activité professionnelle avec notamment 67,2 % de retraités dans le groupe avec HEXVIX contre 74,7 % dans le groupe sans, et 7 % de cadre/profession intellectuelle supérieure contre 3 %). En termes d'état de santé global, des scores ECOG faibles (0 et 1) étaient plus fréquemment retrouvés ayant eu la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX (92,9 % contre 83,6 % avec $p < 0,01$), marquant une absence ou une moindre restriction des activités quotidiennes¹ des patients par rapport au groupe sans HEXVIX.

Critères de choix de la procédure avec HEXVIX et antécédents

En termes d'histoire de la maladie, l'utilisation d'HEXVIX était plus fréquente chez les patients pour lesquels une récurrence tumorale était suspectée (64,8 % contre 40,1 % pour la cystoscopie en lumière blanche) ($p < 0,001$).

Chez les patients avec suspicion de récurrence, l'utilisation d'HEXVIX était plus fréquente pour des antécédents de tumeur au stade Ta (73,2 %) qu'au stade T1 (26,1 %), et comparativement à la cystoscopie en lumière blanche seule (54,2 % et 43,4 % respectivement) ($p = 0,02$). Il s'agissait également plus fréquemment d'une tumeur de grade 2 (40,5 %), mais sans différence significative avec la cystoscopie en lumière blanche ($p = 0,05$).

Les antécédents de CIS étaient de l'ordre de 17 % dans les deux groupes.

²³ Le statut de performance ECOG sert à évaluer la façon dont la maladie d'un patient progresse en évaluant les capacités du patient dans sa vie quotidienne. Cet indice comporte six grades allant de 0 à 5 ; la dépendance et l'atteinte augmentant avec le chiffre (0 : Entièrement actif, capable d'exploiter la totalité des performances sans restriction / 4 : Complètement inactif. Totalement confiné au lit ou au fauteuil. Non autonome / 5 : Décédé)

Résultats de l'examen cystoscopique

Lors de l'examen cystoscopique effectué à l'inclusion, l'utilisation d'HEXVIX a été plus fréquente que la cystoscopie en lumière blanche :

- pour un nombre de localisations tumorales plus élevé par patient : 67,5 % avec au moins 2 localisations, contre 52,4 %, $p<0,001$),
- pour des lésions d'un diamètre inférieur à 3 cm (80,5 % contre 66,5 %, $p<0,01$),
- pour des tumeurs au stade Ta (62,4 % contre 52,2 %) ou de grade 1 ou 2 (35,3 % et 36,8 %) ($p<0,001$).

La classification des lésions a été la suivante (population ITT modifiée) : 408 patients ont eu une TVNIM (T1/Ta et CIS) (80,6 %), 31 un cancer de la vessie infiltrant (6,1 %) et pour 67 patients, la cystoscopie n'a pas confirmé le diagnostic de cancer de la vessie (13,2 %). La fréquence de CIS était comparable dans les deux groupes (15,8 %).

Au total, les patients avec tumeurs récidivantes ont été plus fréquents dans le groupe de patients ayant eu cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX que dans le groupe (récidive 36,6 % avant 1 an et 23,3 % après 1 an, contre 19,6 % et 16,1 %) que dans le groupe de patients ayant eu la cystoscopie conventionnelle, composé d'une majorité de patients avec tumeur primitive (64,3 %) ($p<0,001$).

Caractéristiques du parcours de soins

La RTUV se déroulait au cours d'une hospitalisation. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours dans le groupe HEXVIX allant de 1 à 19 jours, contre 5 jours dans le groupe sans HEXVIX allant de 1 à 54 jours.

Les examens complémentaires suivants ont été moins fréquents dans le groupe HEXVIX que dans le groupe sans HEXVIX : l'échographie (23,5 % contre 47,1 %) et le scanner (16,6 % contre 30,8 %, $p<0,01$). La cystofibroscopie a été réalisée chez 54,1 % des patients sans différence entre les deux groupes (58,3 % dans le groupe HEXVIX et 49,8 % dans le groupe sans HEXVIX, $p=0,07$).

Dans la population en ITT modifiée, 408 patients ont eu une TVNIM, dont 192 ont eu une cystoscopie en fluorescence (47,5 %). La durée médiane de suivi a été supérieure après cystoscopie en fluorescence (276 jours contre 184 après cystoscopie en lumière blanche ; $p=0,0013$). Parmi ces 408 patients, 88,5 % des patients ont eu au moins une visite urologique et le nombre moyen de visites de suivi urologiques (2,1 (+/-0,9)) a été similaire dans les deux groupes, ainsi que le nombre d'instillations endovésicales (7,5 (+/-2,0)). Après utilisation d'HEXVIX les patients ont eu plus fréquemment des traitements médicaux associés que les patients ayant eu la cystoscopie en lumière blanche (53,2 % contre 41,2 %, $p=0,02$).

La comparaison des probabilités de récurrence, effectuée à titre exploratoire sur une population restreinte ($n=223$) montre que 35,5 % des patients ayant eu une cystoscopie conventionnelle ont eu une récurrence sur la période d'étude de 12 mois versus 18 % des patients ayant eu une cystoscopie avec HEXVIX.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude post-inscription HOPE

Dans l'étude post-inscription HOPE, un seul événement intercurrent a été rapporté : un cas d'altération de l'état général du patient non liée à HEXVIX, ayant entraîné l'hospitalisation du patient. Vingt décès ont été rapportés en cours d'étude, dont 17 étaient associés à une progression de la maladie. Les trois autres décès avaient les causes suivantes : cancer de prostate, cause cardiaque et brûlure grave par accident domestique. Aucun décès n'a été imputé à l'utilisation d'HEXVIX.

8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques depuis la commercialisation, selon leur fréquence, sont les suivants :

- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : céphalées, nausées, vomissements, constipation, diarrhées, spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie, fièvre, douleur après intervention ;
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : cystite, sepsis, infection urinaire, hyperleucocytose, anémie, goutte, insomnie, bilirubinémie augmentée, enzymes hépatiques augmentées, éruption cutanée, dorsalgie, douleurs urétrales, pollakiurie, impériosité mictionnelle, troubles du tractus urinaire, balanite, fièvre post-opératoire ;
- Indéterminé : choc anaphylactoïde.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 17 septembre 2011 au 16 septembre 2014). Depuis la mise sur le marché en 2004 seulement quatre cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés après l'utilisation unique d'HEXVIX pour lesquels une relation causale ne peut être exclue. Aucune issue fatale n'a été rapportée. Ce risque ne fait toutefois pas l'objet d'un suivi particulier en dehors de la pharmacovigilance de routine. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

08.4 Résumé & discussion

La réévaluation du SMR et de l'ASMR d'HEXVIX repose sur les données de l'étude de suivi PCB305/E10, de l'étude post-inscription HOPE, ainsi que de données complémentaires issues d'une revue de la littérature.

L'étude de suivi PCB305/E10 est une étude observationnelle, rétrospective, comparative et en ouvert qui a inclus les patients ayant terminé l'étude PCB305/04. L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de récurrence à long terme chez les patients atteints de tumeur épithéliale de la vessie au stade Ta ou T1, ayant soit la cystoscopie en lumière blanche, soit la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX.

Au total, 551 patients inclus dans l'étude PCB305/04 étaient éligibles pour cette étude (population ITT). Le pourcentage de patients avec récurrence a été de 58 % dans le groupe avec cystoscopie en fluorescence et de 64 % dans le groupe avec cystoscopie en lumière blanche sur une médiane de suivi de 53 et 55 mois, soit un différentiel de 8 %. La médiane de survenue des récurrences a été plus élevée dans le groupe avec cystoscopie en fluorescence (16,4 mois versus 9,4 mois, $p=0,04$). Des résultats très similaires ont été retrouvés en considérant à la fois les récurrences et les décès. Cependant, aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes en ce qui concerne uniquement le nombre de décès. Le recours aux traitements additionnels n'a pas été différent entre les deux groupes.

Il est à noter qu'aucun de ces critères n'étaient hiérarchisés (aucun critère de jugement principal n'a été défini) et que de nombreux résultats sont de nature descriptive, ne permettant pas la comparaison statistique avec la cystoscopie en lumière blanche.

L'étude HOPE est une étude de cohorte non interventionnelle, prospective et multicentrique qui a inclus 561 patients candidats à une cystoscopie avec RTUV, parmi lesquels 51 % ont eu une cystoscopie avec HEXVIX (critère de jugement principal). Par rapport à l'utilisation de la cystoscopie en lumière blanche seule, le recours à la fluorescence avec HEXVIX a été plus fréquent chez les patients avec suspicion de récurrence et avec une tumeur vésicale de stade Ta et de grade G2 lors de la dernière RTUV. Les indications de la fluorescence, conformément aux recommandations actualisées de 2013, semblent être partiellement respectées : les récurrences tumorales, mais majoritairement de grade Ta et non T1, étaient plus fréquentes chez les patients ayant eu recours à HEXVIX, les lésions étaient de faible diamètre.

Cette étude n'a permis de répondre que partiellement à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 28 février 2007, compte tenu de ses limites méthodologiques. La limite majeure de cette étude réside dans le choix du critère de jugement principal qui est peu pertinent, et ce en dépit des recommandations de la Commission à l'occasion de nombreux échanges avec le laboratoire. Un critère tel que la fréquence des traitements médicaux/chirurgicaux ou la fréquence des CIS diagnostiqués eut été préférable. De fait, la supériorité de la cystoscopie avec HEXVIX sur la cystoscopie sans ce médicament, en termes de TVNIM et de carcinomes in situ diagnostiqués, n'a pas été montrée car ce n'était pas l'objectif de cette étude. Les comparaisons en termes de récurrence et de survie sont d'autant plus difficiles à interpréter qu'elles font l'objet d'analyses exploratoires seulement, sur des populations restreintes et hétérogènes.

Enfin en l'absence de tirage au sort des centres recrutés et de description des caractéristiques des sujets ayant refusé de participer à l'étude, la représentativité de la population incluse doit être mise en doute. Il est possible que la connaissance de l'existence de l'étude par l'investigateur expose à un biais de sélection des patients.

Les données complémentaires apportées par la méta-analyse de Burger *et al.*, réalisée sur 1 345 patients, suggèrent une meilleure détection des lésions vésicales avec la cystoscopie en fluorescence, en particulier de type carcinome in situ, par rapport à la cystoscopie en lumière blanche. Entre 10 et 15 % des lésions de stade Ta ou T1 et 41 % de CIS ont été identifiés seulement par la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX. Dans cette méta-analyse, le taux de récurrence à 12 mois évalué dans trois études a été de 34,5 % après utilisation de la cystoscopie en fluorescence et de 45,4 % après cystoscopie en lumière blanche. Un différentiel similaire entre les taux de récurrences étudiés entre les deux techniques, a été retrouvé dans l'étude PC B305/04 et son étude de suivi précédemment décrite. Des taux de récurrence à 12 mois plus variables sont retrouvés dans de récentes études toutefois hétérogènes, réalisées sur un faible nombre de patients de profils différents.

En termes d'événements indésirables, le profil de tolérance d'HEXVIX n'est pas modifié.

Remarques

D'un point de vue des paramètres diagnostiques, ces données suggèrent une meilleure sensibilité de la cystoscopie en fluorescence avec HEXVIX par rapport à la cystoscopie en lumière blanche, avec un différentiel de l'ordre de 20 % entre les deux techniques. En termes de spécificité, c'est-à-dire de capacité du test à être négatif en l'absence de lésion, les résultats ne diffèrent pas de la cystoscopie en lumière blanche, et le taux de faux positifs pouvait s'élever jusqu'à 40 %.

En termes de survenue de récurrence tumorale après utilisation d'HEXVIX, le gain paraît faible dans les nouvelles études présentées : il serait de l'ordre de 8 % dans l'étude de suivi et de 10 % dans la méta-analyse. Aucune étude n'a démontré une amélioration de la survie globale suite à une meilleure détection des lésions avec HEXVIX.

Toutefois, l'interprétation de ces résultats cliniques est limitée par l'hétérogénéité des patients dans chacun des groupes, voire entre les groupes (en ce qui concerne les données complémentaires issues de la revue bibliographique), en termes de traitements additionnels, notamment l'instillation intra-vésicale de mitomycine ou de BCG. Ces traitements adjuvants permettent en effet de réduire le nombre de récurrences. Dans les études cliniques, le recours à ces instillations pouvait différer selon le type de lésion entre les groupes.

Enfin, la transposabilité des résultats de l'étude de suivi à la pratique n'est pas assurée, les patients étudiés n'étant pas seulement des patients estimés à haut risque de progression ou récurrence²⁴. Or pour les risques faibles, le risque de récurrence est de 15 % et celui de progression, nul. La Commission regrette l'absence de stratification fiable des résultats sur le profil de risque des patients, qui aurait permis d'évaluer l'efficacité d'HEXVIX chez les patients à haut risque.

En effet, selon les recommandations de l'AFU de 2013, la fluorescence est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ).

²⁴ Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol, 2013 ; 23 : S105-25.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

D'après les recommandations de l'INCa de 2012, devant une suspicion de cancer de la vessie, la cystoscopie avec cartographie des lésions fait partie des examens systématiquement réalisés²⁵.

La cystoscopie en lumière blanche est l'examen de référence habituellement réalisé afin de cartographier les lésions. La sensibilité de cette technique dans la détection des tumeurs n'étant pas parfaite, d'autres techniques complémentaires sont recherchées pour cartographier au mieux toutes les lésions, dans l'hypothèse qu'une meilleure identification et résection des zones tumorales diminuera le risque de récurrence.

Ainsi dans des situations restreintes, une cystoscopie avec fluorescence peut être proposée par l'urologue bénéficiant de cet équipement. Cette fluorescence est obtenue après instillation de l'hexyl aminolévulinate (HEXVIX) qui entraîne une accumulation intracellulaire de porphyrines au niveau des tumeurs de la paroi vésicale (composés fluorescents et photosensibles qui émettent une fluorescence rouge après excitation dans la lumière bleue). Selon les dernières recommandations françaises de 2013, la fluorescence est recommandée en cas de suspicion de lésions à haut risque telles que cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ²⁴.

Il est rappelé que dans le cadre d'un traitement conservateur pour les tumeurs superficielles de la vessie (stade Ta et T1 et carcinome in situ), la résection endoscopique complète est suivie, en l'absence de contre-indication, d'une Instillation Post-Opératoire Précoce (IPOP), soit de mitomycine C, soit de BCG selon le degré de risque de la lésion. L'IPOP vise également à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales, libérées lors de la résection²⁶. Une série d'instillations de mitomycine ou de BCG est ensuite recommandée pour les tumeurs vésicales à risque intermédiaire et haut risque.

²⁵ INCa. Recommandations en cancérologie urologique. 2012.

²⁶ Avis de renouvellement d'inscription du 15 février 2006 par la Commission pour AMETYCINE.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la vessie engage le pronostic vital et se situe au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France (4,8 % des cancers incidents). Il atteint principalement le sujet de plus de 60 ans et 70 à 75% des cancers sont diagnostiqués à un stade où seule la muqueuse (stade Ta, CIS) ou la sous muqueuse (stade pT1) est atteinte. Malgré leur bon pronostic, 50 à 70 % des tumeurs non infiltrantes récidivent après un traitement de première intention, et pour 10 à 30 % des cas la récurrence infiltre le muscle. La progression de la maladie peut conduire à une cystectomie altérant la qualité de vie des patients.
- ▶ Cette spécialité est un produit à visée diagnostique utilisé dans le cadre de la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Cette spécialité est un produit nécessitant l'utilisation d'un cystoscope équipé de lumière blanche et bleue. Selon les dernières recommandations françaises de 2013, la fluorescence est indiquée dans des situations restreintes, en cas de suspicion de lésions à haut risque telles que cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques à ce produit, notamment la cystoscopie à lumière blanche (méthode de référence) qui ne nécessite pas de recours à un médicament.

Intérêt de santé publique :

De par sa fréquence et sa gravité, le poids du cancer de la vessie sur la santé publique, affection clinique grave, est important. Toutefois, selon les recommandations, le poids des lésions suspectes à haut risque de récurrence nécessitant le recours à HEXVIX est faible sur la santé publique²⁴.

L'amélioration du dépistage du cancer de la vessie s'inscrit dans une priorité de santé publique qu'est l'amélioration de la prise en charge des cancers qui constitue un besoin de santé publique s'inscrivant cadre de priorités établies (3^{ème} Plan National de Lutte contre le Cancer 2014-2019, Loi de Santé Publique 2004).

La spécialité HEXVIX, permettant la réalisation d'une cystoscopie de fluorescence en lumière bleue en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche, devait améliorer la détection de tissu vésical malin. Il était donc attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de performance diagnostique. Toutefois, au vu des données disponibles, notamment de la faible diminution du risque de récurrence tumorale par rapport à la cystoscopie conventionnelle en lien avec une meilleure détection des lésions tumorales, et de la variabilité du délai de survenue de récurrences dans les études, et en l'absence de démonstration de l'augmentation de la survie, l'impact sur la morbi-mortalité peut être considéré comme très faible. Il est à noter que l'étude HOPE était peu informative sur ces points.

Sous réserve de la disponibilité de l'équipement nécessaire répartie de façon équitable sur le territoire, la spécialité HEXVIX semble n'apporter qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence et du fait du nombre limité de patients concernés en France, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité HEXVIX dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEXVIX est important dans la détection du tissu vésical malin, en cas d'antécédent ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la faible diminution du risque de récurrence tumorale par rapport à la cystoscopie en lumière blanche, de l'absence de démonstration de l'augmentation de la survie, et face aux limites méthodologiques ne permettant pas d'identifier clairement les bénéfices d'HEXVIX dans l'indication recommandée (lésions à haut risque), la Commission considère qu'HEXVIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection du tissu vésical malin, en cas d'antécédent ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive.

010.3 Population cible

La population cible d'HEXVIX correspond aux patients suspectés d'avoir des TVNIM à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou carcinome in situ).

Selon les données de l'Institut de veille sanitaire²⁷, le nombre de nouveaux patients atteints de cancer de la vessie infiltrant le muscle est estimé à 11 965 par an. Ce chiffre correspondant à 20 à 30 % des diagnostics, le nombre de patients atteints de TVNIM serait de 40 000 nouveaux patients par an. Peu de données épidémiologiques existent sur le nombre de patients avec suspicion de TVNIM à haut risque.

Selon les données PMSI-MCO, 58 701 résections de tumeurs de la vessie en 2013 ont été pratiquées chez 49 645 patients.

Toutefois, le nombre d'actes de cystoscopies en lumière bleue est strictement dépendant de la disponibilité de cystoscopes équipés de lumière blanche et bleue. En 2014, environ 200 centres sont équipés et 4 276 résections sur 19 824 y ont été réalisées avec HEXVIX.

En conclusion, le nombre de cystoscopies effectuées en lumière bleue serait de l'ordre de 5 000 par an.

010.4 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁷ Binder-Foucard Florence, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Rapport et synthèse. 2012.