

Point d'Information

Tensions d'approvisionnement en spécialités pour instillations intra-vésicales à base de BCG (Immucyst®, BCG-Medac® et OncoTICE®) : recommandations temporaires pour assurer la continuité des soins

La spécialité pharmaceutique Immucyst 81mg®, poudre pour suspension intra-vésicale est en rupture de stock depuis mai 2012 à la suite de problèmes industriels.

Les autres spécialités disponibles pour une immunothérapie par BCG en instillation intravésicale, BCG-Medac® et OncoTICE® (cette dernière faisant l'objet d'une autorisation d'importation depuis octobre 2012 afin de pallier l'indisponibilité d'Immucyst®), rencontrent elles aussi des difficultés temporaires d'approvisionnement.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Association Française d'Urologie (AFU) travaillent en concertation pour permettre la continuité des soins des patients atteints de cancer de la vessie, dans les meilleures conditions. En attendant la remise à disposition de BCG intravésical en quantités suffisantes, des recommandations temporaires sont formulées par l'ANSM et l'AFU à destination des urologues et des oncologues, adaptées à la situation actuelle (BCG disponible en quantités limitées) et aussi dans l'éventualité d'une rupture de stock complète.

Le carcinome vésical occupe en France la 5^{ème} place en termes d'incidence avec près de 12 000 nouveaux cas en 2012, et la 7^{ème} place pour les décès tous cancers confondus. La prévention du cancer de la vessie repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

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

En utilisant les 6 principaux paramètres clinicopathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récurrence tumorale, présence de carcinome *in situ* (CIS) concomitant et nombre de tumeurs ou multifocalité), il est possible d'estimer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM à l'aide du score de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment).

Les recommandations de l'Association Française d'Urologie relatives à la prise en charge des TVNIM, après résection endoscopique trans-urétrale complète de la tumeur de la vessie (RTUV), ont été mises à jour en 2013. Le **Tableau 1** présente une synthèse de ces recommandations.

Tableau 1. Prise en charge des TVNIM en absence de pénurie de BCG.

Risque faible (EORTC < 7)	- Une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de mitomycine c (MMC) est une option thérapeutique (tumeur unifocale et de petite taille notamment), en l'absence de contre-indication. - Surveillance simple
Risque intermédiaire (7 < EORTC < 13)	- Une IPOP de MMC est possible en l'absence de contre-indication - Instillations hebdomadaires de MMC sur 6 à 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines) suivies ou non d'instillations mensuelles - Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la MMC..
Risque élevé (EORTC > 14)	- Une 2^{nde} RTUV systématique est recommandée dans un délai de 4 à 6 semaines. Toute immunothérapie par le BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS. - Instillations endovésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. - En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix. - Après cette nouvelle RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic et chez des patients jeunes.

Dans ce contexte de tensions d'approvisionnement en BCG pour instillations intravésicales, le Groupe Vessie du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie¹ (CCAFU) propose **une modification temporaire des recommandations de prise en charge des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas la musculature (TVNIM) de risque intermédiaire et de haut risque**, en distinguant deux contextes de pénurie différents.

La prise en charge des patients avec une tumeur de risque faible n'est pas modifiée.

1. **Situation actuelle : BCG temporairement disponible en quantité très limitée (contingentement) :**

→ **TVNIM de risque intermédiaire :**

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C demeurent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine² ou éventuellement de doxorubicine.

Ne pas utiliser de BCG

→ **TVNIM de risque élevé :**

Les TVNIM de risque élevé répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV.

Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la première RTUV constituant un préalable à tout traitement endovésical par immunothérapie.

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

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

- bien **vérifier l'absence de résidu tumoral et de progression** en pratiquant une 2nde RTUV
- **le cas échéant limiter le traitement d'induction à 6 instillations**
- **ne pas réaliser de traitement d'entretien**
- **à discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à l'aide du Tableau 2**

Tableau 2. Prise en charge des TVNIM : BCG intravésical disponible en quantités très limitées.

Risque faible (EORTC < 7)	IPOP suite à la 1 ^{ère} RTUV puis surveillance Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé (+/- IPOP)
Risque intermédiaire (7 < EORTC < 13)	RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² , ou doxorubicine) Ne pas utiliser de BCG
Risque élevé (EORTC > 14)	RTUV puis 2 nd e RTUV Si pas de tissu tumoral retrouvé : traitement par BCG (limité à 6 instillations en induction, pas de traitement d'entretien) Si tissu tumoral retrouvé : proposer la cystectomie totale d'emblée. En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (pour toute lésion dont le score pronostic est ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.

2. **Situation potentielle de rupture de stock de BCG:**

Dans l'hypothèse où les unités actuellement disponibles en quantité très limitée de BCG pour instillations intravésicales seraient épuisées, une rupture de stock serait alors effective sur le marché français. Dans ce contexte, l'ANSM et le CCAFU préconisent temporairement les recommandations suivantes :

¹ Pr C Pfister (CHU de Rouen) : Responsable du groupe vessie du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU). Pr M Soulié (CHU de Toulouse) : Responsable du CCAFU. Pr JL Descotes (CHU de Grenoble) : Président de l'AFU.

² La **spécialité Epirubicine Teva Classics 2 mg/ml®** est indiquée notamment dans prophylaxie intravésicale de la récurrence de carcinome superficiel de la vessie après résection transurétrale et dans le traitement du CIS.

→ TVNIM de risque intermédiaire :

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C demeurent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine² ou éventuellement de doxorubicine.

→ TVNIM de risque élevé :

Les TVNIM de risque élevé répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV.

Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la première RTUV constituant un préalable à tout traitement endovésical par immunothérapie. Les instillations endo-vésicales de BCG constituent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien) de ce groupe.

En l'absence de BCG, les experts considèrent qu'un traitement par instillations endo-vésicales de mitomycine C ou épirubicine² (ou doxorubicine) demeure plus efficace que l'absence de tout traitement complémentaire, après s'être assuré par une cystoscopie de l'absence de tumeur résiduelle après la seconde RTUV.

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

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

Soit en pratique, la proposition par le CCAFU de prise en charge des TVNIM (Tableau 3), à discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

Tableau 3. Prise en charge des TVNIM : BCG intravésical en rupture de stock.

Risque faible (EORTC < 7)	IPOP suite à la 1ère RTUV puis surveillance Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé (+/- IPOP)
Risque intermédiaire ($7 < \text{EORTC} < 13$)	RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² , ou doxorubicine)
Risque élevé (EORTC > 14)	RTUV puis 2nde RTUV Si pas de tissu tumoral retrouvé : instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² ou doxorubicine) Si tissu tumoral retrouvé : proposer la cystectomie totale d'emblée. En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (score pronostique EORTC ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.

Ces modalités de traitement sont applicables jusqu'à la remise à disposition en quantités suffisantes de BCG intravésical.

A cet égard, il est rappelé que l'ANSM a entrepris les démarches au niveau européen et mondial auprès de Sanofi Pasteur, Medac et auprès des autres laboratoires susceptibles de fournir un traitement de BCG intravésical de qualité pharmaceutique pour le marché français et prendra toutes les dispositions nécessaires pour permettre un retour à un approvisionnement normal dans les meilleurs délais. Toute évolution de la situation sera immédiatement diffusée sur les sites internet de l'ANSM et de l'AFU.

Lire aussi :

- Pour toute information complémentaire sur l'approvisionnement du marché français en BCG intravésical (Immucyst®/ Oncotice® et BCG Medac® : consulter la rubrique Ruptures de stock
- Guide ALD médecin - Cancer de la vessie (mai 2010) sur le site de l'INCa
- Guide ALD patient - Cancer de la vessie (novembre 2010) sur le site de l'INCa
- Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie sur le site de l'AFU