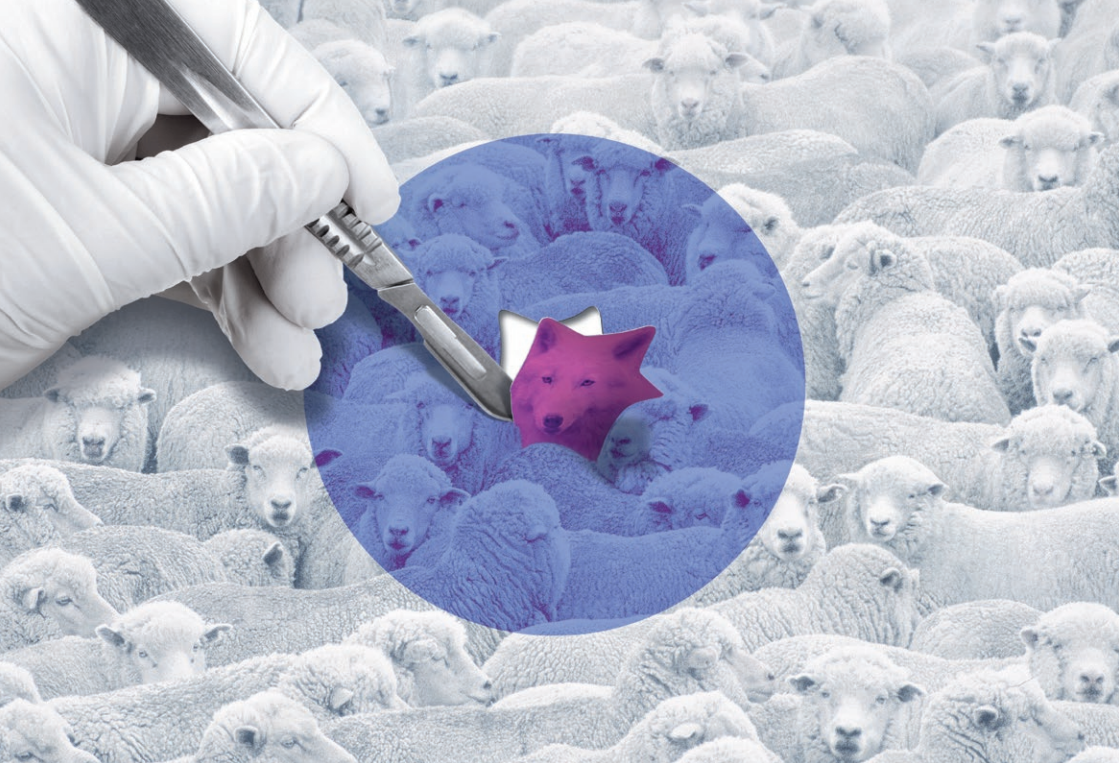


ATTRAPER LES TVNIM

AMÉLIORER LA DÉTECTION, LA RÉSECTION ET LA CLASSIFICATION AVEC HEXVIX®.

Indication thérapeutique
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 (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).[1]

Place dans la stratégie thérapeutique selon l'avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018
La fluorescence en lumière bleue avec Hexvix® est un traitement de 2ème intention, après une cystoscopie en lumière blanche, dans le diagnostic associé à l'optimisation du geste thérapeutique de résection du cancer de la vessie connu ou fortement suspecté. La Commission considère que Hexvix® doit être réservé aux situations restreintes suivantes :

- première résection de primo-diagnostic pour toutes les TVNIM, sauf en cas de tumeur unifocale, inférieure à 3 cm avec cytologie urinaire normale ;
- seconde résection de primo-diagnostic, uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une TVNIM de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS) ;
- récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque, pour toutes les situations ;
- récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire, uniquement pour les récidives de taille inférieure à 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade (cytologie urinaire négative) ;
- récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque, uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS). L'administration d'Hexvix doit se faire dans une structure de soins adaptée.

HEXVIX®
Hexylaminolévulinate 85mg

PHOTOCURE®
THE BLADDER CANCER COMPANY

LE CANCER DE LA VESSIE A UN IMPACT IMPORTANT SUR LA VIE DES PATIENTS ET AUSSI D'UN POINT DE VUE ÉCONOMIQUE

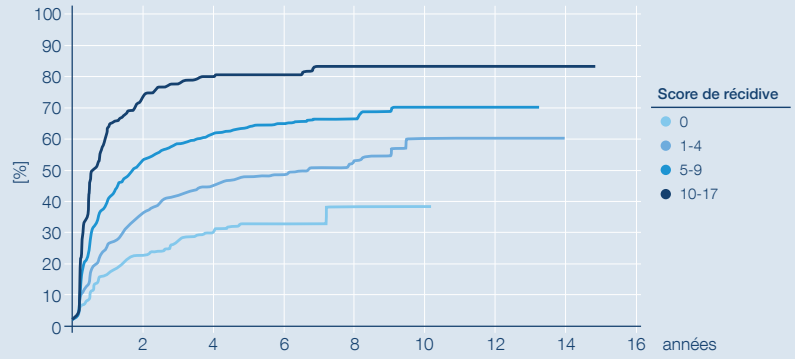
Le cancer de la vessie est le 3ème cancer le plus courant en Europe et la 7ème cause de mortalité spécifique au cancer. Il affecte 3 à 4 fois plus d'hommes que de femmes.[3]

Le cancer de la vessie détériore significativement la qualité de vie des patients.[4] Il impacte leur vie quotidienne et leur capacité à travailler.[5] Maladie lourde, le cancer de la vessie est le cancer dont le coût de traitement est le plus élevé sur la durée de vie des patients, estimé à 4,9 milliards d'euros dans l'Union Européenne en 2012.[5,6]

Malgré ces points, les recommandations officielles en matière de traitement et de prise en charge du cancer de la vessie restent peu suivies.[7]

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) représentent environ 75 % de l'ensemble des cas de cancer de la vessie, caractérisé par un risque significatif de récidive ;[8] 1 an après le diagnostic et le traitement initial, la probabilité de réapparition du cancer est de 15 à 61 %.[9]

Délai avant la première récidive – incidence cumulée[9]



O	N	Nombre de patients à risque						
69	271	148	90	24	2	1	0	0
425	1022	483	291	92	22	5	5	0
532	944	305	151	54	21	6	1	0
185	259	48	21	8	3	2	1	1

O = Nombre de récidives observées
N = Nombre de patients

Délai avant la première récidive des TVNIM - incidence cumulée. Adapté d'après Sylvester *et al.* 2006.

LA CYSTOSCOPIE EN LUMIÈRE BLANCHE SEULE N'EST PAS TOUJOURS SUFFISANTE

La cystoscopie en lumière blanche (CLBc) pour le guidage de la résection transuréthrale, associée à une RTUV, constituent la procédure standard pour la visualisation et la résection de la tumeur. Toutefois, des fréquences de récidives élevées (jusqu'à 61 %) et les difficultés de détection de la tumeur suggèrent qu'un complément à cette CLBc pourrait être indiqué pour les patients atteints d'une TVNIM.[9,10]

Qualité

Une récidive précoce après une RTUV résulte souvent d'une non-détection des tumeurs. De plus, les carcinomes in situ (CIS) sont plus difficiles à visualiser et peuvent rester indétectés après une RTUV guidée par CLBc, ce qui risque d'entraîner un risque de récidive accru chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé.[10] Les fréquences de récidive dépendent également de la qualité de la résection par RTUV guidée par CLBc, et l'absence de muscle détrusor ainsi que la résection par des chirurgiens moins expérimentés constituent des facteurs indépendants de prédiction de fréquences de récidive plus élevées.[11]

Quantité

Outre une récidive précoce, 33 à 55 % des patients atteints d'une tumeur T1 peuvent présenter des tumeurs résiduelles après RTUV guidée par CLBc, et l'absence de muscle détrusor dans la biopsie constitue un facteur de prédiction significatif de taux élevés de tumeur résiduelle.[12] De plus, le grade de tumeurs superficielles en apparence peut être sous-évalué par RTUV guidée par CLBc. Le risque de sous-évaluation du grade d'une tumeur T1 avec détection de maladie infiltrant le muscle lors de la seconde résection est compris entre 4 et 29 %, et passe à 45 % en l'absence de muscle détrusor lors de la résection initiale.[12,13]

La détection et la stadification, et donc la résection complète lors de la première RTUV jouent un rôle essentiel dans la prise en charge et le pronostic des patients.

Hexvix® permet un diagnostic optimal dès la première RTUV

Méta-analyse Burger *et al.* 2013.[10]

Méthodologie : sélection des études dans la méta-analyse

Les études étaient incluses dans la méta-analyse si elles répondaient aux critères suivants :

- Études prospectives
- Recrutement de patients avec un cancer de la vessie de type TVNIM connu ou suspecté, basé sur des antécédents, une cystoscopie ou une cytologie urinaire positive
- Étude comparant la cystoscopie de fluorescence à la cystoscopie standard, soit par randomisation en 2 groupes (récidive à 1 an), soit en comparaison intra-individuelle (détection)
- Taux de détection rapporté par type de lésions et selon le type de cystoscopie
- Cystoscopie de fluorescence avec Hexvix® réalisée selon les recommandations d'utilisation
- Nature des lésions confirmée par un examen histologique

L'analyse de la littérature a retrouvé 122 publications en juillet 2011. Seulement 10 publications (9 études) comportant 2212 patients (dont 1345 avec Hexvix®) ont répondu aux critères précédents.

Méthodologie : extraction des données

La méta-analyse a porté sur les données brutes des patients et non sur les publications, pour une plus grande précision de l'analyse.

Critère principal

Analyse principale sur 2 critères :

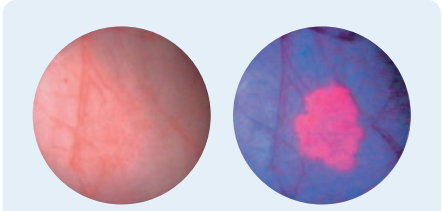
- Détection : taux de détection des tumeurs CIS, Ta, T1 au niveau lésionnel et au niveau des patients
- Récidive : taux de récidive à 12 mois

Principaux critères secondaires

- Analyses secondaires primo-diagnostic/récidive Ta et T1/CIS
- Patients à risque faible (TaG1 ou G2 unique), intermédiaire (TaG1 ou G2 multiples), élevé (TaG3, T1, CIS)

MODE D'ACTION D'HEXVIX®

Hexvix® (hexylaminolevulinate) est un agent diagnostique qui agit comme photosensibilisant. Après instillation intravésicale d'hexylaminolevulinate, les porphyrines s'accumulent de préférence dans les cellules cancéreuses à l'intérieur de la muqueuse. Ces porphyrines intracellulaires (dont la protoporphyrine IX, PpIX) sont des composés photosensibles et fluorescents qui émettent une fluorescence rouge après excitation lumineuse dans la région bleue du spectre.



Source : Zaak, Munich

Il en résulte une fluorescence rouge sur fond bleu des tumeurs précancéreuses et des tumeurs cancéreuses.

Une inflammation peut être à l'origine d'une fausse image de fluorescence.[1]

BON USAGE D'HEXVIX®[1]

Mise en garde et précautions d'emploi

La possibilité de réactions d'hypersensibilité dont des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes sévères doit toujours être envisagée (voir rubrique « Effets indésirables »). Afin de permettre une action immédiate en cas d'urgence susceptible de mettre la vie en danger, les médicaments et l'équipement nécessaire doivent être disponibles immédiatement. L'expérience acquise depuis la commercialisation n'indique pas qu'une utilisation répétée d'Hexvix® dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la vessie représente un risque. Toutefois, aucune étude spécifique n'a été menée.

L'hexylaminolevulinate ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple après traitement par BCG ou dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère. Une inflammation diffuse de la vessie devra être exclue par cystoscopie avant administration du produit. Une inflammation peut entraîner une accumulation accrue de porphyrines et un risque plus important de toxicité locale après illumination ainsi qu'une fausse image de fluorescence.

L'examen en lumière bleue ne doit pas être pratiqué si la cystoscopie en lumière blanche décèle la présence d'une inflammation diffuse de la vessie. Il existe un risque accru de « fausse » fluorescence dans la région où a été pratiquée la résection chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale de la vessie.

Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Porphyrie.

Grossesse et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Hexvix® pendant la grossesse. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Hexvix®.

Effets indésirables

Analyse principale sur 2 critères :

- La plupart des effets indésirables a été transitoire et d'intensité légère ou modérée
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont consisté en spasmes vésicaux signalés par 2,4 % des patients, dysurie par 1,8 % douleurs vésicales par 1,7 % et hématurie par 1,7 % des patients
- Les effets indésirables observés étaient attendus, sur la base des connaissances acquises en terme de cystoscopie conventionelle et de résection transurétrale de vessie (RTUV)

Classe de systèmes d'organe (MedDRA)	Fréquence	Effet
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Choc anaphylactoïde
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Douleur après intervention

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents, consultez les mentions légales à la fin du document. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE : ACTUALISATION 2016

Recommandations du CCAFU - Tumeurs de la vessie : Actualisation 2016[2]

CCAFU french national guidelines on bladder cancer : Update 2016

M. Rouprêt*, Y. Neuzillet, A. Masson-Lecomte, P. Colin, E. Compérat, F. Dubosq, N. Houédé, S. Larré, G. Pignot, P. Puech, M. Roumiguié, E. Xylinas, A. Méjean

Recommandations: utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate lors de la RTUV lorsque l'équipement est disponible		
Première résection de primodiagnostic	Toutes les tumeurs, sauf en cas de tumeur unifocale, < 3 cm avec cytologie urinaire normale.	Grade B
Seconde résection de primodiagnostic	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspectée de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recheche de CIS).	Grade B
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	Toutes situations.	Grade B
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire	Uniquement pour les récidives de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative).	Grade B
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS).	Grade B

HEXVIX® AMÉLIORE LA DÉTECTION, LE TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

La CLBu guidée par Hexvix® améliore la détection des CIS par comparaison avec la CLBc.[14]
Schmidbauer et ses confrères ont conduit un essai clinique prospectif randomisé en Europe.[14]

Dans cette étude, la CLBu guidée par Hexvix® a détecté des CIS supplémentaires chez 55 % (46/83) des patients *versus* 4 % (3/83) des patients ayant eu plus de CIS identifiés en CLBc ($p < 0,0001$). Ces résultats sont cohérents avec une méta-analyse de 2013 réalisée par Burger *et al*, dans laquelle des lésions Ta (+14,7 %), T1 (+10,8 %) et des CIS supplémentaires (40,8 %) étaient détectées par la CLBu.[10] Dans l'essai de Stenzl, les tumeurs Ta/T1 non précédemment visualisées par CLBc ont été détectées chez 16 % (47/286) des patients par CLBu avec Hexvix® ($p = 0,001$).[15]

De plus, dans une étude multicentrique incluant 58 patients souffrant d'un CIS, 16 % de ces patients avec CIS ont été uniquement identifiées par la CLBu avec Hexvix® et davantage de CIS ont été détectées par CLBu chez 41,5 % des patients, comparativement, plus de lésions CIS ont été détectées par CLBc chez seulement 15,1 % des patients.[16]

Taux de détection des CIS[16]	CLBu guidée par Hexvix®	CLBc
Sur la base des patients*	22/53† (41,5 %)	8/53 (15,1 %)
Sur la base des lésions	104/113 (92 %)	77/113 (68 %)

*Nombre de patients chez lesquels on a détecté davantage de lésions CIS par CLBu ou CLBc guidée par Hexvix®
†Sur les 58 patients, la lésion CIS n'a été détectée par aucune méthode cystoscopique chez 5 patients

Pour plus d'informations sur la tolérance, se référer au Résumé des caractéristiques du produit et mentions obligatoires en fin de brochure.

Etude Schmidbauer *et al.* 2004.[14]

Objectif :
- Évaluer HEXVIX® *vs* lumière blanche pour la détection des carcinomes in situ (CIS) chez les patients suspectés d'avoir un cancer de la vessie à haut risque

Design :
- Étude de phase III, européenne, multicentrique, ouverte, prospective, contrôlée

Critère principal :
- **Pourcentage** de patients ayant des **lésions additionnelles de type CIS** identifiées par **cystoscopie en fluorescence** avec **HEXVIX®** par rapport au pourcentage de patients ayant des lésions additionnelles de type CIS identifiées par cystoscopie en lumière blanche

Principaux critères secondaires :
- Taux de détection des lésions (biopsies)
- Taux de faux positifs

Critères de sélection :
- **Critères d'inclusion :** cancer de la vessie connu ou suspecté sur la base d'une cystoscopie en lumière blanche ou d'une cytologie urinaire positive avec au moins l'un des critères suivants : lésions multifocales ; tumeur > 3 cm sur la 1ère cystoscopie ; cytologie urinaire positive ; antécédent de tumeur « invasive » (T1 ou T2) ou pTa G2 ou G3 ; tumeur récidivante
- **Principaux critères d'exclusion :** les 5 premiers patients inclus (courbe d'apprentissage) ; immunothérapie par BCG ou chimiothérapie locale < 3 mois, hématurie macroscopique, porphyrie, allergie à HAL, grossesse, allaitement

Patients inclus :
- **211 patients** (hommes/femmes : 80 %/20 %, âge moyen : 70 ans) présentant un **cancer de la vessie à haut risque** (population en ITT*)
- 57 % des patients avaient un antécédent de cancer de la vessie
- 12 % des patients traités par BCG
- 16 % des patients traités par chimiothérapie locale

Etude Stenzl *et al.* 2010.[15]

Méthodologie
Étude de phase III, prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée (comparaison intra-individuelle), 2 groupes parallèles (lumière bleue versus lumière blanche) visant à comparer la cystoscopie avec Hexvix® à la cystoscopie en lumière blanche :
- Pour la détection des tumeurs de la vessie Ta ou T1 (comparaison intra-individuelle)
- Sur la survenue des récidives à 9 mois

Critères principaux
Analyse principale sur 2 critères :
- Proportion de patients avec une tumeur papillaire confirmée histologiquement (Ta ou T1), qui ont au moins une de ces tumeurs détectées avec Hexvix® mais non détectées en lumière blanche seule
- Comparaison du pourcentage de patients de chaque groupe qui avait initialement une tumeur Ta ou T1 confirmée par histologie, et chez qui une récidive (CIS, Ta, T1-4) est diagnostiquée dans le 9 mois

Critères d'inclusion
365 patients ont été inclus pour l'analyse de la détection et 551 pour l'analyse des récidives (280 dans le groupe lumière blanche seule et 271 dans le groupe Hexvix®)[15] :
- Patients avec une suspicion de cancer de la vessie Ta et/ou T1, basé sur les résultats d'une cystoscopie en ambulatoire
- Patients à risque élevé de récidive (présence de plus d'une tumeur papillaire, (initiale ou récidivante), ou récidive < 12 mois après un précédent cancer de la vessie)

Tolérance
Les taux d'évènements indésirables (EI) ont été comparables entre les deux groupes. La plupart de ces EI a été d'intensité légère à modérée, et était attendus dans le cadre d'une resection des tumeurs de la vessie. Les EI les plus fréquents ont été a type d'hématurie et de rétention urinaire. Un EI grave a été considéré comme possiblement imputable à l'administration d'Hexvix® : spasmes vésicaux ayant conduit à la prolongation de l'hospitalisation.

Étude Fradet *et al.* 2007.[16]

Méthodologie :
- Étude multicentrique, prospective, ouverte et contrôlée
- Évaluer la CLBu avec Hexvix® *versus* la CLBc pour la détection des CIS chez des patients suspectés d'avoir un cancer de la vessie à haut risque

Population étudiée :
- 196 patients (ITT)

Tolérance :
- **80,5 % des patients ont rapportés des EI (Effets Indésirables) :** L'EI le plus fréquent était l'hématurie (43,3 % des patients). La plupart des EI étaient d'intensité légère à modérée, de résolution spontanée, et sans relation avec Hexvix®
- **Parmi les 38 EI d'intensité sévère, 11 étaient en lien avec Hexvix®** (infection pénienne, douleur pénienne, hématurie, douleur vésicale, spasmes vésicaux et mictions fréquentes)
- **Aucun des EI graves n'était lié à Hexvix®**

Critères principaux :
- Nombre de patients avec des lésions de CIS uniquement identifiées par la cystoscopie de fluorescence, et qui ne l'avaient pas été par la seule cystoscopie conventionnelle

Critères secondaires :
- Taux de détection des CIS avec chaque méthode
- Taux de faux positifs pour chaque méthode
- Nombre de patients avec tumeurs additionnelles (papillaires ou CIS) détectées

LA CLBU GUIDÉE PAR HEXVIX® CONTRIBUE À UNE MEILLEURE RÉSECTION. LES PATIENTS BÉNÉFICIENT AINSI D'UN MEILLEUR TRAITEMENT[17]

L'augmentation des taux de détection du cancer de la vessie obtenue avec la cystoscopie en lumière bleue guidée par Hexvix® aboutit à une meilleure résection, permettant aux urologues de prendre des décisions thérapeutiques appropriées. Cela est confirmé par une étude menée par Jocham *et al.* au cours de laquelle 21 % des patients dont le cancer a été diagnostiqué ont reçu un traitement plus approprié au moment de l'étude grâce à l'évaluation plus exacte des catégories de risque à la suite de la cystoscopie en lumière bleue guidée par Hexvix®.

Grâce à Hexvix®, 21 % (31/146) des patients reçoivent un traitement plus complet qu'avec une cystoscopie standard (p < 0.0001)

soit un peu plus de 1 patient sur 5

9,6 % (14/146) des patients détectés avec Hexvix®, ont reçu un traitement moins complet que ceux ayant subi une cystoscopie standard.

Jocham D, *et al.* 2005.[17]

Méthodologie :

- Étude de phase III prospective, contrôlée, ouverte, intra-individuelle, multicentrique visant à determiner si la cystoscopie avec Hexvix® permet d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie

Critère principal :

- Proportion de patients ayant eu une meilleure prise en charge thérapeutique avec Hexvix® par rapport à la cystoscopie en lumière blanche utilisée seule. 146 patients ont été inclus dans l'étude dont les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans et un cancer superficiel de la vessie connu ou suspecté

Tolérance :

- L'administration d'Hexvix® a été bien tolérée
- Au total, 75 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 47 patients (29 %)
- Les EI les plus fréquents étaient : dysurie, douleurs vésicales et spasmes vésicaux. Deux événements indésirables (rétention urinaire et impériosité mictionnelle), survenus chez le même patient, ont été considérés comme imputables à Hexvix®
- Les EI sévères (décès ; rétention urinaire aiguë, complication liée à la procédure thérapeutique ayant conduit à la sortie de l'étude), survenus pendant l'étude, n'ont pas été considérés comme imputables à Hexvix®

IMPACT ÉCONOMIQUE DU CANCER DE LA VESSIE

Rapport coût-efficacité de la résection transurétrale de vessie (RTUV) en lumière bleue chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant (TVNIM) en France[18]

Objectif de l'étude médico-économique

L'objectif de cette étude était de déterminer le rapport coût-efficacité (coût-utilité) associé à la prise en charge des TVNIM avec ou sans Hexvix® dans le contexte français.

Matériel et méthode

Un modèle de coût-utilité, fondé sur les données de la littérature et, à défaut, par dires d'experts, combinant un arbre décisionnel et un modèle de Markov a été utilisé pour simuler la prise en charge initiale suite à une première RTUV de tous les nouveaux patients chez lesquels a été détectée une symptomatologie compatible avec une TVNIM, et les conséquences à long terme.

Dans ce modèle, la RTUV initiale pouvait être réalisée soit en fluorescence en complément de la lumière blanche, soit en lumière blanche uniquement. Le critère de résultat du modèle était le nombre d'années de vie pondérées par la qualité de vie (QALY). L'évaluation économique portait sur les coûts directs.

Les critères de résultats et de coûts étaient déterminés depuis le diagnostic jusqu'au décès des patients.

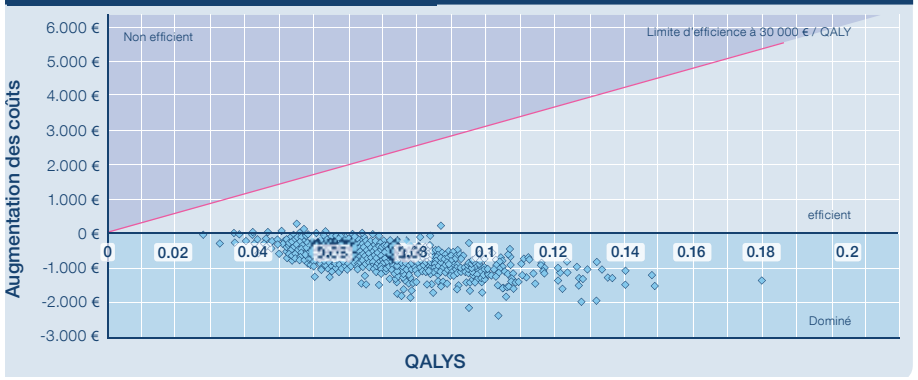
Résultats : analyse principale

L'évaluation médico-économique coût-utilité montre que l'utilisation d'Hexvix® est associée à une augmentation des années de vie pondérées par la qualité de vie (QALY) et à une réduction des dépenses.

Après actualisation, l'adjonction d'Hexvix® à la RTUV apportait un gain en QALY de 75 années et une économie de 670 000 € pour 1 000 patients pris en charge. Les analyses de sensibilité confirment la robustesse des résultats.

En termes médico-économique, la stratégie Hexvix® était dite dominante, car elle était à la fois plus efficace et moins coûteuse sur le long terme que la stratégie en lumière blanche.

Analyse de sensibilité probabiliste[18]



Analyse de sensibilité probabiliste - nuage de points. Adapté d'après Rouprêt *et al.* 2015.

CONSEIL POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Cystoscopie en lumière bleue guidée par Hexvix® dès la première TURV

- **Une procédure RTUV incomplète entraîne un risque accru de récidives et de progression[2,11]**
- **Hexvix® permet d'améliorer la détection, la qualité de résection et une meilleure classification des TVNIM[10,17]**
- **Hexvix® doit être utilisé pour les risques intermédiaires et les hauts risques de TVNIM[2,10]**

(se reporter à : la place dans la stratégie thérapeutique en page 1)

RÉFÉRENCES

1. RCP Hexvix®
2. Rouprêt M, *et al. Prog Urol.* 2016;27:S67-S92, suppl 1
3. Ferlay J, *et al. Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-1403
4. Botteman MF, *et al. Qual Life Res.* 2003;12(6):675-688
5. Leal J, *et al. Eur Urol.* 2016;69(3):438-447
6. Sievert KD, *et al. World J Urol.* 2009;27(3):295-300
7. van Rhijn BW, Burger M. *Nat Rev Urol.* 2016;13(10):570-571
8. Pfister C, *et al. Prog Urol.* 2010;20:S255-274
9. Sylvester RJ, *et al. Eur Urol.* 2006;49:466-477
10. Burger M, *et al. Eur Urol.* 2013;64(5):846-854
11. Mariappan P, *et al. Eur Urol.* 2010;57:843-849
12. Babjuk M, *et al. Eur Urol.* 2017;71(3):447-461
13. Herr HW, Donat SM. BJU Int. 2008;102(9b):1242-1246
14. Schmidbauer J *et al. J Urol.* 2004;171(1):135-138
15. Stenzl A, *et al. J Urol.* 2010;184(5):1907-1913
16. Fradet Y, *et al. J Urol.* 2007;178(1):68-73
17. Jocham D, *et al. J Urol.* 2005;174(3):862-866
18. Rouprêt M, *et al. Prog Urol.* 2015;25(5):256-264

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET MENTIONS OBLIGATOIRES

HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale. **COMPOSITION :** Chaque flacon de poudre contient 85 mg d'hexylaminolévulinate (sous forme de chlorhydrate d'hexylaminolévulinate). Après reconstitution dans 50 ml de solvant, 1 ml de solution contient 1,7 mg d'hexylaminolévulinate, ce qui correspond à une solution à 8 mmol/l d'hexylaminolévulinate. Excipients : *Poudre* : aucun excipient ; *Solvant* : phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Aspect : *Poudre* : blanche à blanchâtre ou jaune pâle ; *Solvant* : solution limpide et incolore. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** 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 (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **Posologie et mode d'administration :** 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 (voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ») 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 après vidange 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 débuter 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/cm^2. **Population pédiatrique :** Il n'existe pas de données sur le traitement des patients âgés de moins de 18 ans. **Mode d'administration :** Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique *Précautions particulières d'élimination et de manipulation*. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ». Porphyrie. **Mises en garde et précaution particulières d'emploi :** La possibilité de réactions d'hypersensibilité dont des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes sévères doit toujours être envisagée (voir rubrique « Effets indésirables »). Afin de permettre une action immédiate en cas d'urgence susceptible de mettre la vie en danger, les médicaments et l'équipement nécessaires doivent être disponibles immédiatement. L'expérience acquise depuis la commercialisation n'indique pas qu'une utilisation répétée d'Hexvix dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la vessie représente un risque. Toutefois, aucune étude spécifique n'a été menée. L'hexylaminolévulinate ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple après traitement par BCG ou dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère. Une inflammation diffuse de la vessie devra être exclue par cystoscopie avant administration du produit. Une inflammation peut entraîner une accumulation accrue de porphyrines et un risque plus important de toxicité locale après illumination ainsi qu'une fausse image de fluorescence. L'examen en lumière bleue ne doit pas être pratiqué si la cystoscopie en lumière blanche décèle la présence d'une inflammation diffuse de la vessie. Il existe un risque accru de « fausse » fluorescence dans la région où a été pratiquée la résection chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale de la vessie. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée sur l'hexylaminolévulinate. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'hexylaminolévulinate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Hexvix pendant la grossesse. Allaitement : On ne sait pas si l'hexylaminolévulinate ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Hexvix. Fertilité : Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets sur la fertilité des femelles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). La fertilité des mâles n'a pas été étudiée chez l'animal. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **Effets indésirables :** La plupart des effets indésirables ont été transitoires et d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques ont consisté en spasmes vésicaux signalés par 2,4 % des patients, dysurie par 1,8 %, douleurs vésicales par 1,7 % et hématurie par 1,7 % des patients. Les effets indésirables observés étaient attendus, sur la base des connaissances acquises en termes de cystoscopie conventionnelle et de résection transurétrale de vessie (RTUV). Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou par déclarations spontanées sont classés dans le tableau ci-dessous selon la convention MedDRA en matière de fréquence et de classes de systèmes d'organes : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100) ; rare (> 1/10 000 et < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organe (MedDRA)	Fréquence	Effet
Infections et infestations	Peu fréquent	Cystite, sepsis, infection urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Globules blancs augmentés, anémie
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Choc anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Goutte
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	Bilirubinémie augmentée, enzymes hépatiques augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie
	Peu fréquent	Douleurs urétrales, pollakiurie, impériosité mictionnelle, trouble du tractus urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Balanite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Douleur après intervention
	Peu fréquent	Fièvre post-opératoire

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. **Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Il n'a été signalé aucun effet indésirable lors d'instillations prolongées dépassant 180 minutes (3 fois la durée d'instillation recommandée), voire 343 minutes dans un cas. Il n'a été rapporté aucun effet indésirable lors des études de recherche de dose effectuées, au cours desquelles la concentration d'hexylaminolévulinate utilisée était le double de celle recommandée. Il n'existe pas de données sur des intensités de lumière plus fortes que celles recommandées ni sur une exposition prolongée à la lumière. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique :** agent diagnostic. Code ATC : V04CX. Les études *in vitro* ont révélé une accumulation importante de la fluorescence des porphyrines dans les tumeurs malignes de l'urothélium après exposition à l'hexylaminolévulinate. Chez l'homme, il a été montré que l'accumulation des porphyrines était plus marquée dans les tumeurs que dans l'urothélium vésical normal après administration d'Hexvix. Une instillation d'Hexvix pendant 1 heure et l'illumination en lumière bleue réalisée ensuite permettent de visualiser facilement les tumeurs par fluorescence. Les études cliniques utilisant Hexvix ont porté sur 1072 observations interprétables de patients chez lesquels un cancer de la vessie était connu ou fortement suspecté et qui ont subi une cystoscopie en lumière blanche, suivie d'une cystoscopie en lumière bleue, ainsi que des biopsies. Lors des études cliniques réalisées, la présence ou la suspicion du cancer de la vessie était établie par cystoscopie ou cytologie urinaire positive. Au cours des études réalisées chez les patients avec un risque accru de Carcinome *in situ* (CIS), la cystoscopie de fluorescence en lumière bleue a révélé un nombre significativement plus important de carcinomes *in situ* et de tumeurs papillaires que ne l'a fait la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche. Le taux de détection des carcinomes *in situ* était de 49,5 % pour la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche et de 95 % pour la cystoscopie en lumière bleue, et le taux de détection des tumeurs papillaires était compris entre 85,4 % et 94,3 % en lumière blanche et entre 90,6 % et 100 % en lumière bleue. L'une des études ci-dessus avait pour but d'évaluer l'influence sur la prise en charge du patient selon les recommandations de l'Association européenne d'urologie sur le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. Chez 17 % des patients, les éléments mis en évidence par cystoscopie en lumière bleue ont conduit à un traitement plus complet ; chez 5,5 % des patients, le traitement était moins complet lorsque seule une cystoscopie en lumière bleue avait été utilisée. C'est l'amélioration de la détection tumorale, par comparaison avec la cystoscopie conventionnelle, qui est à l'origine de ces traitements plus complets, l'étude ayant ainsi inclus davantage de tumeurs pTa (20 % des patients), de carcinomes *in situ* (14 %) et des tumeurs pT1 (11 %) que seule la cystoscopie après Hexvix avait permis de déceler. Une étude randomisée comparative par rapport à la cystoscopie à la lumière blanche seule a été conduite chez des patients atteints de tumeurs papillaires avec un risque accru de récidive. Une comparaison intraindividuelle a montré que la cystoscopie à la lumière bleue avec Hexvix a permis de diagnostiquer des tumeurs supplémentaires pTa/pT1 chez 16,4 % des patients avec des tumeurs du même type. Les patients avec des tumeurs pTa/pT1 ont été suivis pendant 9 mois après la cystoscopie, et, dans la population ITT où tous les patients avec des données manquantes ont été considérés comme ayant récidivé, la proportion de patients ayant récidivé était plus faible dans le groupe Hexvix (47 %, 128/271) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (56,1 %, 157/280). Dans cette étude, le nombre de patients avec des données manquantes était trop élevé (56/128 dans les groupes Hexvix et 59/157 dans le groupe contrôle) pour que la différence soit considérée comme statistiquement robuste ($p = 0,03$ à 0,06 selon la méthode de remplacement des données manquantes). Des informations de suivi supplémentaires ont été obtenues pour 86 % des participants. La durée de suivi médiane était de 53 mois dans le groupe lumière blanche seule et de 55 mois dans le groupe Hexvix. Les patients du groupe Hexvix avaient une durée de survie médiane sans récidive et sans rechute plus longue de 7 mois (16 mois dans le groupe Hexvix versus 9 mois dans le groupe lumière blanche, $p = 0,04$ à 0,06 en fonction de la méthode de remplacement des données manquantes et des décès). Le taux global de faux positifs était augmenté après cystoscopie en lumière bleue : 17,3 % pour la cystoscopie en lumière blanche et 21,9 % pour la cystoscopie en lumière bleue. **Mécanisme d'action :** Après instillation intravésicale d'hexylaminolévulinate, une accumulation intracellulaire des porphyrines survient au niveau des tumeurs de la paroi de la vessie. Les porphyrines intracellulaires (dont la protoporphyrine IX ou PpIX) sont des composés fluorescents et photosensibles, qui émettent une fluorescence rouge après excitation lumineuse dans la région bleue du spectre. Il en résulte une fluorescence rouge sur fond bleu des tumeurs précancéreuses et des tumeurs cancéreuses. Une inflammation peut être à l'origine d'une fausse image de fluorescence. **Propriétés pharmacocinétiques :** Les études autoradiographiques réalisées *in vivo* chez le rat après administration intravésicale ont mis en évidence la présence de concentrations élevées d'hexylaminolévulinate dans la paroi de la vessie. Après instillation intravésicale d'hexylaminolévulinate radiomarqué chez des volontaires sains, la biodisponibilité systémique était de 5 à 10 % environ de la radioactivité totale. **Données de sécurité préclinique :** Les études menées chez le rat et chez le chien n'ont pas révélé de risques en termes de toxicité systémique. Des études évaluant la tolérance intravésicale sur sept jours, sans exposition à la lumière, ont été effectuées chez le rat et chez le chien. L'étude menée chez le rat a révélé des cas de leucocytose, évocateurs d'une inflammation induite par l'hexyl aminolévulinate. Il a également été observé des cas d'insuffisances rénales, de coloration rouge des urines et de perte de poids. Chez le chien traité par l'hexyl aminolévulinate, il a été noté une augmentation marginale de l'incidence et de la sévérité de l'hyperplasie et de la basophilie des cellules de l'épithélium de transition des voies urinaires. Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris a démontré que l'hexylaminolévulinate peut provoquer une sensibilisation cutanée. Les effets génotoxiques potentiels ont été recherchés *in vitro* dans les cellules procaryotes et eucaryotes en présence et en l'absence d'excitation lumineuse et *in vivo*. Toutes les études des effets génotoxiques potentiels se sont révélées négatives (test d'Ames, test du lymphome de souris/TK, test du micronoyau *in vivo*, aberrations chromosomiques dans les cellules CHO, test des comètes sur des échantillons vésicaux obtenus dans le cadre d'une étude de tolérance locale avec irradiation à la lumière bleue chez le chien). La toxicité sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Aucun effet manifeste du traitement n'a été rapporté sur la mortalité anténatale, le poids du fœtus, les anomalies et caractéristiques fœtales, y compris les paramètres d'ossification du squelette. Au cours des études chez le rat, il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité des femelles et sur le développement embryonnaire précoce. Il n'a pas été réalisé d'études du pouvoir carcinogène de l'hexylaminolévulinate. **Incompatibilités :** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation :** 4 ans. Après dilution avec le solvant : la stabilité physicochimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 2 heures à une température comprise entre +2 et +8°C. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 2 heures à une température comprise entre +2 et +8°C. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution : voir rubrique « Durée de conservation ». **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Instructions de manipulation pour le pharmacien ou les autres professionnels de santé : L'hexylaminolévulinate peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Chaque opération doit être effectuée à l'aide d'un matériel stérile et dans le respect des règles d'asepsie. La procédure de reconstitution est brièvement décrite ci-après. Pour une description détaillée, voir la section *Instructions pour la manipulation* de la notice disponible dans la boîte. Injecter environ 10 ml du solvant dans le flacon de poudre d'Hexvix en utilisant la seringue préremplie. Le flacon doit être rempli environ au ¾. Sans retirer l'aiguille du flacon, tenir fermement le flacon de poudre et la seringue et agiter doucement pour assurer une dissolution complète. Prélever toute la solution du flacon dans la seringue. Détacher le flacon vide de la seringue et jeter le flacon. Mélanger doucement le contenu de la seringue. Hexvix est maintenant reconstitué et prêt à être utilisé. L'aspect de la solution reconstituée est limpide à légèrement opalescente, et incolore à jaune pâle. Pour un usage unique. Tout produit non utilisé doit être éliminé. **AMM-DONNEES ADMINISTRATIVES :** Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. CIP : 34009 300 717 0 0 : poudre en flacon (verre) de 10 ml + 50 ml de solvant en seringue préremplie (copolymère de cyclooléfines) ; boîte de 1 ; Remb. Sec. Soc. 65 %, agréé Coll. Prix Public : 414,79 € . AMM 12 août 2005 rév. 30 janvier 2019. **DATE DE MISE A JOUR :** janvier 2019. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : PHOTOCURE ASA , Hoffsveien 4, 0275 Oslo, NORVEGE **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** CENTRE SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUE (CSP), 76-78 avenue du Midi 63800 Cournon d'Auvergne.

L'avis de la Commission de la Transparence de cette spécialité est disponible à l'adresse www.has-sante.fr

En application des dispositions des articles 34 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données nominatives auprès de notre Pharmacien Responsable.

CSP en sa qualité d'entreprise pharmaceutique exploitante, s'engage à respecter et à faire respecter les principes énoncés dans la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, ainsi que les exigences de son Référentiel de Certification.

Un document formalisant les règles de déontologie s'appliquant à l'activité d'information promotionnelle est à votre disposition sur demande auprès des chargés d'information promotionnelle ou par courriel (infomed_pv@csp-epl.com).

Vous avez la possibilité de vous exprimer auprès de CSP et ainsi de nous faire part de votre appréciation sur la qualité de l'activité d'information promotionnelle ; soit en complétant un questionnaire que vous remettra le(la) chargé(e) d'information promotionnelle, soit directement par courriel (infomed_pv@csp-epl.com).

Des informations vous concernant peuvent être recueillies par les délégués dans le cadre de leur activité d'information promotionnelle.

PHOTOCURE ASA est susceptible de collecter, traiter et utiliser des données à caractère personnel vous concernant. Lesdits traitement sont réalisés conformément à la législation applicable et notamment à la Loi »Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978 et conformément au Règlement Général de Protection des Données de l'Union Européenne (RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données, d'un droit de limitation du traitement, que vous pouvez exercer auprès du Délégué à la protection des données : gdpr@photocure.com.

Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle compétente telle que la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et de Libertés).

Le (la) chargé(e) d'information promotionnelle effectuant cette visite peut remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du Code de la Santé Publique (dont le RCP, l'avis de la commission de Transparence) au format papier ou électronique.

Conformément à la réglementation en vigueur (art L.1453-1 du code de la santé publique), l'existence des conventions et avantages octroyés par PHOTOCURE sont publiés sur le site internet www.transparence.sante.gouv.fr, site sur lequel vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification. La transparence relevant d'une obligation légale, le droit d'opposition ne s'applique pas.

20/10/61196720/PM/001

HEXVIX®
Hexylaminolévulinate 85mg

PHOTOCURE®
THE BLADDER CANCER COMPANY

Photocure
ASA HOFFSVEIEN
4 0275 OSLO NORVEGE