

# Immunothérapie: une révolution dans la prise en charge du cancer de la vessie?

Drs SOPHIE MC ADAM<sup>a</sup>, LAURENT DERRÉ<sup>a</sup>, Pr PATRICE JICHLINSKI<sup>a</sup> et Dr ILARIA LUCCA<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 2074-8

**Le traitement du cancer de la vessie a très peu évolué depuis plusieurs années avec des taux de récurrences et de progression élevés, même dans les tumeurs peu invasives. L'immunothérapie a déjà fait ses preuves comme traitement de plusieurs types de cancer et est utilisée dans le cancer de la vessie non musculo-invasif de haut grade depuis des décennies. Les récentes découvertes sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (checkpoints inhibitors) ouvrent tout un nouveau chapitre sur le traitement des différents stades du cancer de la vessie, y compris les tumeurs musculo-invasives et métastatiques, offrant des perspectives thérapeutiques, capables de révolutionner la prise en charge.**

## Immunotherapy: a revolution in the management of urothelial bladder cancer?

*The treatment of urothelial bladder cancer has changed very little in recent years, with high rates of disease recurrence and progression, even in low aggressive urothelial bladder cancer. Immunotherapy has already proven its effectiveness as a treatment for several types of cancer and has been used in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer for decades. Recent findings on immune checkpoints inhibitors have opened up a new chapter for treatment of bladder cancer, offering interesting therapeutic perspectives that could revolutionize the management.*

## INTRODUCTION

Chaque année en Suisse, 1150 nouveaux cas de cancer de la vessie sont diagnostiqués, avec une mortalité annuelle liée au cancer d'environ 3%.<sup>1</sup> Le tabac, l'âge, le sexe et l'exposition à certains produits toxiques (fabrication de couleurs, de caoutchouc et de matières synthétiques) sont les principaux facteurs de risque du développement du cancer urothélial de la vessie. Si la grande majorité de ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade non musculo-invasif (TVNMI: tumeur vésicale non musculo-invasive), 20-30% de ces cancers ont déjà envahi le muscle détroisor au premier diagnostic (TVMI: tumeur vésicale musculo-invasive).

La prise en charge du cancer de la vessie a peu changé depuis environ 20 ans, avec des taux de récurrences et de mortalité toujours aussi élevés.<sup>2</sup> La résection transurétrale de la vessie

(TURV), avec ou sans fluorescence, est le traitement standard de la TVNMI, souvent complétée par un traitement adjuvant d'instillations intravésicales. En effet, selon le résultat pathologique, les patients pourront bénéficier d'une dose simple de chimiothérapie intravésicale (mitomycine C, épirubicine ou doxorubicine) en postopératoire immédiat, ou d'un traitement plus prolongé de chimiothérapie ou d'immunothérapie (Bacille de Calmette-Guérin – BCG). Malgré ces thérapies, le risque de récurrence à un an varie entre 15 et 70% et le risque de progression à cinq ans entre 7 et 40%.<sup>3</sup>

En ce qui concerne la TVMI, le traitement de choix reste la cystectomie radicale, associée à un curage ganglionnaire pelvien bilatéral,<sup>4</sup> avec toutefois une survie à cinq ans de seulement 50% et une mortalité de 9% dans les trois premiers mois après l'intervention.<sup>5</sup> Afin d'améliorer ces valeurs, chez certains patients en bon état général, le traitement chirurgical peut être associé à une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine. Toutefois, si son impact sur la survie a été estimé à 5-8%, les risques de toxicité et de non-réponse au traitement limitent son application.<sup>6</sup> Le traitement trimodal est une alternative thérapeutique chez les sujets pour qui la cystectomie radicale n'est pas une option, que ce soit par choix du patient ou en raison de risques opératoires trop élevés. Ce traitement se base sur une TURV, associée à une radiochimiothérapie adjuvante.

Chez les patients atteints d'une TVMI avec des métastases ganglionnaires ou viscérales, la première ligne de traitement est une chimiothérapie combinée à base de cisplatine, avec une médiane de survie de 14-15 mois.<sup>7</sup> Malheureusement, environ la moitié des patients sont inéligibles pour ce genre de traitement et il n'existe que peu d'alternative avec la même efficacité.<sup>7</sup>

La nécessité de trouver de nouveaux traitements est devenue indispensable et, grâce aux avancées de la recherche actuelle, l'immunothérapie semble répondre à ce besoin. En effet, pour échapper au système immunitaire, les cellules tumorales ont développé plusieurs mécanismes de défense: 1) en diminuant l'expression des antigènes tumoraux à la surface de leur cellule afin qu'elles ne soient pas considérées comme étrangères pour le système immunitaire, 2) en exprimant à leur surface des protéines qui induisent la désactivation des cellules immunitaires, 3) en stimulant les cellules de leur environnement à produire des cytokines qui vont inhiber le système immunitaire et promouvoir la prolifération et la survie

<sup>a</sup>Département d'urologie, CHUV, 1011 Lausanne  
ilaria.lucca@chuv.ch

des cellules tumorales.<sup>8</sup> En se basant sur cette compréhension du fonctionnement du microenvironnement tumoral, plusieurs molécules ciblant l'un de ces mécanismes d'action sont en cours d'étude et les résultats sont très prometteurs, offrant des perspectives encourageantes sur la prise en charge du cancer.

L'objectif de cet article est de décrire le rôle actuel de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer de la vessie, ainsi que les futures utilisations possibles, basées sur les nombreuses études cliniques qui sont actuellement en cours.

## INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Lors de la génération d'une réponse immunitaire protectrice, différents mécanismes de frein se mettent en place afin de réguler l'immunité et d'éviter l'émergence de réponse contre le soi (c'est-à-dire auto-immunité). Ainsi, les cellules T peuvent exprimer à leur surface des récepteurs inhibiteurs (RI) ou points de contrôle immunitaire qui, s'ils se lient à leur ligand spécifique exprimé par la cellule cible, limitent l'activation des cellules T. Pour se défendre, les cellules tumorales peuvent détourner ce mécanisme et exprimer à leur surface des ligands de points de contrôle immunitaire (figure 1). Parmi les nombreux couples RI/ligand identifiés, deux ont un rôle-clé dans le contrôle des réponses immunitaires: la protéine PD-1 (Programmed-Cell Death Protein-1) et son ligand PD-L1 (Programmed-Cell Death Ligand-1)<sup>9</sup> ainsi que la protéine CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4) et ses ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) sont donc les molécules (souvent des anticorps recombinants) qui vont interférer avec ces points de contrôle et restaurer le fonctionnement adéquat du système immunitaire (figure 1). L'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab sont

des inhibiteurs de PD-L1, le nivolumab et le pembrolizumab, quant à eux, inhibent PD-1. L'ipilimumab et le trémélimumab sont deux anticorps qui bloquent en partie l'activité de CTLA-4. En 2014, Powles et coll. ont été les premiers à démontrer l'efficacité d'un IPCI (atézolizumab anti-PD-L1) pour les cancers de la vessie métastatiques ouvrant la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques.<sup>9</sup>

Les effets secondaires sévères, liés aux IPCI, varient de 0,5 à 13%, et nécessitent un traitement immunosuppresseur et/ou l'arrêt de l'immunothérapie.<sup>10</sup> La plupart du temps, les effets secondaires sont transitoires. Les plus fréquents sont les réactions cutanées, une colite, une toxicité hépatique, un dérèglement endocrinien ou encore une pneumonie.

## IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER NON MUSCULO-INVASIF DE LA VESSIE

### BCG-thérapie

En 1990, la FDA (US Food and Drug Administration) autorise les instillations du BCG dans le traitement des TVNMI, faisant de la BCG-thérapie l'une des premières immunothérapies approuvées dans le traitement du cancer.

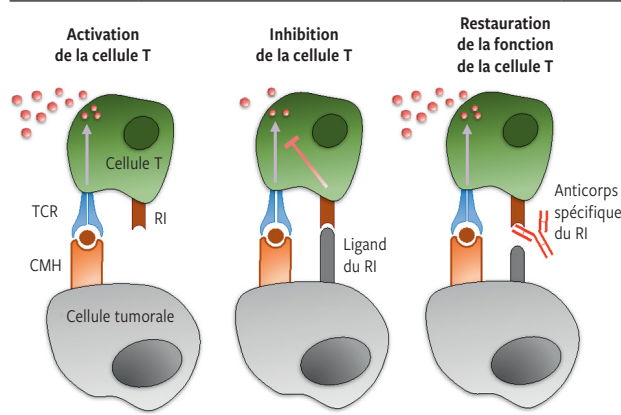
Le mécanisme d'action du BCG n'est pas encore entièrement compris. Une fois infectées, les cellules tumorales et urothéliales saines vont présenter des fragments (peptides) de BCG à leur surface via les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), ce qui va déclencher la réponse immunitaire contre le BCG (sécrétion de cytokines et action cytotoxique sur les cellules infectées).<sup>11</sup> Les cellules tumorales ainsi tuées vont libérer des antigènes spécifiques de la tumeur urothéliale qui seront par la suite captés. L'exposition répétée des cellules au BCG permet de déclencher les réactions d'hypersensibilité retardées amenant à une réponse immune complète.

Actuellement, chez les patients avec un haut risque de progression, les guidelines européennes proposent une thérapie d'induction, à savoir une instillation intravésicale hebdomadaire de BCG pendant 6 semaines, suivie d'un traitement de maintenance d'au minimum un an. L'efficacité de la BCG-thérapie a été démontrée dans de nombreuses études et il a été clairement établi la supériorité de ce traitement en comparaison avec la chimiothérapie. Järvinen et coll. ont comparé le taux de récurrences entre les patients bénéficiant d'une maintenance de mitomycine versus une maintenance de BCG. Les résultats ont montré 20% de moins de récurrences chez les patients traités avec l'immunothérapie.<sup>12</sup> Duchek et coll. ont comparé quant à eux le taux de récurrences chez des patients traités avec BCG versus une combinaison d'épirubicine et d'interféron alpha-2b. Après deux ans, on ne retrouvait plus de carcinome chez 73% des patients dans le groupe BCG versus 62% dans l'autre groupe.<sup>13</sup> Dans une sous-analyse, la supériorité du BCG était évidente surtout chez les patients avec un carcinome in situ concomitant.

Afin d'améliorer son efficacité, plusieurs études sont en cours pour essayer de trouver des traitements combinés en associant le BCG avec des molécules susceptibles d'aider le

**FIG 1** Reconnaissance tumorale par les cellules T

Une cellule T peut reconnaître une cellule tumorale par l'intermédiaire de son TCR (T-cell receptor) et d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) portant un antigène, ce qui va ainsi l'activer. L'expression, par la cellule tumorale, du ligand du récepteur inhibiteur (RI) induit un signal intracellulaire qui diminue fortement l'activation du lymphocyte T. L'utilisation d'IPCI (anticorps bloquant soit le RI, soit le ligand du RI) empêche l'induction du signal intracellulaire inhibiteur et restaure la fonctionnalité de la cellule T.



système immunitaire, comme l'administration concomitante d'un vaccin avec des protéines exprimées par la tumeur ou encore en injectant des cytokines stimulant le système immunitaire.<sup>11</sup>

La BCG-thérapie est toutefois contre-indiquée chez les patients atteints d'une tuberculose active, d'un déficit immunitaire sévère, d'une cystite radique ou encore d'un antécédent de réaction systémique au BCG.

Si les effets secondaires sévères du traitement sont observés chez moins de 5% des patients traités par BCG-thérapie, les effets secondaires mineurs sont beaucoup plus fréquents. Afin de les réduire, ce traitement ne devrait pas être administré si les patients présentent une macrohématurie, une infection urinaire symptomatique, ou encore après un sondage traumatique.<sup>14</sup>

Environ 30% des patients ne répondent pas à la BCG-thérapie et progressent vers un stade musculo-invasif.<sup>11</sup> Malheureusement, il n'y a actuellement pas de marqueurs prédictifs de la réponse au traitement. Il devient donc primordial d'identifier les patients résistant au traitement ainsi que ceux qui progresseront malgré une réponse initiale positive, comme par exemple via la cartographie génétique. De nouvelles investigations sont donc nécessaires.

### Nouvelles frontières de l'immunothérapie dans le cancer non musculo-invasif de la vessie

Au vu des effets secondaires et du taux de non-réponse au traitement de BCG, les IPCI pourraient avoir leur place dans le traitement des TVNMI. Pour cette raison, ils sont actuellement testés dans de nombreuses études, que ce soit en association ou pas avec la BCG-thérapie (**tableau 1**).

**TABLEAU 1** Essais cliniques de phase II/III avec des IPCI actuellement en cours

Essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi des IPCI pour traiter les cancers urothéliaux de la vessie.

PD-1: Programmed-Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed-Cell Death Ligand-1; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4; TVNMI: tumeur vésicale à un stade non-musculo-invasif; TVMI: tumeur vésicale ayant envahi le muscle détrusor; CIS: carcinome in situ.

Type de cancer de la vessie	Nom de l'anticorps (nom commercial)	Cible	Description	Numéro clinicaltrial.gov
TVNMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Patients réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02625961 (phase II)
TVNMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Voies intraveineuse ou intravésicale chez des patients à risque intermédiaire de récurrence	NCT03167151 (phase I/II)
TVNMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab seul ou en combinaison avec le traitement BCG	NCT02792192 (phase Ib/II)
TVNMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Patients réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02844816 (phase II)
TVNMI	Durvalumab (Imfinzi)	PD-L1	Patients avec CIS, réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02901548 (phase II)
TVMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Pembrolizumab en traitement néoadjuvant avec gemcitabine et cisplatine	NCT02690558 (phase II)
TVMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab traitement néoadjuvant, patients non éligibles pour une chimiothérapie	NCT02662309 (phase II)
TVMI	Nivolumab (Opdivo) et urélumab	PD-1, CD137	Nivolumab et urélumab en traitement néoadjuvant, patients non éligibles pour une chimiothérapie	NCT02845323 (phase II)
TVMI	Nivolumab (Opdivo)	PD-1	Nivolumab en traitement adjuvant vs placebo	NCT02632409 (phase III)
TVMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab en traitement adjuvant comparativement à l'observation (tumeur PD-L1+)	NCT02450331 (phase III)
TVMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Patients refusant ou inéligibles à la cystectomie, pembrolizumab avec radiothérapie	NCT02662062 (phase II)
Métastatique	Avélumab (Bavencio)	PD-L1	Cancer avancé localement ou métastatique, atézolizumab comme traitement de maintenance vs meilleurs soins de soutien	NCT02603432 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Durvalumab (Imfinzi) et/ou trémélimumab	PD-L1, CTLA-4	Métastase non opérable, durvalumab avec ou sans trémélimumab vs chimiothérapie	NCT02516241 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Métastase non opérable, pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie vs chimiothérapie	NCT02853305 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Nivolumab (Opdivo) et Ipilimumab (Yervoy)	PD-1, CTLA-4	Métastase non opérable, nivolumab et ipilimumab vs chimiothérapie	NCT03036098 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Métastase non opérable, atézolizumab avec chimiothérapie vs chimiothérapie seule	NCT02807636 (phase III)
Métastatique (seconde ligne de traitement)	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Cancer avancé localement ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie au platine, atézolizumab vs chimiothérapie	NCT02302807 (phase III)

L'étude de phase II, NCT02844816, teste l'efficacité de l'atézolizumab chez les patients ne répondant pas à la BCG-thérapie. Le but de l'étude est d'estimer la réponse complète à 25 mois des patients atteints de carcinome in situ de la vessie et d'évaluer la survie à 18 mois. Une injection intraveineuse d'atézolizumab est effectuée toutes les 3 semaines, pendant 17 cycles. L'étude de phase II, NCT02625961, teste par contre le pembrolizumab chez les patients atteints d'une TVNMI de haut grade récidivante après la BCG-thérapie et chez qui la cystectomie n'est pas une option. L'objectif principal est de mesurer le taux de réponses complètes à 3 ans. Une injection intraveineuse est effectuée toutes les 3 semaines pendant 2 ans. Les résultats des 2 études sont attendus en 2019.

## IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER MUSCULO-INVASIF DE LA VESSIE

Les patients atteints d'une TVMI sont généralement traités par cystectomie radicale et l'association d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine semble améliorer la survie de manière significative.<sup>15</sup> Malheureusement, tous les patients ne sont pas éligibles à cette chimiothérapie en raison d'une fonction rénale diminuée, d'un état général altéré ou d'un âge avancé. L'immunothérapie apparaît donc comme une alternative très prometteuse à la chimiothérapie. Les études cliniques en cours ont comme objectif de tester les IPCI en tant que traitement néoadjuvant, soit chez les patients inéligibles à une chimiothérapie, soit en combinaison à la chimiothérapie, ou encore en combinaison avec une radiothérapie chez les patients inéligibles pour une cystectomie (tableau 1).

Aucun traitement adjuvant n'est actuellement recommandé dans la prise en charge des TVMI.<sup>4</sup> La chimiothérapie à base de cisplatine est réservée seulement à un groupe restreint de patients qui ont bien récupéré après la chirurgie.

Les IPCI pourraient donc avoir leur place. Le nivolumab, un anti-PD-1, est comparé à un placebo dans une étude randomisée en double aveugle (NCT02632409) chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative. L'atézolizumab est quant à lui comparé à une observation sans traitement après chirurgie curative dans une étude randomisée multicentrique (NCT02450331). Elle devrait s'achever en 2022 et nous attendons impatiemment les résultats.

## IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DE LA VESSIE MÉTASTATIQUE

La chimiothérapie à base de cisplatine représente actuellement la première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique, mais environ 50% d'entre eux sont inéligibles pour cette thérapie, généralement à cause d'un mauvais état général. En deuxième ligne, une chimiothérapie de carboplatine/gemcitabine peut leur être proposée, avec une efficacité moindre et une survie estimée entre 8 à 12 mois.<sup>7</sup>

Balar et coll. ont publié récemment les premiers résultats concernant l'efficacité et la sécurité de l'atézolizumab en tant

que première ligne de traitement chez les patients inéligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. La survie moyenne était de 15,9 mois<sup>16</sup> et seulement 8% des patients ont dû arrêter le traitement à cause de sa toxicité, chiffre nettement meilleur que chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie par carboplatine/gemcitabine où 21% d'entre eux doivent arrêter la thérapie. Grâce à cette étude, l'atézolizumab a été approuvé au printemps 2017 par la FDA comme première ligne de traitement chez les patients inéligibles pour une chimiothérapie à base de cisplatine.<sup>17</sup>

En cas de progression pendant ou après la chimiothérapie à base de cisplatine, plusieurs IPCI ont déjà été approuvés comme deuxième ligne de traitement. En effet, le taux de réponses pour la deuxième ligne de traitement par chimiothérapie de vinflunine est de seulement 9% comparés aux 15-20% pour les IPCI.<sup>10</sup> La réponse au traitement était souvent dépendante du taux d'expression de PD-L1 par la tumeur.

## FUTUR DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Nous sommes actuellement à l'aube d'une nouvelle prise en charge thérapeutique du cancer de la vessie, quel que soit son stade, avec des études cliniques sur les IPCI, dont les premiers résultats vont tomber d'ici quelques mois. Comme pour tout traitement, il devient primordial d'identifier pour chaque patient la meilleure molécule à donner, afin de réduire le risque de résistance et donc de progression de la maladie.

Les IPCI ouvrent de nouvelles voies jamais atteintes jusqu'à présent, et l'évaluation de leur efficacité en combinaison avec les traitements existants reste à investiguer.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le traitement du cancer de la vessie est substantiellement inchangé depuis deux décennies avec des taux de récurrences, progression et mortalité toujours aussi élevés
- L'immunothérapie à base de BCG est utilisée depuis de nombreuses années et reste le traitement de choix dans les TVNMI de haut grade
- Certains IPCI sont déjà utilisés comme première ligne de traitement dans les cancers de la vessie métastatiques avec une toxicité nettement moins importante que les chimiothérapies proposées jusqu'à présent
- L'utilisation des IPCI pourrait être envisagée aussi chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non métastatique et les résultats des études cliniques en cours sont attendus prochainement
- Chaque patient étant unique, l'identification de la meilleure molécule à administrer afin de réduire le risque de résistance et donc de progression de la maladie reste un challenge pour les médecins

1 chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 10]; Available from: [www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer-dl-/fileadmin/downloads/sheets/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf](http://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer-dl-/fileadmin/downloads/sheets/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf)

2 Fakhrejahani F, Tomita Y, Maj-Hes A, et al. Immunotherapies for bladder cancer: A new hope. *Curr Opin Urol* 2015;25:586-96.

3 Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage ta t1 bladder cancer using eortc risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77.

4 Professionals S-O. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. 2015 [cited 2017 Sep 18]; Available from: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7>

5 Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et

al. Bladder cancer. *The Lancet* 2016;388:2796-810.

6 Advanced Bladder Cancer Meta-analysis. Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer [Internet]. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2017 Sep 22]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005246>

7 Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Le-comte A, et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer. *Prog Urol* 2016;27:S67-S91.

8 Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58-67.

9 Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558-62.

10 Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, Krabbe L-M. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017;1-15.

11 Green J, Fuge O, Allchorne P, Vasdev N. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Rep Urol* 2015;65.

12 Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin c instillation therapy in frequently recurrent ta t1 tumours without carcinoma in situ: A subgroup analysis of the prospective, randomised finnbladder i study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56:260-5.

13 Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010;57:25-31.

14 Professionals S-O. Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. 2015 [cited 2017 Sep 18]; Available from: [http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7\\_5](http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7_5)

15 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.

16 Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2017;389:67-76.

17 FDA Approves Frontline Atezolizumab for Some Bladder Cancer Patients [Internet]. Onclive. [cited 2017 Sep 24]; Available from: [www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-frontline-atezolizumab-for-some-bladder-cancer-patients](http://www.onclive.com/web-exclusives/fda-approves-frontline-atezolizumab-for-some-bladder-cancer-patients)

# Ialuril® Prefill

Reconstitue la couche de protection de GAG de l'urothèle en cas de cystite.



Combinaison hautement concentrée d'acide hyaluronique et sulfate de chondroïtine.

[www.ialuril.ch](http://www.ialuril.ch)



Seringue pré-remplie stérile pour l'instillation intravésicale.

- Réduit de manière significative la fréquence de cystites récidivantes.<sup>1,2</sup>
- Soulage les douleurs et l'urgence urinaire de manière significative en cas de cystite interstitielle.<sup>3</sup>
- Le chlorure de calcium diminue la viscosité et permet une instillation malgré la haute concentration des principes actifs.
- Avec un pratique adaptateur Luer-Lock pour tout cathéter.
- Made in Switzerland.

Literatur:

1. Damiano R et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 645-51. 2. Cicione A et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8(9-10): E721-7. 3. Porru D et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*. 2012; 23(9): 1193-9.

C : acide hyaluronique sel sodique, chlorure de calcium, sulfate de chondroïtine sel sodique en solution physiologique, stérile et apyrogène. CE produit médical. I : application intravésicale pour le rétablissement de la couche de glycosaminoglycane de l'urothèle en cas de cystites récurrentes de différentes origines. P : 1 instillation par semaine le premier mois, 1 instillation toutes les deux semaines le deuxième mois après une instillation chaque mois jusqu'à la rémission des symptômes. CI : aucune connue. EI : aucun connu. INT : aucune connue. PR : un emballage contient une seringue pré-remplie de 50 ml avec adaptateur Luer-Lock.

Pour de plus amples informations, veuillez consulter [www.ibsa.ch](http://www.ibsa.ch)



IBSA Institut Biochimique SA, Headquarters and Marketing Operations  
Via del Piano 29, CH-6915 Pambio-Noranco, [www.ibsa.ch](http://www.ibsa.ch)

Remue le monde.