



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 mai 2010

**GLIOLAN 30 mg/ml, poudre pour solution buvable**  
**B/1 flacon de 1,5 g (CIP : 573 225 1)**

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR MEDIZINISCHE SPEZIALPRÄPARATE mbH

Acide 5-aminolévulinique

Code ATC : L01XD04

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux médecins spécialistes en neurochirurgie

Statut médicament orphelin (13 novembre 2002)

Date de l'AMM (centralisée) : 7 septembre 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Acide 5-aminolévulinique

### 1.2. Originalité

GLIOLAN a pour principe actif l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), qui est métabolisé en porphyrines fluorescentes. Il a été montré que le tissu du gliome malin (grade III et IV) synthétise et accumule les porphyrines en réponse à une administration de 5-ALA. Après excitation avec une lumière bleue ( $\lambda = 400 - 410 \text{ nm}$ ), la protoporphyrine IX (PPIX), qui s'est accumulée de façon sélective dans les tissus malins, apparaît fortement fluorescente (couleur rouge) et peut donc être visualisée après modification appropriée d'un microscope neurochirurgical standard. A l'inverse, le tissu cérébral normal, qui ne présente aucune augmentation de la concentration en PPIX, renvoie la lumière bleue-violette et apparaît bleu.

### 1.3. Indication

« Gliolan est indiqué chez le patient adulte dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS). »

### 1.4. Posologie

« Ce médicament est exclusivement destiné aux neurochirurgiens expérimentés maîtrisant le traitement chirurgical du gliome malin, bénéficiant de connaissances approfondies de l'anatomie fonctionnelle du cerveau et ayant suivi une formation complète sur la chirurgie guidée par fluorescence.

La posologie recommandée est de 20 mg de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique par kilogramme de masse corporelle. La solution doit être administrée par voie orale trois heures (intervalle compris entre 2 et 4 heures) avant l'induction de l'anesthésie. L'utilisation du 5-ALA dans des conditions autres que celles expérimentées au cours des études cliniques comporte un risque indéterminé. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents Antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XD	Sensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique
L01XD04	Acide 5-aminolévulinique

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

Autres comparateurs :

Il s'agit des méthodes utilisées dans le but de permettre une meilleure visualisation de la tumeur :

- IRM intra-opératoire
- Neuronavigation
- Echographie

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de GLIOLAN ont été évaluées dans deux études cliniques détaillées ci-après :

- une étude MC-ALS.28/GLI de phase II non comparative.
- une étude MC-ALS.3/GLI de phase III comparative (étude pivot).

#### **Etude MC-ALS.28/GLI**

Etude de phase II non comparative ayant pour objectif principal la détermination de la valeur prédictive positive de la fluorescence tissulaire après administration de GLIOLAN chez des patients relevant d'une chirurgie suite à un gliome malin suspecté radiologiquement.

Le critère principal d'évaluation est la valeur prédictive positive de la fluorescence tissulaire, définie comme le pourcentage de patients chez qui l'identification de cellules tumorales est positive pour la totalité des biopsies pratiquées sur les zones à forte ou faible fluorescence.

Critères secondaires :

- évaluation de la valeur prédictive positive à l'échelle de la biopsie,
- corrélation entre tumeur/fluorescence résiduelle observée en per-opératoire et tumeur résiduelle visible à l'IRM postopératoire.

Critères d'inclusion :

- suspicion radiologique d'un gliome malin : structure tumorale avec prise de contraste augmentée en couronne nette ou festonnée et un noyau central hypodense à l'IRM (nécrose tumorale) mais sans zone tumorale hypodense étendue (exclusion des gliomes secondaires),
- indication à une résection chirurgicale,
- traitement chirurgical primaire de la tumeur, aucun autre pré-traitement spécifique de la tumeur,
- score de Karnofsky  $\geq 60\%$ ,
- âge 18 – 75 ans.

#### **Résultats**

L'âge médian des patients était de 61 ans. La majorité des tumeurs (87,9%) étaient de grade IV, principalement des glioblastomes multiformes.

Les résultats d'efficacité ont porté sur 33 patients. Chez 29 patients, un nombre total de 6 biopsies fortement ou faiblement fluorescentes était disponibles par patient. Pour 4 patients, 3 biopsies avec soit une fluorescence forte soit une fluorescence faible ont été réalisées.

Critère principal :

La cellularité tumorale moyenne par patient dans les biopsies fortement fluorescentes a été de  $79,1\% \pm 20,1\%$ , alors que la cellularité tumorale moyenne des biopsies faiblement fluorescentes a été de  $30,78\% \pm 27,88\%$  par patient. Sur l'ensemble des biopsies, la cellularité tumorale moyenne a été de  $79,1\% \pm 19,8\%$ .

Le nombre de biopsies qualifiées de « vrais positifs » a été plus important lorsque la qualité de fluorescence était forte (n=32) que lorsqu'elle était faible (n=25). En conséquence, la valeur prédictive positive a été de 100% (IC 90% : 91,1% - 100,0%) en cas de forte fluorescence et de 83,3% (IC 90% : 68,1% - 93,2%) en cas de faible fluorescence. La valeur prédictive positive de la fluorescence tissulaire (tout type de fluorescence) a été de 84,8%.

Critères secondaires :

La valeur prédictive positive de la fluorescence tissulaire au niveau de la biopsie a été de 96,2% : 100% en cas de forte fluorescence et 92,2% en cas de faible fluorescence.

Parmi les 185 biopsies évaluées, 7 échantillons n'ont révélé aucune cellule tumorale (faux positif). L'intensité de la fluorescence de tous les échantillons faux positifs était faible.

Environ 2/3 des biopsies non fluorescentes prélevées sur du tissu normal adjacent ont révélé la présence de cellules tumorales positives.

L'IRM post-opératoire a révélé la présence d'une tumeur résiduelle chez 2 patients parmi les 10 ayant eu une résection complète en per-opératoire (ce qui correspond à un échec de visualisation par cette technique de fluorescence).

### **Etude MC-ALS.3/GLI**

Etude de phase III<sup>1</sup> ouverte, randomisée ayant comparé la résection chirurgicale guidée par fluorescence après administration de GLIOLAN par rapport à la résection conventionnelle en lumière blanche chez des patients relevant d'une chirurgie suite à une suspicion radiologique d'un gliome malin.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 18 à 72 ans avec une IRM cérébrale évoquant un diagnostic de gliome malin uniloculaire (grade III et IV de l'OMS) pour qui un traitement chirurgical était indiqué. La localisation de la tumeur prenant le produit de contraste devait permettre une résection complète.

Critères de non inclusion :

- tumeurs localisées dans la ligne médiane, le ganglion basal, le cervelet ou le tronc cérébral
- score de Karnofsky <70,
- porphyrie, hypersensibilité aux porphyrines,
- insuffisance rénale ou hépatique,
- tumeur maligne autre que le carcinome basocellulaire.

Deux critères principaux étaient définis dans le protocole :

- pourcentage de patients ne présentant aucune tumeur visible à l'IRM cérébrale 72 heures après la chirurgie,
  - survie sans progression à 6 mois après la chirurgie définie par le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression ou d'un décès quelle qu'en soit la cause.
- La progression tumorale évaluée radiologiquement était définie comme la réapparition de la lésion tumorale (volume > 0,175 cm<sup>2</sup>) ou par une augmentation de la tumeur résiduelle de plus de 25% par rapport au volume constaté sur l'IRM 72 heures après l'intervention.

Les critères secondaires ont été :

- volume résiduel de la tumeur,
- survie sans progression à 9, 12, 15 et 18 mois après la chirurgie,
- survie globale,
- toxicité après une administration orale de GLIOLAN,
- état neurologique évalué à différentes dates : 7 jours, 6 et 12 semaines, 6, 9, 12 et 18 mois après le traitement chirurgical,

---

<sup>1</sup> Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler O et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma; a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006; 7: 392-401.

- comparaison des résultats des diagnostics par fluorescence (tumeur résiduelle per-opératoire) et des résultats précoces de l'IRM post-opératoire (tumeur résiduelle radiologique).

Traitements étudiés :

Les patients étaient randomisés pour recevoir ou non 20 mg/kg de GLIOLAN par voie orale  $3 \pm 1$  heures avant l'anesthésie.

A noter qu'avant de débiter l'étude, tous les centres participants devaient traiter 3 patients selon le protocole de l'étude pour le groupe GLIOLAN afin d'apprendre la méthode de résection de la tumeur guidée par fluorescence.

Après l'administration du médicament étudié, le traitement dans les 2 bras consistait à extraire chirurgicalement la tumeur. Le protocole de l'étude préconisait la résection la plus complète possible. A la fin de l'intervention, le chirurgien devait évaluer si toutes les zones de tumeurs avaient été retirées ou, dans le cas contraire, estimer la taille de la tumeur résiduelle

### **Résultats**

L'analyse de l'efficacité a porté sur 349 des 415 patients randomisés (31 ont été exclus notamment du fait de l'absence de résection réalisée, retrait de consentement, non disponibilité de l'analyse histologique, ...). L'âge médian des patients était de 60 ans. Environ trois quarts (77,7%) des patients présentaient un bon état général (score KPS  $\geq$  90%).

Critères principaux :

Le pourcentage de patients sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle a été de 63,6% dans le groupe GLIOLAN versus 37,6% dans le groupe comparateur ( $p < 0,0001$ ).

Le pourcentage de patients en survie sans progression à 6 mois a été de 20,5% dans le groupe GLIOLAN versus 11,0% dans le groupe comparateur ( $p = 0,0152$ ).

Critères secondaires :

- volume de la tumeur résiduelle

Le volume résiduel médian de la tumeur a été de  $0,0 \text{ cm}^3$  ( $0,0 - 45,1 \text{ cm}^3$ ) chez les patients du groupe GLIOLAN versus  $0,5 \text{ cm}^3$  (intervalle :  $0,0 - 32,6 \text{ cm}^3$ ) chez les patients du groupe comparateur. Chez 75% des patients de chacun des groupes, le volume résiduel a été  $\leq 0,7 \text{ cm}^3$  dans le groupe GLIOLAN versus  $\leq 2,1 \text{ cm}^3$  dans le groupe chirurgie sous lumière blanche ( $p < 0,0001$ ).

- taux de survie sans progression à 9, 12, 15 et 18 mois

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur ce critère (à 9 mois : 10,2% dans le groupe GLIOLAN versus 5,2% dans le groupe comparateur,  $p = 0,07$  et à 18 mois : 2,3% versus 1,2%,  $p = 0,68$ ).

- survie globale

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les 2 groupes : 14,3 mois dans le groupe GLIOLAN versus 13,7 mois dans le groupe chirurgie sous lumière blanche,  $p = 0,9170$ .

Le taux de survie à 1 an a été de 58% dans les 2 groupes.

### **3.2. Effets indésirables**

L'incidence globale des patients ayant eu un événement indésirable grave a été similaire dans les deux groupes de traitement, avec au moins un événement indésirable grave rapporté chez 29,9% des patients dans le groupe GLIOLAN et chez 23,1% des patients du groupe chirurgie sous lumière blanche.

La plupart des événements indésirables graves ont été de nature neurologique, avec une fréquence équivalente entre les 2 groupes de traitement (12,4% dans le groupe GLIOLAN et

11,6% dans le groupe comparateur). L'événement indésirable grave neurologique le plus fréquent a été des convulsions rapportées chez 6,0% des patients dans le groupe GLIOLAN et chez 2,9% des patients dans le groupe comparateur. Les autres événements indésirables graves neurologiques rapportés fréquemment ont été des convulsions codées en « Grand Mal » (groupe GLIOLAN : 3,5% versus groupe comparateur : 2,9%), aphasie (groupe GLIOLAN : 3,5% vs. groupe comparateur : 0,6%) et hémiparésie (groupe GLIOLAN : 4,0% versus groupe comparateur : 2,3%).

### **3.3. Conclusion :**

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de GLIOLAN dans la visualisation des tissus malins au cours de la résection chirurgicale guidée par fluorescence a été évaluée dans une étude de phase III ouverte randomisée ayant inclus 349 patients relevant d'une chirurgie en raison d'une suspicion radiologique d'un gliome malin.

Cette étude a comparé les résultats de l'intervention chez les patients ayant reçu GLIOLAN et opérés sous lumière bleue à ceux n'ayant reçu aucun produit modifiant la visibilité de la tumeur et opérés sous lumière blanche conventionnelle.

Deux critères principaux étaient prévus dans le protocole : le pourcentage de patients n'ayant plus de tumeur visible à l'IRM cérébrale 72 heures après la chirurgie et la survie sans progression à 6 mois après la chirurgie

Le pourcentage de patients sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle 72 heures après la chirurgie a été de 63,6% dans le groupe GLIOLAN versus 37,6% dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ).

Le pourcentage de patients en survie sans progression 6 mois après la chirurgie a été de 20,5% dans le groupe GLIOLAN versus 11,0% dans le groupe témoin ( $p = 0,0152$ ). Cette différence entre les groupes n'est plus observée sur ce critère 9, 12, 15 et 18 mois, après la chirurgie.

Aucune différence en termes de survie globale n'a été observée entre les deux groupes (le taux de survie à 1 an a été de 58% dans les 2 groupes).

Au total l'utilisation de GLIOLAN apporte une amélioration par rapport à la chirurgie sous lumière blanche dans la visualisation en per-opératoire des gliomes de haut grade objectivée par le pourcentage de patients sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle et la survie sans progression à 6 mois. Cependant, cet avantage en survie sans progression s'estompe aux évaluations suivantes entre le 9<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> mois, après la chirurgie et la survie globale n'est pas augmentée par GLIOLAN.

Les données sur la valeur prédictive de la fluorescence tissulaire issues de l'étude de phase II ont montré les limites de cette technique :

- environ 2/3 des biopsies non fluorescentes prélevées sur du tissu normal adjacent ont révélé la présence de cellules tumorales positives.
- l'IRM post-opératoire a révélé la présence d'une tumeur résiduelle chez 2 patients parmi les 10 ayant eu une résection complète en per-opératoire (ce qui correspond à un échec de visualisation par cette technique de fluorescence).

La Commission souligne que l'utilisation de GLIOLAN est conditionnée par une formation particulière des neurochirurgiens à cette technique et la disponibilité d'un type particulier de microscope équipé d'un module délivrant la lumière bleue ( $\lambda = 400 - 410 \text{ nm}$ ).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les gliomes malins engagent le pronostic vital ;  
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée diagnostique per-opératoire ;  
Cette spécialité est un médicament de première intention ;  
Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les gliomes malins, de stade III et IV, affections cliniques rares mais rapidement évolutives, est modéré.

L'amélioration du dépistage de ces cancers s'inscrit dans une priorité de santé publique qu'est l'amélioration de la prise en charge des cancers (priorité GTNDO ).

Au vu des données disponibles, la spécialité GLIOLAN, permettant une résection chirurgicale guidée par fluorescence des gliomes, permet une exérèse plus complète du tissu malin. Cependant, les résultats des études cliniques ne montrent pas d'impact de GLIOLAN sur la survie globale des patients atteints de gliomes malins. Par ailleurs, il n'y a pas de données sur l'impact de GLIOLAN sur la qualité de vie.

Une transposabilité difficile est à prévoir, qui limitera l'utilisation de cette méthode en raison des contraintes d'équipement en microscopes adaptés qui pourraient prendre plusieurs années et de son utilisation réservée aux neurochirurgiens ayant suivi une formation spécialisée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

GLIOLAN apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la prise en charge du gliome malin de haut grade (III et IV de la classification de l'OMS).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2 3 4</sup>

Le traitement actuel des gliomes malins de haut grade associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (plus particulièrement aujourd'hui le témozolomide).

Le principal objectif de la chirurgie est la réalisation d'une exérèse la plus étendue possible tout en évitant d'induire un handicap fonctionnel important ou une aggravation d'un handicap déjà présent. Il est globalement admis que la médiane de survie est liée à la qualité de l'exérèse et à l'adjonction d'une radio et chimiothérapie. Ainsi, pour une médiane de survie de 12 mois, le gain de temps de survie serait de 8 à 14 semaines, en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale.

Des aides techniques notamment l'IRM intra-opératoire, la neuro-navigation et l'échographie peuvent optimiser cette exérèse chirurgicale.

GLIOLAN représente une aide à la visualisation de la tumeur en cours d'intervention. Il n'y a pas aujourd'hui de médicament équivalent disposant d'une AMM. L'avantage essentiel de ce

---

2 Albert F-K, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early post-operative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma : objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45-61.

3 Hall WA. Extending survival in gliomas : surgical resection or immunotherapy ? *Surg. Neurology* 2004; 6 : 145-8

4 Laws ER. Detection of brain tumor invasion and micrometastasis in vivo by expression of enhanced green fluorescent protein. *Neurosurgery* 1998; 43: 1442.



médicament est donc d'augmenter les possibilités d'exérèse complète de ces tumeurs malignes.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de GLIOLAN est représentée par les patients adultes atteints d'un gliome malin de grade III ou IV chez qui une intervention chirurgicale est possible.

En France, l'incidence des gliomes malins est de 3 000 patients par an<sup>5</sup> dont environ trois quarts sont des adultes, soit 2 300 patients.

Soixante-quinze pour cent (75%) des gliomes sont des gliomes de grade III ou IV<sup>6</sup>, soit 1 730 patients.

Etant donné d'une part la nécessité d'une formation particulière des neurochirurgiens à cette technique et d'autre part la disponibilité d'un type particulier de microscope équipé d'un module délivrant la lumière bleue ( $\lambda = 400 - 410 \text{ nm}$ ), les experts estiment qu'un quart à un tiers de ces patients adultes pourrait bénéficier d'une chirurgie avec GLIOLAN, soit environ 430 à 580 patients.

La population cible de GLIOLAN est estimée à 430 à 580 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients atteints de gliomes malins et opérés avec utilisation de GLIOLAN. Cette étude aura pour objectifs de documenter en situation réelle :

- les caractéristiques des patients (sexe, âge, type de tumeur, etc.)
- les caractéristiques des chirurgiens prenant en charge ces patients (expérience, ...)
- les traitements médicaux et/ou chirurgicaux mis en place suite au diagnostic
- l'évolution clinique post-chirurgicale des patients (séquelles neurologiques, etc.)

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.

La Commission de la Transparence réévaluera cette spécialité à l'issue de 2 ans du début de l'utilisation effective du produit.

---

<sup>5</sup> Psimaras D, Delattre JY. Perspectives dans le diagnostic et la prise en charge des gliomes malins. Cancer Radiothérapie 2008; 12:695–700.

<sup>6</sup> Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. Cancer 1997; 79: 1195-1202.