

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GLIOLAN (acide 5-aminolévulinique)

Progrès thérapeutique mineur dans l'aide à la visualisation de la tumeur en cours d'intervention pour gliome malin

L'essentiel

- ▶ 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).
- ▶ Il représente un progrès mineur en termes de pourcentage de patients n'ayant plus de tumeur visible à l'IRM cérébrale 72 heures après la chirurgie et en terme de survie sans progression, 6 mois après la chirurgie.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement des gliomes malins de haut grade associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (plus particulièrement le témozolomide).
- Le principal objectif de la chirurgie est une exérèse la plus étendue possible tout en évitant d'induire un handicap fonctionnel important ou une aggravation d'un handicap existant. 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
GLIOLAN représente une aide à la visualisation de la tumeur en cours d'intervention. Il n'existe pas actuellement de médicament équivalent disposant d'une AMM. L'avantage essentiel de ce médicament est d'augmenter les possibilités d'exérèse complète de ces tumeurs malignes.

Données cliniques

- Une étude ouverte randomisée, ayant inclus 349 patients relevant d'une chirurgie en raison d'une suspicion radiologique de gliome malin, a comparé les résultats de l'intervention chez les patients ayant reçu GLIOLAN, opérés sous lumière bleue, et chez ceux n'ayant reçu aucun produit modifiant la visibilité de la tumeur, opérés sous lumière blanche conventionnelle.
Le pourcentage de patients sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle 72 heures après la chirurgie (un des deux critères principaux) 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 (autre critère principal) 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 9, 12, 15 et 18 mois après la chirurgie.
La survie globale n'a pas été différente entre les deux groupes (survie à 1 an de 58 % dans les deux groupes).
- 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 adjacent d'aspect normal ont révélé la présence de cellules tumorales positives ;
 - l'IRM post-opératoire a montré la présence d'une tumeur résiduelle chez 2 patients parmi les 10 ayant eu une résection complète per-opératoire (ce qui correspond à un échec de visualisation par cette technique de fluorescence).

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes en neurochirurgie.

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GLIOLAN est modéré.
- GLIOLAN apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du gliome malin de haut grade (III et IV de la classification de l'OMS).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

