

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
Selección de medicamentos

ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO  
(GLIOLAN® / GEBRO PHARMA S.A.)

Presentación	Grupo terapéutico
CN 661524: vial 30mg/mL 1,5g polvo para solución oral E/1 PVL= 980 €	L01XD: AGENTES USADOS EN TERÁPIA FOTODINÁMICA
Excipientes	Naturaleza del recipiente
-	Vial de vidrio tipo II
Período de validez	Estabilidad
3 años	Reconstituido: 24h a 25°C
Solicitado por	Dr. C. Botella Asunción (Jefe Servicio Neurocirugía)
Fecha solicitud	17/06/2011
Fecha autorización en España	12/11/2009
Intercambio terapéutico por/de	-

**Estructura y mecanismo de acción**

El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) es un precursor natural del grupo hemo que se transforma mediante una serie de reacciones enzimáticas intracelulares en protoporfirina IX (PPIX), compuesto con fluorescencia roja. Las células de glioma maligno grado III y IV captan y transforman 5-ALA en PPIX en mayor medida que las células sanas. Esta propiedad se utiliza

para la diferenciación de tejido enfermo, que exhibe fluorescencia roja, y tejido sano, no fluorescente, en neurocirugía para extirpación de este tipo de tumores.<sup>1-2</sup>

**Indicaciones y posología**

En la tabla 1 se relacionan las indicaciones y la pauta posológica de 5-ALA.<sup>1</sup>

Principio activo	Indicación	Dosis oral
Ácido 5-aminolevulínico	Visualización de tejido maligno durante la intervención quirúrgica de glioma maligno (grado III o IV) en pacientes adultos	20 mg/kg, 2-4h antes de la intervención

Tabla 1. Indicación y pauta posológica de ácido 5-aminolevulínico. Datos obtenidos a partir de la ficha técnica.

*Modo de administración:*

Reconstituir el vial con 50 mL de agua potable para obtener una solución incolora o amarillenta. Administración vía oral.

*Pacientes con porfiria aguda o crónica*

Uso contraindicado

*Pacientes ancianos*

Sin recomendaciones especiales.

*Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática*

No existen estudios en población con insuficiencia renal o hepática relevante, por lo que se recomienda utilizar con precaución en este tipo de pacientes

*Embarazadas*

Uso contraindicado.

*Niños y adolescentes*

No existe experiencia.

## COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### Selección de medicamentos

#### Farmacocinética

5-ALA presenta una biodisponibilidad oral de 50-60%. Sufre metabolismo hepático de primer paso y alcanza concentraciones máximas en plasma a las 0,5-2h de la administración. 5-ALA es mayoritariamente captado por células hepáticas, renales, endoteliales y cutáneas, así como por gliomas malignos. Su grado de unión a proteínas plasmáticas se desconoce. Se metaboliza intracelularmente a PPIX, que exhibe fluorescencia roja, ofreciendo contraste entre tejido enfermo y sano durante un tiempo promedio de 9h. Se elimina mayoritariamente de forma inalterada en orina.<sup>1-2</sup>

#### Efectos adversos

Las reacciones adversas asociadas al uso de 5-ALA son hipotensión, náuseas, fotodermatitis y reacciones de fotosensibilidad, pese a que son poco comunes, afectando a 1 de cada 1000 pacientes.<sup>1-3</sup>

Para minimizar la aparición de dichas reacciones de fotosensibilidad, se recomienda minimizar la exposición del paciente a fuentes lumínicas intensas durante 24 h post-cirugía. Así mismo, se recomienda evitar el uso concomitante de otras sustancias potencialmente fototóxicas.

En el ensayo clínico fase III de la autorización del medicamento, se registró un aumento transitorio de las enzimas hepáticas sin sintomatología clínica asociada. Los niveles máximos se produjeron de 7 a 14 días después de la administración del fármaco. Se recomienda evitar el uso concomitante de otros principios hepatotóxicos durante 24 h post-cirugía.

#### Análisis de la evidencia disponible

El tratamiento quirúrgico de los gliomas de alto grado constituye una práctica habitual en los servicios de neurocirugía. Los resultados terapéuticos y la eficacia de las terapias concomitantes (radioterapia y quimioterapia) mejoran conforme aumenta el grado de resección del tumor<sup>7</sup>. Según series de casos publicadas, se consigue una resección completa del glioma en menos del 30% de los pacientes operados según la técnica quirúrgica habitual<sup>8</sup>. La resección guiada por fluorescencia con la utilización de 5-ALA puede constituir una herramienta de mejora de este tipo de intervenciones.

Existe un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado que compara el porcentaje de pacientes con resección completa de glioma de alto grado III-IV (RC) y la supervivencia libre de progresión a seis meses en función de que fuesen intervenidos utilizando 5-ALA, a dosis de 20 mg/kg vía oral 2-4 h antes de la intervención, y microscopio de fluorescencia o según la práctica quirúrgica convencional con luz blanca<sup>3</sup>. Los 349 pacientes fueron aleatorizados teniendo en cuenta su edad ( $\leq 55$  años vs  $\geq 55$  años) y estado neurológico (índice de Karnofsky 70-80 vs  $>80$ ), siendo sometidos a radioterapia estándar postquirúrgica independientemente del brazo de tratamiento al que pertenecieran. Se dispone de un análisis intermedio de resultados y del análisis final<sup>4</sup>. En este último, se evidenció un aumento significativo del número de RC en el grupo del 5-ALA en comparación con el grupo de intervención convencional (63,6% vs 37,6%,  $p < 0,0001$ ). La supervivencia libre de progresión a los seis meses de la intervención, considerada como un hallazgo radiológico de reaparición del tumor o aumento de tamaño de glioma residual, puso de manifiesto una diferencia significativa a favor del grupo tratado con 5-ALA (5-ALA 35,2% vs convencional 21,8%,  $p = 0,004$ ). El análisis de Kaplan-Meier de la

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
Selección de medicamentos

supervivencia libre de progresión a los seis meses de la intervención definida según los criterios de Macdonald, que tienen en cuenta el uso de esteroides y los signos neurológicos además de los hallazgos radiológicos, evidenciaban resultados similares (5-ALA 46% vs convencional 29,3%,  $p=0,0331$ ), (figura 2). Sin embargo,

no se observaron diferencias significativas entre grupos en lo que a supervivencia global se refiere, si bien el estudio no estaba diseñado para ponerla de manifiesto (14,3 meses del grupo 5-ALA vs 13,7 meses del grupo control,  $p=0,917$ ).

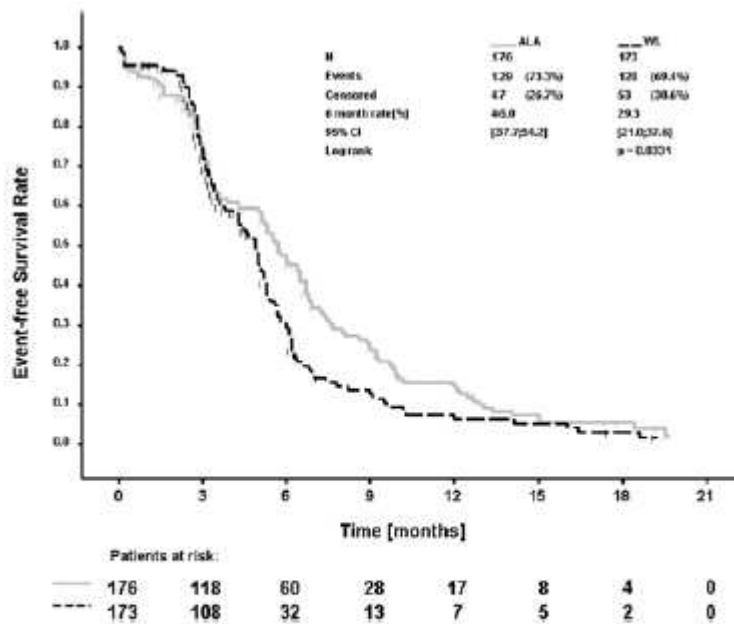


FIG. 2. Kaplan-Meier curves showing PFS by using a combined end point analysis adapted from Macdonald et al. Progression is defined as a > 25% increase in size of enhancing tumor or any new tumor on MR imaging studies, or neurological worsening (that is, increase in the NIH-SS score of  $\geq 1$  compared with the preceding visit) in case of stable or increased use of steroids.

En lo referente a la seguridad, no existieron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre las dos intervenciones a estudio (tabla 1), con la excepción en la incidencia de hipertensión intracraneal, significativamente más frecuente en el grupo de técnica convencional (ALA 0% vs convencional 2,3%). Se observó un mayor deterioro en la escala NIH-SS en el grupo 5-ALA a las 48 h de la operación, diferencia que desapareció en posteriores tiempos de muestreo y que se dio en pacientes con déficits neurológicos de base (tabla 1).

Deterioration of the NIH-SS score  $\geq 1$  point compared to preoperative (baseline) score

Time	ALA Group (%)	WL Group (%)	p Value
48 hrs postop	26.2	14.5	0.02
7 days postop	20.5	10.7	0.09
6 wks postop	17.1	11.3	0.29
3 mos postop	19.6	18.6	0.77

Tabla 1. Deterioro  $\geq 1$  punto en la escala NIH-SS respecto a la puntuación preoperatoria.

Se dispone de un estudio retrospectivo de cohortes que utiliza los datos del ensayo

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
Selección de medicamentos

antes mencionado y cuya finalidad es demostrar el beneficio en la supervivencia global que supone conseguir una RC del glioma frente a una resección parcial del mismo<sup>5</sup>. En este estudio, se generaron dos cohortes que se diferenciaban en el grado de resección del glioma conseguido durante la intervención, véase, RC o resección parcial (RP), independientemente de que hubieran sido intervenidos con 5-ALA y microscopio de fluorescencia o con luz blanca ordinaria. Se tuvieron en cuenta los factores de confusión edad (<55 años vs >55 años), valor del índice de Karnofsky (70-80 vs >80), localización del tumor (cercana a estructuras cerebrales elocuentes vs no cercana a estructuras cerebrales elocuentes) y terapias adyuvantes (quimioterapia o reintervención quirúrgica), ya que se consideran los principales factores pronóstico en estos pacientes. Las dos cohortes eran comparables salvo en edad, dado que la cohorte de RC presentaba pacientes más jóvenes, y en el tipo de localización del glioma, en la que los pacientes con RC presentaban un mayor porcentaje de tumores en una localización no cercana a áreas cerebrales elocuentes. Los resultados de este estudio determinan que los pacientes con RC presentan una mayor supervivencia global que aquellos que presentan RP (RC 16,9 meses vs RP 11,8 meses,  $p < 0,0001$ ). Así mismo, los pacientes con RP eran sometidos a reintervención antes que aquellos en los que se había conseguido una RC (RP, 6,7 meses, IC95% 6,2-7,7; RC, 9,5, IC95% 7,6-11,8;  $P = 0,0582$ ). Debido a la heterogeneidad de los grupos en lo que a edad se refiere, se desarrollaron curvas de Kaplan-Meier estratificadas por edad (<60 años vs >60 años), observándose la misma influencia del grado de resección, independientemente de la edad (figura 2 y 3). El resto de factores de confusión no presentaron influencia en el efecto del grado de resección sobre la supervivencia global.

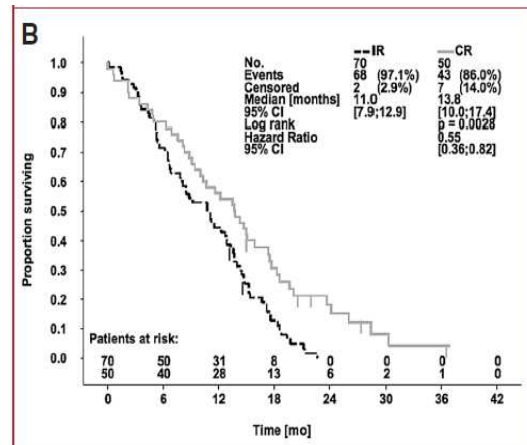
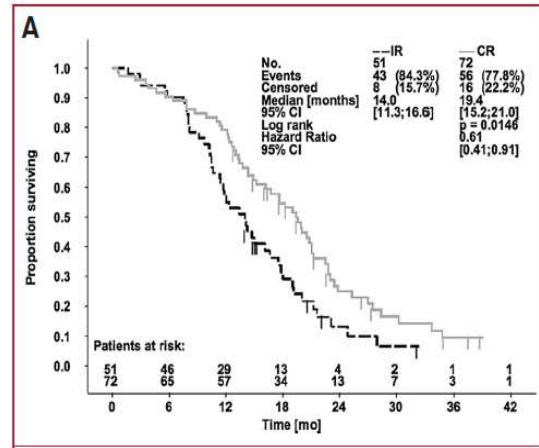


Figura 2. Análisis Kaplan-Meier en < 60 años  
Figura 3. Análisis Kaplan-Meier en < 60 años

Este estudio demuestra el beneficio pronóstico de la RC del glioma frente a la RP con un grado de evidencia 2b. Existe otro estudio retrospectivo de cohortes en el que se utilizan los datos obtenidos en el ensayo fase III cuyos resultados son similares a los mencionados en el anterior (supervivencia global: RC 16,7 meses vs RP 11,8 meses,  $p < 0,0001$ ). En este estudio se utiliza un estratificado adicional según criterios de clasificación del análisis RTOG-RPA<sup>6</sup>. En este análisis se estudiaron las variables pronóstico en glioma maligno, estratificando los pacientes en seis clases de tratamiento en función de la mejora incremental en la supervivencia. Entre las variables pronóstico están la edad o el índice de Karnofsky, que podrían

## COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### Selección de medicamentos

afectar a los resultados de supervivencia global y enmascarar el valor pronóstico de la RC en la misma. Este estudio pone de manifiesto la importancia de conseguir una RC del glioma, ya que tiene una influencia causal en la supervivencia.

#### Estudio económico

La aproximación del coste se muestra en la tabla 2.

	PVL Envase/Unitario
GLIOLAN 30 mg/mL vial 1,5 g polvo para solución oral	980 € 940,8 €*

Tabla 2. Coste de la presentación de 5-ALA.

\*PVL al aplicar el descuento ofrecido por el laboratorio fabricante.

Se trata de un coste añadido de 5-ALA respecto a la intervención con luz blanca.  
Número de pacientes/año estimados: 50 pacientes.  
Coste añadido anual de 5-ALA estimado: 47.040 €.

#### Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - Libre: Aminolevulinic AND glioma
  - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I, IIb
- ✓ Grado de recomendación: A

#### Conclusiones

El 5-ALA es un precursor del grupo hemo que se transforma intracelularmente en protoporfirina IX, producto que exhibe fluorescencia roja. Al acumularse mayoritariamente en las células de glioma maligno (grado III y IV), les confiere la capacidad de emitir fluorescencia roja. Esta propiedad permite utilizar este compuesto como soporte técnico en operaciones quirúrgicas para facilitar la extirpación de gliomas de alto grado<sup>1-2</sup>.

Los resultados del ensayo fase III aleatorizado y controlado en el que los pacientes eran sometidos a resección quirúrgica de glioma de alto grado bien usando 5-ALA y microscopio fluorescente para visualizar el tumor, o bien luz blanca, determinan un aumento significativo en el

número de resecciones completas obtenidas y la supervivencia libre de progresión a seis meses en los pacientes en los que se utilizó 5-ALA. La incidencia de efectos adversos resultó comparable en los dos grupos de intervención<sup>3-4</sup>.

Posteriores estudios retrospectivos de cohortes han relacionado la supervivencia con el grado de resección conseguido, evidenciando un aumento de supervivencia significativo en pacientes en los que se había conseguido una RC del glioma. En estos estudios se ponen de manifiesto otros factores pronósticos que deben ser tenidos en cuenta: edad e índice de Karnofsky, que sin embargo, no influyen en el valor pronóstico de la RC del glioma<sup>5-6</sup>.

En base a todo esto, al tratarse de un medicamento que consigue aumentar el número de RC y por lo tanto, en última instancia, aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes afectados de glioma de alto grado, **se recomienda la inclusión de ácido 5-aminolevulínico en la GFT del Hospital**. Se recomienda desarrollar un protocolo de utilización de dicho medicamento para casos en los que dicho soporte fluorescente suponga una mejora en la eficacia de la intervención respecto al uso de luz blanca.

#### Grado Recomendación del CIM: A

Se incluye en la GFT sin recomendaciones específicas

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
Selección de medicamentos

**BIBLIOGRAFIA**

1. GLIOLAN®. Ficha técnica.  
([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000744/human\\_med\\_000807.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000744/human_med_000807.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d124))
2. Aminolevulinic acid. Micromedex® 2.0.  
([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000744/human\\_med\\_000807.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000744/human_med_000807.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d124))
3. Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin Neurosurg. 2008;55:20-6.
4. Stummer W. et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. Clinical article. J Neurosurg 2011 114:613-23.
5. Stummer W et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. Neurosurgery. 2008 62:564-76.
6. Pichlmeier U et al. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. Neuro Oncol. 2008 10:1025-34.
7. Van den Bent MJ et al. Impact of the extent of resection on overall survival in newly-diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolamide: further analysis of EORTC study. Eur J Cancer Suppl 2005 3: 134.
8. Lacroix M et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 2001 95:190-198.

**AUTORAS:** Dras. Silvia Valero y Eva Romá

**TIEMPO:** 30 h  
**Nº REGISTRO:** 0511