

## Aminolevulinat d'Hexil

Diagnòstic del carcinoma de bufeta  
Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall  
d'Hebron  
Data 14/12/2007 Codi: 25/07

### 1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr xxx

**Servei:** Diagnòstic del Carcinoma de bufeta

**Justificació de la sol·licitud:** Mijor diagnòstic del carcinoma in situ de bufeta.

**Data recepció de la sol·licitud:** 06/07/2007

**Autors:** Joan Carles Juárez, Lourdes Girona.

### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Aminolevulinato d'hexil (AH) clorhidrat (Hexaminolevulinat)

**Nom comercial:** Hexvix®

**laboratori:** Amersham Health

**Grup terapèutic:** Altres agents per diagnòstic. **Codi ATC:** V04CX

**Via d'administració:** Intravesical

**Dispensació:** Recepta Mèdica. Diagnòstic Hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat EMEA

Taula I

Presentacions i preu	Envàs de x unitats	Cost / envàs PVP €	Cost per unitat PVP €
Hexvix ® 85 mg( 100mg de CIH de AH)	1	465,54	465,54

### 3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

L'instilació vesical del AH produeix una acumulació intracelular de les porfirines a les lesions de la pared vesical (precursor fisiològic de les porfirines) . Aquestes porfirines són fotoactives i fluorescents amb emissió de llum vermella com resposta de la excitació amb llum blava. Això genera que les possibles lesions presenten una tonalitat vermella sobre un fons blau. Aquest contrast permetria diagnosticar de forma més sensible els *carcinomes in situ* (CIS) mitjançant citoscòpia amb llum blava que la citoscòpia convencional amb llum blanca.

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

**AEMPS:** Detecció del càncer de bufeta (p. ex., del carcinoma *in situ*) en pacients amb càncer de bufeta conegut o alta sospita del mateix segons els resultats d'una citoscòpia de cribat o una citologia urinària positiva. La citoscòpia de fluorescència amb llum blava s'hauria d'utilitzar com un mètode adjuvant a la citoscòpia estàndard amb llum blanca per servir de guia en els procediments de presa de biòpsies.

**FDA:** mateixa indicació que AEMPS

#### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

1º Buidament previ de la bufeta

2º Instilar a la bufeta, a través d'un catèter, 50 ml de la solució de Hexvix. El pacient ha de retenir el líquid a la bufeta durant aproximadament 60 minuts.

3º Evacuar la bufeta, i començar l'exploració citoscòpica amb llum blava en un màxim de 60 minuts. S'ha d'explorar als pacients amb llum blanca com amb llum blava per obtenir un mapa de totes les lesions existents a la bufeta. Normalment s'hauria d'utilitzar llum blanca per fer les biòpsies de totes les lesions localitzades. El citoscòpi ha de portar el filtres per ambdues

classes de llum (longitud d'ona: 380 - 450 nm). La dosi habitual (de llum blanca i de llum blava) oscil·la entre 180 i 360 J amb una intensitat de 0,25 mW/cm<sup>2</sup>.

### 3.4 Farmacocinètica.

En estudis de models animals s'ha observat concentracions elevades d'AH a la paret de la bufeta després de la seva administració intravesical. En voluntaris sans, la biodisponibilitat sistèmica de la radioactivitat total després de l'instil·lació intravesical d'AH marcat radioactivament va ser d'aproximadament un 5-10%.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

No es disposa d'altres fàrmacs de diagnòstic semblants amb la mateixa indicació.

## 4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Destaquen 5 estudis publicats

### 4.2. Resultats dels assaigs clínics

Taula II

**Jichlinski et al. Hexyl Aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer- a multicenter study. J Urol 2003;170(1):226-9.**

-Nº de pacients: 52; biòpsia confirmada en 45 pacients (X edat=72 anys)  
-Disseny: Estudi en fase III multicèntric, per determinar la sensibilitat i especificitat de la citoscòpia amb HAL en pacients amb carcinoma de bufeta superficial segons resultats histològics de les biòpsies.  
-Criteris d'inclusió: Adults amb sospita de carcinoma de bufeta  
-Tipus d'anàlisi: Intenció de tractar.

#### Resultats

Variable avaluada	AH (n= 45)	Llum blanca (n=45)
<b>Variable principal</b>		
Sensibilitat (% pacients)	43 (96%)	33 (77%)
Especificitat (%pacients)	3 (43%)	3(43%)
<b>Biòpsies</b>		
Sensibilitat (%)	76% (108/143)	46% (65/140)
Especificitat (%)	79% (221/278)	93% (255/274)

Es van fer 5 biòpsies per pacient i es van verificar histològicament 143 tumors histològics en 45 pacients, dels quals 13 presentaven CIS. El diagnòstic per AH es va verificar en un 96 % dels pacients ve 77% amb llum blanca. 12 pacients, dels pacients amb CIS van ser diagnosticats per AH.

Taula III

**Schmidbauer et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol. 2004 ;171(1):135-8**

Estudi en fase III europeu multicèntric, que fa una comparació intraindividual i controlada de la citoscòpia estàndard i la citoscòpia amb AH en 211 pacients amb sospita de carcinoma de bufeta. Es van biopsar totes les àrees sospitoses i els tumors. També es va reseccionar una mostra de l'epiteli aparentment normal com de referència. Les mostres van ser valorades per un anatomopatòleg no informat de l'origen de les mateixes. Dels 211 pacients, 83 van presentar CIS, dels quals 62 pacients es van diagnosticar amb AH i 33 amb llum blanca.

Taula IV

**Jocham D et al Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol. 2005 ;174(3):862-6.**

Estudi obert en fase III en 146 pacients amb coneixement o sospita de carcinoma de bufeta. Es va confirmar en 115, tots els pacients van rebre AH a la bufeta durant un hora abans de la citoscòpia amb llum blanca i llum blava. Es van prendre biòpsies, examinades per un anatomopatòleg independent i un uròleg independent va recomanar un tractament segons la biòpsies i la història clínica. Es van avaluar els tractaments segons el mètode citoscòpic emplenat. El 96% dels tumors es van detectar amb AH, vs el 77% amb citoscòpia estàndard, per tumors les diferències van ser: displàsia: 93% vs 48, CIS: 95% vs 68%, tumors papil·lar superficials: 96% vs 85%. La detecció amb AH va generar un tractament més complert en 25 pacients (17%). 1 de cada 5 pacients van rebre un tractament més apropiat.

Taula V

**Grossman HB et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol. 2007;178(1):62-7**

311 pacients amb coneixement o sospita de carcinoma de bufeta. Es van trobar 108 tumors no invasius. El AH va permetre diagnosticar 1 tumor en Ta i un papil·lar T1 en més dels pacients amb tumors.

Taula VI

**Fradet Y et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol. 2007 Jul;178(1):68-73**

Estudi multicèntric en 298 pacients amb coneixement o sospita de carcinoma de bufeta. Comparem AH amb citoscòpia de llum blanca. Primer es fa el diagnòstic amb llum blanca i després amb AH. Es van avaluar 196. En 58 pacients es van trobar 113 CIS, 104 (92%) es van diagnosticar amb AH i 77 (68%) amb citoscòpia estàndard.

**4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats**

- El comparador, citoscòpia convencional amb llum blanca, es l'adequat.
- Els diferents estudis agrupen poblacions considerables diagnosticades amb aquest agent de diagnòstic.

**4.3 Avaluació de fonts secundàries**

- La societat europea d'urologia (EAU), ho recomana com tècnica més sensible, que la citoscòpia convencional per detectar el CIS: Directrius de l'EAU de 2005 sobre el diagnòstic i el tractament del carcinoma urotelial in situ.

## 5.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Les reaccions adverses més freqüentment comunicades van ser espasme vesical, referit per el 3,8% dels pacients, dolor vesical, referit per el 3,3% dels pacients, disúria al el 2,7% dels pacients. Totes eren previsible.

### 5.2. Precaucions d'ús en casos especials

-No hi han dades sobre l'exposició a l'embarç i la lactància. Esta contraindicat en dones en edat fèrtil.

-No hi ha dades de l'ús repetit com a seguiment del tractament del càncer de bufeta.

-No pot utilitzar-se en pacients amb risc important d'inflamació vesical: després de l'administració de teràpia amb BCG o en casos de leucocitúria moderada o intensa. S'ha de descartar la inflamació vesical mitjançant citoscòpia abans d'administrar el fàrmac. La inflamació pot produir un augment d'acumulació de porfirines i un major risc de toxicitat local degut a la il·luminació així com una falsa fluorescència. .

Si es constata la presència d'una inflamació vesical extensa durant l' exploració amb llum blanca, s'ha d'evitar l'exploració amb llum blava.

Als pacients que han estat sotmesos recentment a procediments quirúrgics vesicals existeix un risc augmentat de falsa fluorescència a l'àrea de recessió.

## 6. ÀREA ECONÒMICA

Taula V

	Dosis diària	Cost total (PVP, €)
Cost per pacient (cost per diagnòstic)	1 vial de 85 mg de AH)	465,54

El nombre de malalts que es preveu tractar en un any es de 30 casos segons dades del servei d'urologia. El cost anual estimat per l'hospital seria de 13962 €

## 7.- ÀREA DE CONCLUSIONS.

### 7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

La cistoscòpia amb AH permet detectar tumors vesicals del tipus CIS amb major sensibilitat que la cistoscòpia estàndard amb llum blanca. La instilació amb aquest contrast té un bon perfil de seguretat. El resultats d'alguns estudis mostren una millor detecció que pot generar un tractament més apropiat que amb cistoscòpia estàndard.

### 7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Es recomana la seva introducció amb protocol d'ús, com mètode adjuvant a la cistoscòpia estàndard, considerant que la inflamació de la bufeta pot generar falsos positius

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1- Hexvix®. Fixa tècnica consultat en [www.emea.com](http://www.emea.com)

2- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinat fluorescence cystoscopy: a new

diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer. A multicenter study. J Urol 2003 Jul; 170 (1): 226-9.

3 -Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004 Jan; 171 (1): 135-8.

4- Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imedin: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005 Sep; 174 (3): 862-6; discussion 866.

5-Grossman HB et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol. 2007 Jul;178(1):62-7

6-Frampton J.E., Plosker G.L., Hexyl aminolevulinate in the Detection of Bladder Cancer. Drugs 2006; 66 (4): 571-578.

7-Van der Meijden, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005;48: 363-71.

8- Fradet Y et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol. 2007 Jul;178(1):68-73