

ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO

VISUALIZACIÓN DE TEJIDOS MALIGNOS DURANTE LA CIRUGÍA DEL GLIOMA MALIGNO

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/10/2013

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	5
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	8
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	9
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	9
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	9
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	9
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	10
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	12
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	13
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	14
7. AREA ECONÓMICA	14
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	14
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	14
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	15
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	15
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	16
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	16
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	16
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	16
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.	¡Error! Marcador no definido.
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	¡Error! Marcador no definido.
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.	¡Error! Marcador no definido.
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico). ¡Error! Marcador no definido.	
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	17
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	18
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	19
ANEXO APARTADO 5.2.b	20

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ácido 5- Aminolevulínico

Indicación clínica solicitada: visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (grados III y IV de la OMS).

Autores / Revisores: Meritxell Salazar Bravo / Beatriz García Robredo. Informe basado en el Informe realizado para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Sant Pau con fecha 17/09/09¹.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ácido 5- Aminolevulínico

Nombre comercial: Gliolan®

Laboratorio: Gebro Pharma

Grupo terapéutico. Denominación: sensibilizadores utilizados en terapia fotodinámica/radioterapia. Código ATC: L01XD04

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario (medicamento huérfano)

Vía de registro: Centralizado.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL (- 4% descuento R.D) + 4% IVA
30 mg/ml polvo para solución oral (1,5g)	1 vial	661524	980 €

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

El ácido 5- Aminolevulínico (5-ALA) es un precursor bioquímico natural del hemo que se metaboliza mediante una serie de reacciones enzimáticas a porfirinas fluorescentes especialmente a protoporfirina IX (PPIX). Un depósito de reserva intracelular de hemo libre regula la síntesis de 5-ALA mediante un mecanismo de retroalimentación negativo.

La administración sistémica de 5-ALA da lugar a una sobrecarga del metabolismo celular de las porfirinas y a la acumulación de PPIX en diversos epitelios y tejidos cancerosos. También se ha demostrado que el tejido de los gliomas malignos (grados III y IV de la OMS, p. ej. glioblastoma multiforme, gliosarcoma o astrocitoma anaplásico) sintetiza y acumula porfirinas en respuesta a la administración de 5-ALA. La concentración de PPIX es significativamente más baja en la

sustancia blanca que en la corteza y el tumor. El tejido que circunda al tumor y el cerebro normal también pueden resultar afectados. Sin embargo, la formación de PPIX inducida por 5-ALA es significativamente más alta en el tejido maligno que en el cerebro normal.

Por el contrario, en los tumores de bajo grado (grados I y II de la OMS, p. ej. meduloblastoma, oligodendroglioma) no se pudo observar fluorescencia tras la administración del principio activo. Las metástasis cerebrales tampoco mostraron fluorescencia o ésta no era uniforme.

El fenómeno de la acumulación de PPIX en los gliomas malignos de grados III y IV de la OMS, se puede explicar por una mayor captación de 5-ALA en el tejido tumoral o por un patrón alterado de la expresión o actividad de las enzimas (p.ej. de la ferroquelatasa) implicado en la biosíntesis de hemoglobina en las células tumorales. Entre las posibles explicaciones para esta captación aumentada de 5-ALA se encuentra, una interrupción de la barrera hematoencefálica, un aumento de la neovascularización y una sobreexpresión de los transportadores de membrana en el tejido del glioma.

Tras la excitación con luz azul, la PPIX es intensamente fluorescente y puede visualizarse tras la realización de una serie de modificaciones pertinentes en un microscopio neuroquirúrgico estándar.

La emisión de fluorescencia se puede clasificar como intensa (sólida) fluorescencia roja (corresponde a tejido tumoral sólido y vital) y como vaga fluorescencia rosa (corresponde a células tumorales infiltrantes), en tanto que el tejido cerebral normal exento de niveles aumentados de PPIX refleja la luz azul-violeta y aparece de color azul.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS: pacientes adultos, para la visualización de los tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (grados III y IV de la OMS)².

EMA: Autorizado como medicamento huérfano el 13 de noviembre de 2002.

Aprobado el 7 de septiembre de 2007 en pacientes adultos, para la visualización de los tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (grados III y IV de la OMS).

FDA: no aprobado.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Debe ser utilizado sólo por neurocirujanos experimentados, muy familiarizados con la cirugía de los gliomas malignos y con un exhaustivo conocimiento de la anatomía funcional del cerebro, que hayan completado un curso de formación sobre cirugía guiada por fluorescencia.

La pauta de dosificación recomendada es de 20 mg de clorhidrato de 5-aminolevulínico por kg de peso corporal. La solución debe administrarse por vía oral 3 horas antes (intervalo 2-4 horas) de la inducción de la anestesia.

Si la anestesia/cirugía se retrasa unas horas, no se deben administrar dosis adicionales de este medicamento. Si la cirugía se retrasa uno o más días, se puede tomar otra dosis 2-4 horas antes del inicio de la anestesia.

El uso de 5-ALA en condiciones distintas a las empleadas en los ensayos clínicos, conlleva un riesgo indeterminado.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. La solución se prepara disolviendo la cantidad de polvo incluida en el vial en 50 ml de agua potable. La solución reconstituida es un líquido claro de aspecto incoloro o ligeramente amarillento. Dicha solución es fisicoquímicamente estable durante 24 horas a 25° C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Vial de un solo uso: desechar todo el contenido restante tras el primer uso.

4.4 Farmacocinética.

Tras la ingestión, el 5-ALA no es fluorescente por sí mismo pero es captado por el tejido tumoral y sufre un metabolismo intracelular que da lugar a porfirinas fluorescentes, sobre todo protoporfirina IX (PPIX).

En forma de solución bebible se absorbe rápida y completamente y las concentraciones plasmáticas máximas de 5-ALA se alcanzan 0,5-2 horas después de la administración de 20 mg/kg de peso corporal. Las concentraciones plasmáticas retornan a los valores basales 24 horas después de la administración de una dosis de 20 mg/kg. No se ha estudiado la influencia

de los alimentos en la absorción, debido a que este medicamento se suele administrar con el estómago vacío antes de la inducción de la anestesia.

El 5-ALA es captado preferentemente por el hígado, riñón, endotelios y piel, así como por los gliomas malignos (grados III y IV de la OMS) y metabolizado a PPIX fluorescente. Las concentraciones plasmáticas máximas de PPIX se alcanzan 4 horas después de la administración oral de 20 mg/kg de clorhidrato de 5-ALA.

Las concentraciones plasmáticas de PPIX disminuyen rápidamente durante las 20 horas siguientes y dejan de ser detectables 48 horas después de la administración. A la dosis oral recomendada de 20 mg/kg de peso, los cocientes de fluorescencia entre el tumor y el cerebro normal son generalmente altos y ofrecen un lúcido contraste para la percepción visual del tejido tumoral bajo la luz azul-violeta durante un mínimo de 9 horas.

Además del tejido tumoral, se ha notificado una tenue fluorescencia del plexo coroideo. El 5-ALA también es captado y metabolizado a PPIX por otros tejidos como p. ej., hígado, riñones o piel. Se desconoce el grado de unión a proteínas plasmáticas.

Se elimina rápidamente con una semivida terminal de 1-3 horas. Aproximadamente el 30% de una dosis de 20 mg/kg de peso administrada por vía oral, se excreta sin cambios por la orina en un período de 12 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

La alternativa no farmacológica es la visualización con luz blanca.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA³ (2007) en el cual se describe el ensayo pivotal (MCA LS.3/GLI), de forma adicional se realiza una búsqueda en Medline con los siguientes criterios: "aminolevulinic acid"[MeSH Terms] AND "glioma"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp]). Se localizan los datos del estudio pivotal desarrollado en el EPAR en forma de 4 publicaciones: publicación por Stummer et al. de datos preliminares en 2006⁴, y posteriores datos definitivos en Marzo de 2011⁵. En 2008 nuevamente Stummer et al.⁷ y Pichlmeir et al.⁸ reanalizan y publican los datos del ensayo pivotal.

Anterior al estudio pivotal encontramos varios estudios:

- Se dispone de un estudio (MC-ALS.8-I/GLI)³ de búsqueda de dosis (0.2, 2 y 20mg/kg) donde se estableció la dosis de 20 como la que ofrecía mejor calidad de fluorescencia así como de vía de administración.
- Se dispone de un estudio Fase II (MC-ALS.28-I/GLI)³ con el objetivo de determinar el valor predictivo positivo de presentar tejidos con fluorescencia, definido como porcentaje de pacientes en los que se identificaba células tumorales en todas las biopsias tomadas de las áreas de baja y alta fluorescencia. El resultado fue de un 84,8% de valores predictivos positivos. El 100% de las biopsias que presentaban alta fluorescencia presentaban células tumorales frente al 83,3% de muestras de baja fluorescencia. De las 185 biopsias, solo hubo 7 falsos positivos, presentando todas ellas baja fluorescencia.
- Otro estudio fase II⁶ previo al estudio pivotal, mostró que las resecciones guiadas por fluorescencia mediante el uso de 5-ALA eran completas en el 63% de los pacientes.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Estudio Pivotal [MC-ALS.3/GLI]: Informe EPAR 2007³ y Stummer et al. J Neurosurg 2011⁵.

-Nº de pacientes: Previstos 350. La serie de análisis completo incluyó a 349 pacientes, la de seguridad a 374 y la por protocolo a 326.

-Diseño: Estudio fase III, controlado, multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos y ciego al evaluador de un procedimiento de diagnóstico intraoperatorio con valoración neuropatológica y neurorradiológica central en la que el grupo de tratamiento estaba oculto.

-Tratamiento grupo activo: Cirugía de resección con microscopio neuroquirúrgico guiado por fluorescencia gracias a la administración previa de 20 mg/kg de clorhidrato de 5-ALA, por vía oral 3±1 horas antes de la inducción de la anestesia (Grupo **LF**).

-Tratamiento grupo control: cirugía de resección con microscopio neuroquirúrgico con luz blanca (Grupo **LB**), los pacientes no recibieron placebo.

-Co-tratamiento: Tanto el grupo activo como el control recibieron además dexametasona 4mg/8h desde al menos dos días antes de la intervención y hasta aproximadamente 72h tras la cirugía. Además todos los pacientes tras la cirugía recibieron radioterapia fraccionada de 60 G. Quimioterapia fue administrada a pacientes que presentaban tumores con conocida sensibilidad a la misma, como los oligodrogliomas.

-Criterios de inclusión: pacientes de edades comprendidas entre 18 y 72 años, con diagnóstico confirmado por resonancia magnética nuclear (RMN) de glioma maligno unilocular (grados III y IV de la OMS) con indicación de tratamiento quirúrgico y localización que permitiera resección completa.

-Criterios de exclusión: localización del tumor en la línea media, ganglios basales, cerebelo, tronco cerebral, pacientes con más de una lesión no relacionada con el tumor primario, o con metástasis extracerebrales, áreas que sugirieran glioma de bajo grado con transformación de malignidad, incapacidad de dar consentimiento informado por barrera del lenguaje o disfasia, Karnofsky < 60, porfiria conocida, hipersensibilidad a porfirinas, insuficiencia renal o hepática y otros malignomas.

-Pérdidas: 31 pacientes en el grupo experimental (LF) y 35 en el grupo control (LB) se excluyeron del análisis de eficacia la mayoría por histología ilegible. Otros 3 pacientes del grupo control retiraron su consentimiento después de la cirugía o se perdieron durante el seguimiento. Estos pacientes se incluyeron en el análisis global considerándose no respondedores.

-Tipo de análisis: La población total a analizar fue considerada aquella que había sido aleatorizada, sometida a intervención y además cumplía con criterios de evaluación histológica y de imagen al inicio. Se estableció un análisis intermedio tras la inclusión de 270 pacientes de la población total a analizar con idea de paralizar el estudio si se observaban diferencias en la supervivencia libre de progresión del 20%.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo LF N = 176	Grupo LB N= 173	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- % de pacientes sin tumor residual a las 72 h post IQ	63,6%	37,6%	26% (15,9% a 36,2%)	<0,0001	4 (3 a 7)
- Supervivencia libre de progresión (SLP) 6 meses post IQ *	20,5%	11,0%	9,5% (1,9% a 17,0%)	0,0152	11 (6 a 53)
- SLP neurológica y radiológica 6 meses (Ver Curva Kaplan-Meier)**	46%	29,3%	16,7 (5,04 a 28,36)	0,0331	6 (4 a 20)
Resultados por subgrupos					
- % de pacientes sin tumor residual a las 72 h post IQ:					
- ≤ 55 años	74,5%	48,1%	26,5%(8,7 a 44,3%)	0,0049	4 (3 a 12)
- KPS > 80%	66,9%	40,2%	26,8%(15,3 a 38,2%)	<0,0001	4 (3 a 7)
- Tumor sin cercanía peligrosa a áreas funcionales	69,1%	47,2%	21,9% (6,6 a 37,2%)	0,0060	5 (3 a 16)
- Supervivencia libre de progresión 6 meses post IQ *					
- ≤ 55 años	25,5%	13,5%	12% (-2,8 a 26,8%)	0,1185	-----
- KPS > 80%	21,6%	10,6%	11,0%(2,4 a 19,6%)	0,0143	10 (6 a 42)
- Tumor sin cercanía peligrosa a áreas funcionales	27,2%	9,7%	17,4% (5,6 a 29,3%)	0,0060	6 (4 a 18)
Resultados 2^{arios} de interés					
-Supervivencia global (mediana)	14,3 meses	13,7 meses		0,9170	
- Pacientes >55 años	14,1	11,5			
- Pacientes <55 años	18	17,5			
-Supervivencia al año tras cirugía	58%	58%			

Datos calculados siguiendo la calculadora Caspe.

*Se añadió 28 meses después de haberse iniciado el estudio, de acuerdo a una nueva normativa del CHMP que exigía la evaluación de la utilidad clínica de un agente diagnóstico para su aprobación. La progresión radiológica se definió como aparición de una nueva lesión tumoral (volumen >0,175 cm³) o aumento del volumen del tumor residual en más del 25% comparado con la RMN basal (en las 72 h post IQ).

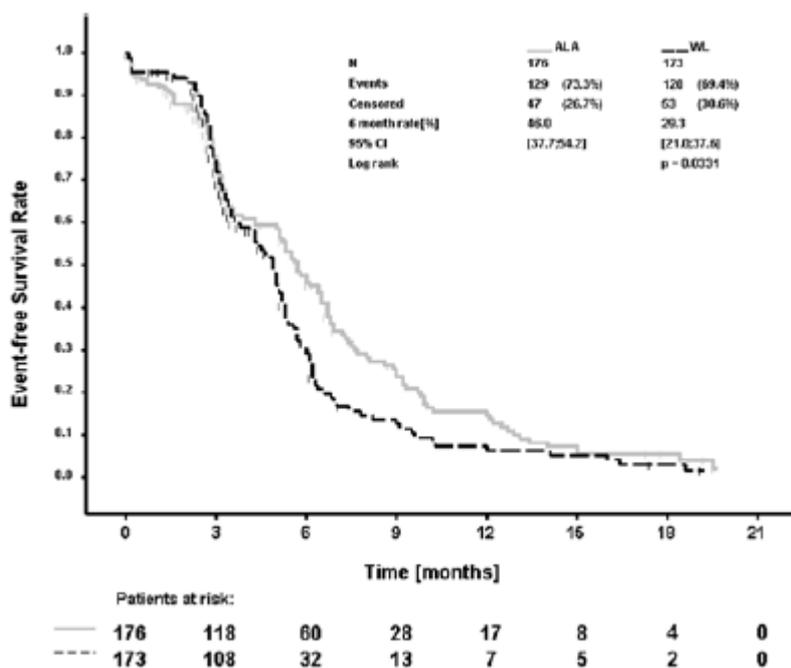
**La progresión fue definida como incremento del 25% en el tamaño del tumor o aparición de un nuevo tumor o empeoramiento neurológico (incremento en el escala NIH-SS ≥1) en caso de uso estable o incrementado de esteroides.

Se observó en el análisis por subgrupos (edad, KPS, localización de tumor) cómo se mantenían las diferencias entre ambas ramas de tratamiento.

La supervivencia libre de progresión a los 9, 12, 15 y 18 meses post IQ siempre fue favorable al grupo experimental con odds ratio por encima de 1, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Para medir la **Supervivencia Libre de Progresión** utilizaron una variable combinada entre beneficio clínico, síntomas neurológicos y uso de esteroides. Por progresión neurológica se consideró un deterioro en la escala NIH-SS de al menos un punto, por progresión radiológica un incremento del 25% en el tamaño del tumor o aparición de una nueva zona. Esta variable combinada fue una adaptación de Macdonald DR et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J. Clin. Oncol 1990; 87:1277-80.

Utilizando esta variable combinada, los pacientes tratados en el grupo LF mostraron un claro beneficio clínico (**46%** de pacientes libres de eventos 6 meses después de la cirugía) respecto al grupo LB (**29,3%** de pacientes libres de eventos a los 6 meses después de la cirugía) de forma estadísticamente significativa ($p=0,0331$).



El volumen residual del tumor observado en la RMN del postoperatorio precoz fue menor en grupo de LF que en el grupo control de LB ($0,0\text{cm}^3$ [$0-45,1\text{ ccm}^3$] vs $0,5\text{ cm}^3$ [$0-32,6\text{ cm}^3$]). El 75% de los pacientes del grupo experimental tenían un volumen residual $\leq 0,7\text{ cm}^3$ mientras que en el grupo control el 75% de los pacientes tenían un volumen residual $\leq 2,1\text{ cm}^3$ ($p<0,0001$). En el grupo experimental se consiguió una reducción máxima del 80,7% en el 95% de los pacientes, comparado con una reducción máxima del 70,1% en el 95% de los pacientes del grupo control ($p<0,0001$).

Respecto a los tratamientos posteriores ensayados, las incidencias acumuladas fueron del grupo de 5-ALA frente al grupo de luz blanca las siguientes:

- Quimioterapia y reintervención quirúrgica: 69,9 vs. 72%
- Reintervenciones: 30 vs. 39% ($p=0,0311$ (test de Gray))
- Quimioterapia con algún quimioterápico: 48 vs. 58% ($p=0,09$ test de Gray)
- Quimioterapia con temozolamida: 42 vs. 52% ($p=0,06$ test de Gray)

El análisis de la incidencia acumulada de reintervenciones después de la cirugía en la serie completa de pacientes, mostró un tiempo más prolongado en el grupo con 5-ALA comparado con el grupo con cirugía estándar (a los 6 meses 0,10 vs 0,15; a los 12 meses 0,22 vs 0,33; a los 18 meses 0,28 vs 0,38 y a los 24 meses 0,30 vs 0,39 respectivamente).

La variable principal utilizada en el diseño del estudio no es una variable indicadora de aumento de la supervivencia, por eso los autores del estudio realizan diversas reevaluaciones posteriores para demostrar que el mayor porcentaje de resecciones completas obtenidas con el uso de 5-ALA, pueda implicar un aumento de la supervivencia de la población que no se pudo observar en el estudio por diversos sesgos y defectos del diseño.

Encontramos varias publicaciones de reanálisis post hoc:

1.- Stummer et al. 2008⁷:

Tabla2. Resultados Escala NHS-SS modificada				
Características del estudio: Ver tabla 1.				
Se realiza una reestratificación de los pacientes de la base de datos en función de si se les realizó una resección completa o incompleta independientemente de si entraron en brazo LF o LB, teniendo en cuenta: edad, sexo, Karnofsky, volumen, situación y tipo de tumor, estado NIHSS, edema cerebral, función motora.				
Variable evaluada en el estudio	Resección Incompleta N = 121	Resección Completa N= 122	Diferencia	p
Mediana supervivencia	11.8 meses	16.9 meses	5.1 meses	<0.0001
Tiempo hasta reintervención	6.7 (6,2-7,7)	9.5 (7,6-11,8)	2.8 meses	0.0582

TABLE 3. Multivariate analysis of prognostic factors^a

Variable	Degrees of freedom	P value^b	Hazard ratio	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Age >60 versus <60 yr	1	0.0090	1.536	1.113	2.119
KPS score 70, 80 versus 90, 100	1	0.0174	0.624	0.423	0.920
Preoperative tumor volume	1	0.4789	1.003	0.996	1.010
Eloquent location, yes/no	1	0.3858	1.149	0.840	1.571
Midline shift, yes/no	1	0.6629	1.082	0.760	1.540
Cerebral edema <2 versus >2 cm ³	1	0.4128	0.874	0.634	1.206
Ependymal infiltration, yes/no	1	0.2206	1.227	0.884	1.703
Residual tumor, yes/no	1	0.0009	1.752	1.258	2.438

^a CI, confidence interval; KPS, Karnofsky Performance Scale.

^b Multivariate P values for the combination of the known prognostic variables that might have had prognostic impact on survival in patients with glioblastomas.

A los 24 meses solo vivían pacientes del grupo con resecciones completas. Se estableció como factores pronósticos, además de la resección completa o incompleta, la edad (>ó< 60 años), el estado Karnofsky (>ó<80) y localización del tumor, de tal forma que en pacientes < 60 años, con un buen estado funcional (KPS=90-100) con tumores localizados en zonas no elocuentes y con resección completa, la mediana de la supervivencia se sitúa en 20,5 meses.

TABLE 5. Prognosis depending on combinations of favorable and unfavorable prognostic factors^a

Favorable factors	No.	Median survival (mo) (95% CI)	12-month survival (%) (95% CI)	Unfavorable factors	No.	Median survival (mo) (95% CI)	12-month survival (%) (95% CI)	Log-rank test P value
CR	122	17.1 (14.3–19.6)	69.7 (61.5–77.8)	IR	121	11.8 (10.4–13.7)	48.8 (39.9–57.7)	<0.0001
CR, KPS score 90, 100	101	17.6 (14.2–20)	73.3 (64.6–81.9)	IR, KPS score 70, 80	34	9.4 (5.5–10.8)	29.4 (14.1–44.7)	<0.0001
CR, KPS score 90, 100, age <60 yr	45	19.9 (14.9–21.2)	77.8 (65.6–89.9)	IR, KPS score 70, 80, age >60 yr	29	8.8 (5.2–10.8)	24.1 (8.6–39.7)	<0.0001
CR, KPS score 90, 100, age <60 yr, non-eloquent location	25	20.5 (16.2–23.4)	84.0 (69.6–98.4)	IR, KPS score 70, 80, age >60 yr, eloquent location	20	6.8 (2.9–10.3)	20 (2.5–37.5)	<0.0001

^a CI, confidence interval; CR, complete resection; KPS, Karnofsky Performance Scale; IR, incomplete resection.

2.- Pichlmeir et al 2008⁸:

Tiene como objetivo mostrar la supervivencia que presentaban los pacientes del estudio pivotal en función de su clasificación en la escala definida por el RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y en función de presentar resección completa e incompleta.

La clasificación RTOG-RPA⁹, estratifica a los pacientes teniendo en cuenta factores como la edad, Karnofsky, tipo de tumor, función neurológica o tiempo desde síntomas y situación de tratamientos. Debido a que la mayoría de los pacientes del estudio MC-ALS.3/GLI presentaban glioma grado IV, solo se analizaron los pacientes con este estadio (n=243 pacientes), tan solo 8 pacientes presentaban glioma grado III.

Table 4. Overall survival data among recursive partitioning analysis (RPA) classes for patients from the 5-aminolevulinic acid (ALA) study

RPA Class	ALA Study Database ^a					
	Complete Resection			Incomplete Resection		
	Median (Months)	95% CI	2-Year Rate (%)	Median (Months)	95% CI	2-Year Rate (%)
III	19.9	12.2–34.7	29.1	16.3	11.8–20.0	21.4
IV	17.7	14.3–22.5	21.0	12.9	10.3–14.7	4.4
V	13.7	8.3–17.6	11.1	10.4	8.10–11.5	2.6
All	16.7	14.3–19	15.6	11.8	10.4–13.7	3.3

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aFavorable neurological function = NIH ≤1; unfavorable = NIH >1.

Observaron mejoras en la supervivencia en función del grado de resección, independientemente del estadio RTOG-RPA. A pesar de la diferencia numérica no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para el estadio III aunque sí para los estadios IV y V.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El estudio pivotal fue un ensayo quirúrgico sobre un grupo de pacientes con criterios de inclusión y exclusión bien definidos (tumores resecables, KPS 70-100, 18-75 años); así los objetivos principales del estudio fueron la frecuencia de resecciones completas y la supervivencia libre de progresión a los 6 meses.

La mejora que consigue el uso de 5-ALA con un aumento en el porcentaje de resecciones completas en casi el doble, a priori es de una gran relevancia, pero que desafortunadamente no quedó plasmada con un aumento de la supervivencia. El estudio no fue diseñado para demostrar mejoras en la supervivencia.

Con intención de aclarar si las resecciones completas frente a las incompletas prolongan la supervivencia de los pacientes, se hace el reanálisis de todos los datos, que revela un aumento de la mediana de supervivencia de 5 meses, aunque queda sin aclarar si ese aumento se acompaña o no de una mejora en la calidad de vida.

El impacto de los 5 meses en el tratamiento del glioma tiene un alto valor clínico comparable al estudio en el que se mostró el efecto de la radioterapia en la supervivencia de los pacientes con gliomas malignos tras la intervención quirúrgica (9,4 meses frente a 4,3 meses en pacientes con solo intervención)¹⁰.

Un estudio que apoya el efecto que tienen las resecciones completas sobre la supervivencia de los pacientes, es el publicado por Van den Bent et al¹¹, donde observan cómo los pacientes tratados con radioterapia más temozolamida presentaban distinta supervivencia global en función de si presentaban resección completa (18,3 meses) o incompleta (13,5 meses); en el grupo de radioterapia sola sin temozolamida también se presentaron diferencias con mediana de 14,3 meses en los pacientes con resección completa y de 11,7 en la incompleta.

El análisis post-hoc publicado por Pichlmeir et al.⁸, toma los datos de los pacientes reclutados y los clasifica según los parámetros RTOG-RPA, pero para ello al no tener registradas ciertas

variables hace una serie de modificaciones; así por ejemplo, al no contar con el dato de duración de los síntomas, necesario para la clase II de RTOG-RPA, no se tuvo en consideración este dato; en lugar de calcular el estado mental de los pacientes se sustituyó por la variable utilizada en escala NIH-SS que incorporaba una medida del nivel de consciencia, para medir la función neurológica (“buena” o “función neurológica que inhibe las capacidades para trabajar”) se asumió que aquellos pacientes que presentaron un NIH-SS ≤ 2 presentarían una “buena función neurológica” para trabajar. El dato de “capacidad para trabajar” no estaba disponible en la base de datos del estudio.

En el estudio de Stummer et al. de 2008⁷ encontramos cómo se reajustan tanto los datos para poder sacar subgrupos de potencial beneficio, que hasta incluso deja de tenerse en cuenta el criterio de inclusión de los subgrupos de edad que estaba en 55 años para pasarlo a 60 años.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No encontradas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Es un fármaco de poco uso y no evaluado por agencias evaluadoras como FDA, NICE o la agencia canadiense.

Existe un documento de consenso elaborado por Miembros del Grupo de Trabajo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC)¹², que defiende el uso de 5-ALA para lograr un mayor número de resecciones completas e incluye una guía con las recomendaciones y precauciones de uso, indicando que en cualquier caso, 5-ALA solo debe ser utilizado por neurocirujanos experimentados, muy familiarizados con la cirugía de los gliomas malignos y con un exhaustivo conocimiento de la anatomía funcional del cerebro, que hayan completado un curso de formación sobre cirugía guiada por fluorescencia.

En el informe de evaluación para inclusión en el Hospital de la Fe¹³ (septiembre 2011), recomiendan su aprobación así como el desarrollo de un protocolo de utilización para casos en los que dicho soporte fluorescente suponga una mejora en la eficacia de la intervención respecto al uso de luz blanca.

6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más graves incluyen anemia, trombocitopenia, leucocitosis, trastornos neurológicos y tromboembolismo, pudiéndose dar reacciones grado 3/4 en el 7% de la población estudiada. Reacciones adversas adicionales observadas con frecuencia son vómitos, náuseas y aumento de la bilirrubina en sangre, alanina-aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa y amilasa en sangre.

En general, las reacciones adversas de este fármaco se catalogan en reacciones ocasionadas por la administración oral de forma inmediata (hipotensión, náuseas y reacciones fotosensibilidad, fotodermatitis) todas ellas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y las relacionadas con la combinación del fármaco con la anestesia y la resección tumoral; en este caso, la magnitud y la frecuencia de las reacciones adversas neurológicas relacionadas con el

procedimiento dependen de la localización del tumor cerebral y del grado de resección de tejido tumoral localizado en áreas cerebrales funcionales.

En la tabla adjunta se expone la incidencia de reacciones adversas observadas con la administración de 5-ALA en los Ensayos clínicos desarrollados:

Reacciones adversas específicas del principio activo

Trastornos cardíacos	≥ 1/1.000, < 1/100 hipotensión
Trastornos gastrointestinales	≥ 1/1.000, < 1/100 náuseas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	≥ 1/1.000, < 1/100 fotosensibilidad, fotodermatitis

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento

Trastornos de la sangre y sistema linfático	≥ 1/10 anemia, trombocitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema nervioso	≥ 1/100, <1/10 trastornos neurológicos (hemiparesia, afasia, convulsiones, hemianopsia <1/10.000 hipoestesia
Trastornos cardíacos	≥ 1/1.000, < 1/100 hipotensión
Trastornos vasculares	≥ 1/100, <1/10 tromboembolismo
Trastornos gastrointestinales	≥ 1/100, <1/10 vómitos, náuseas <1/10.000 diarrea
Trastornos hepatobiliares	≥ 1/10 aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina aumento de ALT, AST y de gamma glutamil transferasa aumento de las concentraciones sanguíneas de amilasa

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

En el ensayo pivotal, 201 pacientes recibieron 5-ALA a dosis de 20mg/kg de peso y 176 de estos pacientes se sometieron a resección con fluorescencia y radioterapia subsiguiente. 173 pacientes se sometieron a resección estándar sin administración de ningún producto y radioterapia subsiguiente. El tiempo de seguimiento fue de al menos 180 días después de la administración del fármaco. Se comunicaron reacciones adversas posiblemente relacionadas con el fármaco en al menos 2/201 (1,0%) de los pacientes: vómitos leves 48 h después de la cirugía y fotosensibilidad leve 48 h post cirugía.

La incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento utilizados en el ensayo pivotal, reflejándose en el 58,7% del grupo de 5-ALA y 57,8% en el grupo de tratamiento con luz blanca. Presentaron al menos un acontecimiento adverso el 29,9% de los pacientes del grupo de 5-ALA y un 23,1% en el grupo de luz blanca.

Tabla 3. Estudio Pivotal. Stummer et al. J Neurosurg 2011⁵.

-Nº de pacientes: Previstos 350. La serie de análisis completo incluyó a 349 pacientes, la de seguridad a 374 y la por protocolo a 326.
 -Diseño: Estudio fase III, controlado, multicéntrico, randomizado, de grupos paralelos y ciego al evaluador de un procedimiento de diagnóstico intraoperatorio con valoración neuropatológica y neurorradiológica central en la que el grupo de tratamiento estaba oculto.
 -Tratamiento grupo activo: Cirugía de resección con microscopio neuroquirúrgico guiado por fluorescencia gracias a la administración previa de 20 mg/kg de clorhidrato de 5-ALA, por vía oral 3±1 horas antes de la inducción de la anestesia (grupo LF).
 -Tratamiento grupo control: cirugía de resección con microscopio neuroquirúrgico con luz blanca (Grupo LB), los pacientes no recibieron placebo.
 -Co-tratamiento: Tanto el grupo activo como el control recibieron además dexametasona 4mg/8h desde al menos dos días antes de la intervención y hasta aproximadamente 72h tras la cirugía. Además todos los pacientes tras la cirugía recibieron radioterapia fraccionada de 60 G. Quimioterapia fue administrada a pacientes que presentaban tumores con conocida sensibilidad a la misma, como los oligodrogliomas.
 -Criterios de inclusión: pacientes de edades comprendidas entre 18 y 72 años, con diagnóstico confirmado por resonancia magnética nuclear (RMN) de glioma maligno unilobulillar (grados III y IV de la OMS) con indicación de tratamiento quirúrgico y localización que permitiera resección completa.

-Criterios de exclusión: localización del tumor en la línea media, ganglios basales, cerebelo, tronco cerebral, pacientes con más de una lesión no relacionada con el tumor primario, o con metástasis extracerebrales, áreas que sugirieran glioma de bajo grado con transformación de malignidad, incapacidad de dar consentimiento informado por barrera del lenguaje o disfasia, Pacientes con Karnofsky < 60, porfiria conocida, hipersensibilidad a porfirinas, insuficiencia renal o hepática y otros malignomas.

-Pérdidas: 31 pacientes en el grupo experimental (LF) y 35 en el grupo control (LB) se excluyeron del análisis de eficacia la mayoría por histología ilegible. Otros 3 pacientes del grupo control retiraron su consentimiento después de la cirugía o se perdieron durante el seguimiento. Estos pacientes se incluyeron en el análisis global considerándose no respondedores.

-Tipo de análisis: La población total a analizar fue considerada aquella que había sido aleatorizada, sometida a intervención y además cumplía con criterios de evaluación histológica y de imagen al inicio.

Se estableció un análisis intermedio tras la inclusión de 270 pacientes de la población total a analizar con idea de paralizar el estudio si se observaban diferencias en la supervivencia libre de progresión del 20%.

Resultados Seguridad Neurológicos

Variable evaluada en el estudio	Grupo LF N = 176	Grupo LB N= 173	RAR (IC95%)	p	NNH (IC 95%)
Acontecimientos Adversos Neurológicos:	42,8	44,5		0,74	
Grados 3/ 4:	7,0	5,2		0,49	
A. Adversos Graves neurológicos					
Afasia	12,4	11,6		0,87	
Convulsiones	3,5	0,6		0,07	
Ataques epilépticos	6,0	2,9		0,21	
Hemiparesia	3,5	2,9		0,78	
Hipertensión Intracraneal	4,0	2,3		0,40	
Estupor	0	2,3		0,04	
	0,5	1,7		0,34	

Los efectos adversos más frecuentemente observados en ambos grupos de tratamiento fueron de origen neurológico (42,8%) seguido por los de los "órganos sensoriales". La incidencia global de efectos no graves relacionados con el sistema nervioso/sensorial fue similar en el grupo experimental y en el grupo control, excepto los efectos adversos relacionados con los órganos sensoriales (LF vs LB: 17 vs 8,7%; p=0,02). Esto puede ser indicativo de una cirugía más agresiva en el grupo experimental (LF). Cerca de la mitad de los efectos adversos comunicados relacionados con el sistema neuro/sensorial se produjeron durante la primera semana después de la cirugía.

No hubo diferencias significativas en los tipos de reacciones adversas detectadas a excepción de hipertensión craneal que fue superior en el grupo de luz blanca (0% grupo 5-ALA y 2,3% en grupo luz blanca). Otro acontecimiento adverso que estuvo próximo a la significación estadística fue la afasia que fue superior en el grupo de 5-ALA (3,5%) que el grupo de luz blanca (0,6%) (p=0,07).

En el grupo con 5-ALA se observó un mayor aumento transitorio de los enzimas hepáticos sin sintomatología clínica. Los niveles máximos se produjeron de 7 a 14 días después de la administración del fármaco. También se observó un marcado aumento de los niveles de amilasa, bilirrubina total y leucocitos, así como una disminución de trombocitos y eritrocitos, sin embargo, las diferencias entre ambos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

Un paciente de 63 años con enfermedad cardiovascular conocida, recibió una sobredosis accidental (3000 mg en lugar de 1580 mg). Durante la cirugía presentó insuficiencia respiratoria que se resolvió completamente con adaptación de la ventilación. Tras la cirugía el paciente también presentó eritema facial. Se notificó que el paciente había estado expuesto a más luz de la permitida en el ensayo.

Para ver el deterioro de la función neurológica como resultado de la intervención quirúrgica, se realizó una adaptación de la escala del ictus del instituto de salud americano (NIH-SS), en la que se miden 15 funciones neurológicas y establecía grado de severidad del daño para cada función individual. El porcentaje de pacientes con deterioro de la escala fue ligeramente superior en el grupo experimental durante las tres primeras visitas (significativo en la visita a las

48h), sin embargo, esta diferencia desapareció progresivamente durante el seguimiento posterior.

Respecto al estado funcional según la escala Karnofsky, no se observaron diferencias entre ambos grupos en ninguno de los tiempos de medición: 6 semanas, 3 meses y 6 meses, aunque si se observa una tendencia a un mejor resultado en el grupo de 5-ALA en el tiempo.

Tabla 4. Estudio Pivotal. Stummer et al. J Neurosurg 2011⁵.					
Resultados Deterioro ≥ 1 Escala NHS-SS modificada.					
Variable evaluada en el estudio	Grupo LF N = 176	Grupo LB N = 173	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
- 48 Horas	26.2%	14.5%	11.7%	0.02	9
- 7 Días	20.5%	10.7%	-	0.09	
- 6 Semanas	17.1%	11.3%	-	0.29	
- 3 Meses	19.6%	18.6%	-	0.77	
Deterioro escala Karnofsky					
Variable evaluada en el estudio	Grupo LF N = 176	Grupo LB N = 173	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
- 6 semanas	32.9%	28.8%	-	1.0	-
- 3 meses	36.2%	37.9%	-	0.94	-
- 6 meses	35.7%	49.1%	-	0.12	-

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA consideró que el beneficio neto de utilizar 5-ALA, dado el aumento de déficit neurológico en pacientes con grandes resecciones, era discutible, por lo cual realizó una consulta al CHMP Scientific Advisory Group (SAG) para Oncología sobre cuestiones relacionadas con la eficacia y seguridad del fármaco.

Respuestas del SAG a las preguntas formuladas por el CHMP:

¿Cuál es la visión general basada en estudios prospectivos o retrospectivos acerca de si la cirugía extensa de gliomas de alto grado mejora los resultados?

No hay estudios prospectivos disponibles sobre la asociación entre cirugía extensa y resultados en gliomas de alto grado. Los análisis retrospectivos disponibles señalan una asociación de forma consistente aunque la determinación de extensión en la mayoría de estudios es difícil ya que se basa en el juicio del cirujano y no en resultados medidos por RMN. Si la mejoría se debe a la resección en sí misma o al hecho de que la reseccabilidad es el marcador que caracteriza a los tumores más pequeños y con localización más superficial y por tanto asociados a un mejor resultado a pesar de la extensión de la resección, aún no está establecido. El consenso actual entre neurocirujanos y neuro-oncólogos es que el objetivo de la cirugía de gliomas de alto grado es conseguir una resección segura y lo más extensa posible. Los datos más recientes señalan los mejores resultados en pacientes con cirugía extensa y terapia adyuvante (quimioterapia con temozolamida + radioterapia).

Los beneficios de 5-ALA ¿están demostrados adecuadamente con los resultados primarios y secundarios del ensayo?

La supervivencia libre de enfermedad es una variable de beneficio clínico apropiada "per se" y también posiblemente una variable subrogada informativa sobre la supervivencia global. Asimismo, los resultados radiológicos basados en RMN también son adecuados. De forma global los beneficios de 5-ALA han sido adecuadamente demostrados, basados en variables primarias y secundarias adecuadas. Sorprende que no haya beneficios en términos de supervivencia global, aunque se sabe que el ensayo no tenía poder para detectar diferencias en este parámetro. Además, este resultado puede estar alterado por el tratamiento dado después de la progresión. La extensión de la resección en el brazo experimental fue significativamente superior, por lo que la diferencia observada es atribuible a 5-ALA.

¿Cuál es la importancia del aumento de déficit neurológico observado comparado con los beneficios clínicos obtenidos?

Se observaron diferencias en la incidencia de hemianopsia, afasia y epilepsia. La diferencia se asocia con un detrimento en el bienestar global durante aproximadamente los 3 primeros meses tras la cirugía, pero esta diferencia desaparece y realmente revierte más tarde hacia una ventaja en el grupo con 5-ALA. La epilepsia es algo esperado tras la cirugía y fácilmente manejable con antiepilépticos, no constituyendo una preocupación. En cuanto a la afasia y la hemianopsia, la diferencia es pequeña en términos absolutos y tiende a estar asociada con efectos adversos graves en pacientes que ya tenían déficit antes de la cirugía. Debería advertirse con una alerta clara a los cirujanos, para que se mantengan en los límites seguros en casos con afasia u otros déficits focales críticos pre-existentes que no mejoren con corticosteroides, puesto que esto puede identificar a un grupo de pacientes con riesgo de deterioro después de una cirugía más extensa.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

La fluorescencia del tejido cerebral inducida por el 5-ALA no proporciona información sobre la función neurológica subyacente del tejido. Por lo tanto, la resección del tejido fluorescente debe sopesarse cuidadosamente teniendo en cuenta la función neurológica que éste desempeña.

Es preciso tener especial cuidado en los pacientes que presentan un tumor situado en la inmediata vecindad de una zona donde reside una función neurológica importante y déficits focales preexistentes (p.ej. afasia, alteraciones visuales, paresia) que no mejoran con el tratamiento con corticosteroides. Se ha constatado que la resección guiada por fluorescencia en estos pacientes conlleva un riesgo más alto de déficits neurológicos críticos. Independientemente del grado de fluorescencia, debe mantenerse una distancia de seguridad de al menos 1 cm con respecto a las áreas corticales funcionales y las estructuras subcorticales.

En todos los pacientes que presentan un tumor situado en la vecindad de una zona donde reside una función neurológica importante, deben utilizarse medidas preoperatorias o intraoperatorias encaminadas a determinar la ubicación de dicha función con respecto al tumor con el fin de mantener las distancias de seguridad.

Tras la administración de este medicamento, debe evitarse durante 24 horas la exposición de los ojos y la piel a fuentes lumínicas intensas (p. ej. iluminación quirúrgica, luz solar directa o luz interior concentrada brillante). Debe evitarse la administración concomitante de otras sustancias potencialmente fototóxicas (p. ej. tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, extractos de hipericina o hierba de San Juan).

Asimismo, durante las 24 horas siguientes a la administración, debe evitarse el uso de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, este medicamento debe usarse con precaución, dado que se ha notificado un descenso en los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, en los niveles de presión sistólica y diastólica de la arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han efectuado estudios en pacientes con deterioro clínicamente relevante de la función renal o hepática. Por consiguiente, debe usarse con precaución en dichos pacientes.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños.

Pacientes de edad avanzada

No existen instrucciones especiales para el uso de este medicamento en pacientes de edad avanzada con función orgánica normal.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Algunos estudios limitados en animales sugieren la existencia de actividad

embriotóxica en relación con el uso de 5-ALA más exposición lumínica. Por lo tanto, no debe utilizarse durante el embarazo.

No se sabe si el 5-ALA o su metabolito, la PPIX, se excretan con la leche materna en los seres humanos. La excreción con la leche del 5-ALA o la PPIX no se ha estudiado en animales. La lactancia debe interrumpirse durante 24 horas después del tratamiento con este medicamento.

Contraindicaciones

- hipersensibilidad al clorhidrato de 5-aminolevulínico o a las porfirinas
- porfiria de tipo agudo o crónico
- embarazo

Interacciones

Se ha notificado un caso de reacción fototóxica aumentada (quemadura solar grave de 5 días de duración) en un paciente tras la administración concomitante de ácido 5-ALA y un extracto de hipericina o Hierba de San Juan (un agente fototóxico conocido).

No se debe exponer a los pacientes a ningún agente fotosensibilizante durante las 2 semanas siguientes a la administración de 5-ALA.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

El fármaco sólo debe ser utilizado por neurocirujanos que hayan asistido a un curso de formación destinado a minimizar los riesgos y a respaldar el uso seguro y eficaz del producto.

7.- ÁREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	CIRUGIA CON LUZ FLUORESCENTE Y ACIDO 5 AMINOLEVULÍNICO	CIRUGIA CON LUZ BLANCA
Precio unitario (PVL+IVA)	978,43 € (Frasco 1500 mg)	-
Posología	20mg/kg (1 sola toma)	-
Coste día*	980- 1960 €	-
Coste tratamiento completo	980- 1960 €	-
Costes asociados	-	-
Coste global	980- 1960 €	-
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	980- 1960 €	-

≤ 1 Frasco para pacientes ≤75Kg

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	T. Referencia: Cirugía con Luz Blanca	NNT (IC 95%)	Coste incremental* (A-B)	CEI (IC95%)
Stummer 2011 ⁵	Principal	% Pacientes sin tumor a las 72h post IQ	-	4 (3 a 7)	980€	3.920 € (2.940 € - 6.860€)
		Supervivencia libre de progresión (SLP) 6 meses post IQ *		11 (6-53)	980 €	10.780 € (5.880 €- 51.940 €)

* Se ha considerado solo pacientes con peso ≤75Kg.

Según los datos de eficacia reflejados por el estudio pivotal, el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que no presente tumoración 72h tras intervención quirúrgica, el coste adicional estimado es de 3.920 €, aunque también es compatible con un CEI de 2.940 € - 6.860 €.

También podemos interpretar a partir de los resultados que por cada paciente adicional que sobreviva sin progresión de la enfermedad a los 6 meses post-intervención, el coste adicional estimado es de 10.780 € aunque también es compatible con un CEI de 5.880 €- 51.940 €.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de datos.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Los tumores cerebrales malignos representan en torno al 3% de los distintos tipos de cáncer que se conocen y anualmente se diagnostican unos 100.000 nuevos casos en todo el mundo. En España, hay unos 4.000 casos nuevos al año. Los tumores cerebrales afectan con una frecuencia ligeramente mayor a los varones, siendo los niños de hasta 10 años de edad y los hombres mayores de 50 años los principales grupos de riesgo (la edad media se sitúa en los 56 años).

Las tasas de incidencia de tumores cerebrales ajustadas por edad a la población estándar mundial de los tumores del SNC, según las publicaciones de 10 registros de tumores, oscilan entre el 5,70 y el 9,63 para hombres y entre el 4,71 y el 6,95 para mujeres por 100.000 habitantes y año.

En el estudio del Registro del Cáncer de Girona se excluyeron los linfomas y los meningiomas del grupo estudiado. Durante el periodo 1994-2004, la distribución por histologías fue: tumores astrocitarios (49,3%), oligodendrogliomas y oligoastrocitomas (3,4%), tumores ependimarios (2,6%), embrionarios (3,7%) y tumores sin confirmación histológica (41,0%)¹⁴.

Con estos datos y debido a la dificultad de definir por histología, se ha considerado que para una población de 250.000 habitantes, donde el 50,45% de la población es mujer (según datos publicados por el INE¹⁵ en enero de 2013) y considerando una incidencia anual de gliomas malignos en mujeres del 5,83 y en hombres de 7,66 casos/100.00 habitantes, que el número de posibles casos a tratar estaría en 17 pacientes.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual*	Unidades de eficacia anuales
17	980-1960 €	4	21.560€	4

*Para el impacto económico se han considerado 12 pacientes con peso >75kg y 5 pacientes con peso superior a los 75kg.

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en hospitales con un área de referencia de 250.000 habitantes un total de 17 pacientes con 5- ALA. El coste anual adicional para el hospital será de 21.560 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (resección completa) será de 4 pacientes.

Respecto al impacto estimado sobre los presupuestos del hospital éste estaría sobre el 0,15% del presupuesto global del hospital y de un 20% respecto al presupuesto del servicio de neurocirugía.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Si se tiene en cuenta la población andaluza y la prevalencia según lo visto en el apartado 7.3, se podrían tratar unos 270 pacientes/año, si un tercio de los pacientes superan los 75 kg de peso, el impacto anual para Andalucía sería de 352.800 € anuales.

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

- Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

El Acido 5-Aminolevulínico (5-ALA), es un contraste (precursor del grupo hemo) que se administra a pacientes que presentan Glioma maligno grado III-IV por vía oral unas horas antes de ser intervenidos. Este fármaco permite la distinción por medio de luz fluorescente de las células tumorales.

Este fármaco se ha ensayado en un estudio Fase III abierto comparándose con intervención quirúrgica no guiada con fluorescencia. El estudio mostró mejoras significativas en la consecución de un mayor porcentaje de pacientes con resecciones completas (NNT=4) y un aumento de la supervivencia libre de progresión a los 6 y 9 meses.

La supervivencia global también fue evaluada en este estudio como variable secundaria pero no mostró diferencias entre ambos grupos. Posteriores reanálisis de los datos mostraron una mayor supervivencia en los pacientes que presentaban resecciones completas, independientemente de si habían recibido 5-ALA o no.

Por subgrupos, se asoció la edad (<60), el estado karnofsky >80 y la localización del tumor como factores pronósticos para una mayor supervivencia.

Respecto a la seguridad, el 5-ALA se asoció con un empeoramiento estadísticamente significativo en la escala del ictus adaptada comparado con el grupo control, pero que perdía la significación en las evaluaciones a partir del séptimo día y dejó de ser numéricamente muy diferente a los 3 meses de la evaluación. También se observaron diferencias con el grupo control en los casos de hipertensión intracraneal y afasia.

Hay que tener precaución con la exposición solar y coadministración de sustancias fototóxicas, así como fármacos hepatotóxicos.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas:

En gliomas malignos grado III y IV en los que la localización del tumor permita la resección completa, y bajo la advertencia a los cirujanos, para que se mantengan en los límites seguros en casos de afasia u otros déficits focales críticos pre-existentes que no mejoren con corticosteroides, puesto que esto puede identificar a un grupo de pacientes con riesgo de deterioro después de una cirugía más extensa.

9.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ 5-Aminolevulínico para la visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (grados III y IV de la OMS). Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Sant Pau; 17/09/09. Disponible en.: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>. [Consultado el 1-8-2013].
- ² Ficha Técnica Gliolan®. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000744/WC500021790.pdf. [Consultado el 1-8-2013].
- ³ European Medicines Agency. European Public Assessment Reports (EPARs). Gliolan. 5-aminolevulinic acid hydrochloride. EMEA 2007. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000744/WC500021788.pdf [consultado el 1-8-2013].
- ⁴ Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5- aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):392-401. PubMed PMID: 16648043.
- ⁵ Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, Bink A, Pichlmeier U; ALA-Glioma Study Group. 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 Mar;114(3):613-23. doi: 10.3171/2010.3.JNS097. Epub 2010 Apr 16. PubMed PMID: 20397896
- ⁶ Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 1003–13.
- ⁷ Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3):564-76; discussion 564-76. doi: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17. PubMed PMID: 18425006.
- ⁸ Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W; ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol.* 2008 Dec;10(6):1025-34. doi: 10.1215/15228517-2008-052. Epub 2008 Jul 30. PubMed PMID: 18667747; PubMed Central PMCID: PMC2719000
- ⁹ Curran WJ Jr, Scott JB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:690–691.
- ¹⁰ Walker MD, Alexander EJ, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MSJ, Mealey JJ, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333–343, 1978.
- ¹¹ Van den Bent MJ, Stupp R, Mason W: Impact of the extent of resection on overall survival in newly diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolomide: Further analysis of EORTC study 26981. *Eur J Cancer Suppl* 3:134, 2005.
- ¹² Gil-Salú, Arraez, Barcia, Piquer, Rodríguez de Lope y Villalba. Recomendaciones sobre el uso del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos. Documento de Consenso. *Neurocirugía.* 2013; 24 (4): 163-171.
- ¹³ Centro de Información del Medicamento. Servicio de farmacia Hospital La Fe. Informe evaluación Ácido 5-Aminolevulínico. Disponible en http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/5-ALA_GLIOLAN_HULF_09_2011.pdf. [Consultado el 1-8-2013].
- ¹⁴ Fuentes-Raspall R, Vilardell L, Perez-Bueno F, Joly C, Garcia-Gil M, Garcia-Velasco A, Marcos-Gragera R. Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005. *J Neurooncol.* 2011 Jan;101(1):117-23. doi: 10.1007/s11060-010-0240-7. Epub 2010 Jun 11. PubMed PMID: 20544374.
- ¹⁵ Datos del Instituto Nacional de Estadística, consultado online en la dirección: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do> [Consultado el 16-8-2013].

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: **04/11/2013**

Decisión adoptada por el Comité:

D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

En gliomas malignos grado III y IV en los que la localización del tumor permita la resección completa, y bajo la advertencia a los cirujanos, para que se mantengan en los límites seguros en casos de afasia u otros déficits focales críticos pre-existentes que no mejoren con corticosteroides, puesto que esto puede identificar a un grupo de pacientes con riesgo de deterioro después de una cirugía más extensa.

ANEXO APARTADO 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: **Meritxell Salazar Bravo y Beatriz García Robredo (17/08/2013)**

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado: Stummer 2011 ^[Error! Marcador no definido.]

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Debería haberse utilizado como variable principal la supervivencia global
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Queda por determinar si la resección global esta directamente relacionada con una mayor supervivencia global.

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
DR. JORDI GALVAN DIRECTOR MEDICO y DE ASUNTOS REGULATORIOS GEBRO PHARMA	<p>Comentario 1:</p> <p>Proponemos añadir el primer consenso realizado por miembros del grupo de trabajo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), en el que aplicando los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN modificado) y los criterios del sistema de categorización del Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CMBE) de Oxford se clasifica la evidencia científica de las recomendaciones tanto clínicas como diagnósticas del manejo del ácido 5 aminolevulínico en la indicación aprobada.</p> <p>Consideramos este consenso relevante ya que está realizado por expertos en la materia con amplia experiencia práctica y que complementan los datos de los ensayos clínicos realizados con el 5 ALA en esta indicación de uso.</p> <p>Se propone añadir también el Estudio Visiona, <i>Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España</i>, por estar realizado en condiciones de práctica médica habitual a nivel nacional y complementar los datos que provienen de los ensayos clínicos para registro y cuya conclusión es que <i>"el uso de 5-ALA para la cirugía de glioma maligno en la práctica clínica diaria se asocia a un incremento estadísticamente significativo en la tasa de extirpación completa (67% frente a 45% p=0,000) y en la supervivencia libre de progresión a los 6 meses en glioblastoma maligno (en caso de gliomas grado IV: 69 % frente al 48 %; p=0,002). Este incremento es de una magnitud clínicamente relevante y se mantiene significativo tras ajustarse por las diversas covariables "</i>.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>Gil-Salú, Arraez, Barcia, Piquer, Rodríguez de Lope y Villalba. Recomendaciones sobre el uso del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos. Documento de Consenso. Neurocirugía. 2013; 24 (4): 163-171.</p> <p>Diez Valle et al. Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España (Estudio VISIONA) Neurología 2013. doi:10.1016/j.nrl.2013.05.004</p>	<p>SE INCLUYE</p> <p>NO SE INCLUYE Estudio observacional retrospectivo que no valora supervivencia global. No aporta datos adicionales. Los % de SLP a los 6 meses mayores que en el estudio pivotal son más bien consecuencia del uso de temozolamida.</p>
DR. JORDI GALVAN DIRECTOR MEDICO y DE	<p>Comentario 2:</p> <p>Se propone añadir un estudio que documenta cambios en la supervivencia global de los pacientes, y es el estudio de Diaz Valle: <i>"Prognostic value of residual fluorescent tissue in</i></p>	<p>NO SE INCLUYE El objetivo de</p>

<p>ASUNTOS REGULATORIOS</p> <p>GEBRO PHARMA</p>	<p><i>glioblastoma patients after gross total resection in 5 aminolevulinic acid guided surgery</i>” publicado en la revista Neurosurgery recientemente.</p> <p>Este estudio retrospectivo está realizado en un centro español y aporta datos relevantes en el incremento de la mediana de supervivencia global tras la cirugía extendida de los gliomas malignos en función o no de la existencia de fluorescencia residual con ácido 5-aminolevulínico.</p> <p>La principal conclusión de este estudio es que la resección de todo el tejido fluorescente en la cirugía guiada por fluorescencia en los pacientes con glioblastoma proporciona un incremento adicional de la mediana de Supervivencia Global dentro del grupo de cirugía extendida verificada por RMN. La diferencia fue clínicamente relevante, de 27 meses (IC=22.4-32,5) a 17,5 meses (IC=12,5-22,5) y significativa en el análisis multivariante con todas las covariables (HR=2,5 p=0,041)</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: Aldave, Tejada, Pay, Marigil, Bejarano, Idoate, Díez-Valle. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5 aminolevulinic acid guided surgery. Neurosurgery 2013; 72 (6): 915-921</p>	<p>este estudio es valorar si la presencia de fluorescencia residual (vaga fluorescencia) afecta al pronóstico del glioma. Todas las cirugías se hacen con 5ALA y todos consiguen resección completa.</p>
<p>DR. JORDI GALVAN</p> <p>DIRECTOR MEDICO y DE ASUNTOS REGULATORIOS</p> <p>GEBRO PHARMA</p>	<p>Comentario 3:</p> <p>También se aportan por primera vez datos farmacoeconómicos publicados en las XXXI Jornadas de la Economía de la Salud, Palma de Mallorca mayo 2011, que documentan el análisis coste-efectividad del uso del 5 ALA en la cirugía guiada por fluorescencia en nuestro país y cuya conclusión principal es: <i>La cirugía del glioma maligno guiada por fluorescencia con 5-ALA (Gliolan®) conlleva un incremento de costes moderado respecto a la práctica quirúrgica actual y muestra una relación coste-efectividad favorable.</i></p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>J. Slof¹; R. Díez Valle²; J. Galván³ .Análisis coste – efectividad de la cirugía del glioma maligno guiada por fluorescencia con 5-aminolevulínico (5 ALA), poster presentado en el XXXI Jornadas de la Asociación de la Economía de la Salud, Palma de Mallorca, mayo 2011.</p> <p>http://www.aes.es/Jornadas2011/comunicaciones_poster.php (Poster nº 31)</p>	<p>NO SE INCLUYE Datos no publicados. Definición de incremento de coste moderado poco precisa.</p>