



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES ADULTOS CON SOSPECHA DE GLIOMA DE ALTO GRADO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
6. Luis Miguel Álvarez Simonetti – Médico Neurocirujano, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del ácido 5-aminolevulínico durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QALY	Quality-adjusted life year
RS	Revisión sistemática
RM	Resonancia magnética
SENEC	Sociedad Española de Neurocirugía

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
A. <u>ANTECEDENTES</u>	9
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO</u>	12
<u>III. METODOLOGÍA</u>	15
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	15
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	15
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	15
<u>IV. RESULTADOS</u>	17
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	18
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
i. <u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
ii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	22
<u>V. DISCUSIÓN</u>	29
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	34
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	36
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	37
<u>IX. ANEXOS</u>	42
<u>Anexo N.º 01: Condiciones de uso</u>	42
<u>Anexo N.º 02: Formato de Solicitud/autorización del uso de 5-ALA</u>	44
<u>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	45

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los gliomas en cuatro grados (I- IV), siendo considerados como “gliomas de alto grado” a los de grado III y IV. Los gliomas de alto grado son tumores cerebrales malignos, que suelen ser rápidamente progresivos. Los pacientes con glioma de alto grado presentan generalmente signos y síntomas neurológicos subagudos que progresan durante días o semanas y varían según la ubicación del tumor dentro del cerebro.
- El enfoque terapéutico inicial en la terapia para pacientes con glioma grado III y IV es realizar una cirugía para reducir el tamaño tumoral y obtener tejido para el diagnóstico, según la OMS. La resección del tumor es de valor pronóstico, siendo que un mayor volumen reseccionado se asocia a una mayor supervivencia. Durante la neurocirugía, diversas técnicas intraoperatorias pueden emplearse para lograr la extracción del mayor volumen tumoral posible y minimizar el daño colateral de este procedimiento en el tejido normal.
- El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) es un precursor bioquímico del grupo hemo producido de forma natural y metabolizado a porfirinas fluorescentes (en su mayoría: PPIX). Al administrarse 5-ALA, se produce una acumulación en el tejido diana por sobrecarga del metabolismo celular de las porfirinas, con la consiguiente acumulación de PPIX en tejidos epiteliales. Las células tumorales de los gliomas de alto grado acumulan esta sustancia en mayor proporción comparadas con otros tipos de células. Si bien puede presentarse acumulación en el tejido sano circundante al tumor, esta es significativamente mayor en tejido maligno.
- El 5-ALA fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2017 bajo el nombre GLEOLAN como agente para imágenes ópticas en pacientes con gliomas (posibles gliomas grado III y IV, clasificación OMS) como una ayuda para la visualización de tejido maligno durante una cirugía, y por la *European Medicines Agency* (EMA), en 2007 y bajo el nombre de GLIOLAN, para la visualización de tejidos malignos en adultos durante una cirugía del glioma de alto grado (grado III y IV, clasificación OMS). Actualmente, 5-ALA no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. En EsSalud, las resecciones tumorales en pacientes con sospecha de glioma de alto grado se realizan empleando procedimientos convencionales como la microcirugía sin el uso de fluorescencia.

- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado.
- Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. De esta forma, se identificaron tres documentos: una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por NICE (2018), un consenso de expertos de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) (2018) y un ensayo clínico para la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.
- La GPC de NICE y el consenso de expertos SENEC encuentran útil y recomiendan el empleo de 5-ALA en pacientes adultos con glioma de alto grado. La guía NICE señala que existe evidencia acerca de 5-ALA para la mejora de la extensión y seguridad de la resección tumoral, recomendando que en caso un paciente tenga un glioma de alto grado, se puede ofrecer la resección guiada con 5-ALA como complemento para maximizar la resección en la cirugía inicial. NICE destaca que el empleo de 5-ALA puede conllevar a un alto costo debido al requerimiento de un equipo de detección de fluorescencia. Asimismo, el consenso SENEC, señala que, en pacientes adultos, es recomendable el uso de 5-ALA para la visualización del tejido maligno durante la cirugía del glioma de alto grado, siendo que el uso de 5-ALA incrementa la radicalidad de la extirpación sin aumentar significativamente la morbilidad. SENEC señala que se ha constatado que la resección guiada por fluorescencia en los pacientes con tumor situado en la inmediata vecindad de zonas elocuentes del cerebro conlleva un riesgo más alto de déficit neurológico transitorio, pero que este déficit no sería permanente.
- El estudio de Stummer et al., es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico de etiqueta abierta que comparó la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y morbilidad en pacientes intervenidos quirúrgicamente por un glioma de alto grado asignados a la intervención de recibir 5-ALA durante la resección tumoral o que el procedimiento se realizará bajo luz blanca convencional. Con una mediana de seguimiento de 35.4 meses, los pacientes en el grupo de 5-ALA tuvieron una resección radical en mayor proporción (diferencia entre los grupos 29 %; IC 95 %: 17-40, p=0.0001), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Adicionalmente, la mediana de volumen residual fue significativamente más pequeña en pacientes asignados a 5-ALA comparados con los de luz blanca (5.1 meses [IC 95 %: 3.4–6.0] en el grupo de 5-ALA y 3.6 meses [IC 95 %: 3.2–4.4] en el grupo control) Para la SLP, esta fue significativamente mayor en los pacientes asignados a 5-ALA a los seis meses

comparada a lo del grupo de luz blanca (41 %, [IC 95 %: 32.8–49.2] vs 21.1 % [IC 95 %: 14.0–28.2], diferencia entre grupos 19.9 % [IC 95 %: 9.1–30.7], $p=0.0003$). La función neurológica y la capacidad funcional pos resección no presentó diferencias para ambos grupos durante el seguimiento. En cuanto a la SG, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en el grupo de 5-ALA comparado con el grupo de luz blanca. Adicionalmente, se evaluó la SG según la presencia o no de tumor residual pos resección, esta fue mayor en los pacientes sin tumor residual, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No obstante, no se evaluó según el grupo de asignación.

- En cuanto a la seguridad de 5-ALA en el estudio de Stummer et al., no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a eventos adversos graves dentro de los siete días posteriores a la cirugía. El estudio no reportó datos sobre eventos adversos serios. Sobre la capacidad funcional, medida con la escala de rendimiento de Karnofsky, a las 6 semanas y 6 meses, no se encontró diferencias entre ambos grupos de estudio. En cuanto a la función neurológica, no se presentó diferencias entre el grupo 5-ALA y el de luz blanca a las 48 horas, 7 días y a las 6 semanas después de la cirugía.
- El estudio de Stummer et al., encontró un mayor número de pacientes con resección tumoral total y menor volumen residual pos resección en pacientes intervenidos quirúrgicamente con 5-ALA, presentando además un perfil de seguridad adecuado, lo que se condice con lo reportado por las agencias que autorizan el uso del producto (FDA y EMA) y también en las GPC. NICE en su GPC para tumores cerebrales, señala que, adicionalmente al producto 5-ALA, se debe disponer de un equipo que permita la detección de fluorescencia, siendo que el no disponer de este podría ser una limitante en el empleo de la tecnología debido al alto costo del equipamiento. El impacto presupuestario del uso de 5-ALA sería bajo para los servicios que cuenten con el equipo y software para la detección de la fluorescencia emitida por esta tecnología. Sobre este punto, se debe precisar que, actualmente, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, institución que realiza resecciones tumorales en pacientes con sospecha de glioma de alto grado en EsSalud, dispone del equipo y software necesarios para el empleo de la tecnología 5-ALA durante un procedimiento de resección quirúrgica.
- El uso de 5-ALA, cuya utilidad como prueba diagnóstica ha sido reportada previamente al mostrar correlación entre la intensidad del 5-ALA y la celularidad tumoral en pacientes con gliomas de alto grado, sería provechoso al favorecer la resección de una mayor masa tumoral en pacientes con glioma de alto grado, presentando un perfil de seguridad adecuado. Esto es de relevancia ya que el

tamaño de la resección tumoral en gliomas de alto grado se encuentra asociada a la sobrevida de los pacientes. Adicionalmente, otros beneficios del uso de 5-ALA incluirían disminuir la necesidad de reintervenciones, incrementar la probabilidad de un diagnóstico más preciso (por un mayor tejido para biopsia) y la disminución o retiro de la terapia con corticoides.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso del ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA) en pacientes adultos con glioma grado III y IV. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado.

Así, el médico neurocirujano Dr. Luis Miguel Álvarez Simonetti del Departamento de Neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto 5-ALA, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes que requieren cirugía por tumor cerebral maligno (probable glioma de alto grado)
I	Cirugía cerebral con fluorescencia (5-ALA)
C	Cirugía cerebral convencional
O	Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Prevalencia de marcaje positivo Recurrencia tumoral Sobrevida global Efectos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico neurocirujano Dr. Luis Miguel Álvarez Simonetti y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

	Pacientes adultos que requiere cirugía por tumor cerebral maligno
--	---

P	(probable glioma de alto grado)
I	Cirugía cerebral con fluorescencia (ácido 5-aminolevulínico)
C	Cirugía cerebral convencional*
O	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Resección tumoral radical Volumen residual Capacidad funcional Función neurológica Eventos adversos

* Cirugía de resección tumoral convencional realizada con microcirugía.

B. ASPECTOS GENERALES

Los gliomas representan la mayor proporción de tumores primarios originados del parénquima cerebral. Con el término "glioma" se agrupan tumores que tienen características histológicas similares a las células gliales normales (astrocitos, oligodendrocitos y células endimarias). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), presentada originalmente en 1979 y siendo su última actualización en 2016, clasifica a los gliomas no solo según su apariencia histopatológica, sino también con información de parámetros moleculares. La OMS señala que las lesiones de crecimiento más lento corresponden a los grados I y II, denominados comúnmente como gliomas de bajo grado, mientras que los tumores más progresivos corresponden a los grados III y IV, clasificación OMS, conocidos como como gliomas de alto grado (Louis, Ohgaki, and Wiestler 2007, Capper et al. 2018).

Los gliomas de alto grado son tumores cerebrales malignos, que suelen ser rápidamente progresivos. Se les puede clasificar en: gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico) y glioblastoma según sus características histopatológicas y moleculares. La incidencia anual de tumores cerebrales primarios, en Estados Unidos, fue de 21.4 por 100.000 individuos entre 2007 y 2011, con una incidencia de gliomas de 6,6 por 100 000 personas de las cuales aproximadamente la mitad eran glioblastomas (Ostrom et al. 2014). Otros gliomas tuvieron una incidencia (por 100 000 individuos) menor: 0.34 para astrocitomas pilocíticos, 0.55 para astrocitomas difusos, 0.36 para tumores oligodendrogliales y 0.42 para endimomas (Ostrom et al. 2014). La mayor proporción de pacientes con un glioma de alto grado no presentan historial familiar previo de la enfermedad. La exposición a radiación ionizante es el único factor de riesgo plenamente establecido para el desarrollo de glioblastoma y otros gliomas de alto grado

(presente en niños en terapia por tumores cerebrales o leucemia) (Wong ET and Wu JK 2018).

Los pacientes con glioma de alto grado presentan generalmente signos y síntomas neurológicos subagudos que progresan durante días o semanas, y que varían según la ubicación del tumor dentro del cerebro, siendo estos síntomas similares a los producidos por otros tumores primarios cerebrales o metástasis a cerebro. Entre los síntomas más comunes tenemos: dolor de cabeza (50-60 %), convulsiones (20-50 %) y síntomas neurológicos focales como pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y cambio cognitivo y de personalidad (10-40 %) (Chang et al. 2005). Los síntomas neurológicos focales son más comunes con glioblastoma (tumor de alto grado) comparado con tumores de bajo grado (Wong ET and Wu JK 2018). Por efecto de masa, tumores de gran tamaño se pueden asociar con síntomas de edema, efecto de masa y aumento de presión intracraneal (Wong ET and Wu JK 2018).

Si bien la resonancia magnética (RM) del cerebro es una prueba confirmatoria de una lesión masiva, se requiere un diagnóstico en una muestra de tejido para distinguir los gliomas de alto grado de otros tumores cerebrales primarios y metastásicos. En el caso de la RM, los tumores de alto grado suelen ser masas hipointensas en imágenes ponderadas en T1 que realzan heterogéneamente después de la infusión de contraste (Wong ET and Wu JK 2018). El edema vasogénico es común y aparece como una anomalía de la señal hiperintensa en la sustancia blanca en las imágenes ponderadas en T2/FLAIR. Los gliomas de bajo grado en adultos generalmente aparecen como hipertensos en T2/FLAIR, con lesiones expansivas que afectan tanto a la corteza como a la sustancia blanca subyacente. El edema vasogénico suele estar ausente (Wong ET and Wu JK 2018). Para el diagnóstico preciso del tumor cerebral se requiere una muestra de tejido cerebral para estudio histopatológico y análisis molecular, el cual puede obtenerse por biopsia estereotáxica o cirugía abierta.

En relación al manejo médico de los pacientes, estos deben ser evaluados y el plan de tratamiento debe ser determinado por un equipo multidisciplinario especializado que incluya neurocirujanos, oncólogos médicos, neuropatólogo y neurorradiólogo (Stupp et al. 2014). Es mandatorio la evaluación del estado funcional y la función neurológica. Para el manejo de los síntomas, los corticosteroides permiten una rápida reducción del edema asociado a tumores y mejoran los síntomas clínicos. Realizar una cirugía, es comúnmente, el enfoque terapéutico inicial para la reducción de tumores y la obtención de tejido para el diagnóstico. La meta de la cirugía es la resección tumoral radical, la que se define como una resección que no deja residuo tumoral visible en una RM temprana posoperatoria (Koc et al. 2008). La resección del tumor es de valor pronóstico, siendo que este procedimiento resulta beneficioso al lograrse la resección máxima siempre que la

función neurológica no se vea comprometida por la extensión de la resección (Lacroix et al. 2001). Es necesario obtener una cantidad suficiente de tejido para los análisis moleculares. Las biopsias abiertas facilitan obtener más tejido en comparación con las biopsias estereotáxicas.

Durante la neurocirugía del paciente con glioma de alto grado, es útil el empleo de diversas técnicas intraoperatorias para lograr la extracción del mayor volumen tumoral posible y minimizar el daño colateral de este procedimiento en el tejido normal. En caso el tumor se encuentre en áreas elocuentes de tejido cerebral, la neurocirugía con el paciente despierto, que combina la estereotaxis guiada por computadora con la estimulación eléctrica directa intraoperatoria y las evaluaciones neurológicas y del lenguaje repetitivas pueden facilitar una resección extensa y minimizar la disfunción neurológica posoperatoria (Southwell et al. 2018, Hervey-Jumper et al. 2015, Sanai, Mirzadeh, and Berger 2008). Otra posibilidad es disponer de quirófanos especialmente diseñados y equipados con tomografía computarizada o escáneres de RM que pueden guiar la resección en tiempo real (Kubben et al. 2011). Existe además la experiencia en el uso de 5-ALA como complemento de la cirugía, mencionándose que mejora la visualización intraoperatoria del tumor y, por lo tanto, permite un mayor grado de resección. El 5-ALA puede usarse en combinación con otras técnicas quirúrgicas, incluida la RM intraoperatoria, para ayudar a lograr la resección máxima tumoral con la mayor preservación de la función neurológica (Stummer et al. 2006, Pichlmeier et al. 2008, Mansouri et al. 2016). Cabe mencionar que ninguna de estas técnicas es definitiva, pues es frecuente que los gliomas de alto grado presenten recidivas locales, son frecuentes incluso en pacientes que se someten a una extirpación aparentemente radical del tumor, siendo además que los gliomas de alto grado se caracterizan por tener márgenes tumorales mal definidos con infiltración.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado, como una alternativa para incrementar el tamaño de la resección tumoral de la población de pacientes con esta condición.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO

El 5-ALA es un precursor bioquímico del grupo hemo, producido de forma natural, metabolizado a porfirinas fluorescentes (en su mayoría a PPIX). Al brindarse 5-ALA exógeno se produce una acumulación en el tejido diana por sobrecarga del metabolismo celular de las porfirinas, con la consiguiente acumulación de PPIX en diversos tejidos epiteliales y tejidos cancerosos (EMA 2007). En presencia de luz visible, la fluorescencia de PPIX es útil para la identificación fotodinámica. Uno de los tejidos que acumula esta

sustancia es el de gliomas de alto grado (grado III y IV, clasificación OMS). La acumulación de PPIX se puede presentar en tejido circundante al tumor, sin embargo, la acumulación es significativamente mayor en tejido maligno. En caso de gliomas de bajo grado (I y II grado, clasificación OMS) la acumulación es ausente. La mayor acumulación de PPIX en tejidos malignos estaría explicada por una mayor captación de 5-ALA en tejido tumoral por la presencia de un patrón alterado de expresión o por la actividad de las enzimas de tejidos tumorales. Factores como la neovascularización y sobreexpresión de los transportadores de membrana en el tejido del glioma (EMA 2007).

En cuanto a la fluorescencia, la PPIX es intensamente fluorescente tras la excitación con luz azul ($\lambda = 400-410$ nm), siendo este fenómeno visible con el uso de microscopios neuroquirúrgicos estándar modificados para este fin. La fluorescencia puede ser clasificada como: intensa fluorescencia roja (que corresponde a tejido tumoral sólido y vital) y vaga fluorescencia rosa (células tumorales infiltrantes), mientras que el tejido cerebral normal aparece de color azul (debido a que refleja la luz azul-violeta) (EMA 2007).

5-ALA fue aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos de América (Food and Drug Administration, FDA), en 2017 y bajo el nombre GLEOLAN como agente para imágenes ópticas en pacientes con gliomas (posibles gliomas grado III y IV, clasificación OMS) como una ayuda para la visualización de tejido maligno durante una cirugía (FDA 2017). La Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), aprobó el uso 5-ALA, en 2007 y bajo el nombre de GLIOLAN, para la visualización de tejidos malignos en adultos durante una cirugía de glioma de alto grado (grado III y IV, clasificación OMS) (EMA 2007).

Cada vial de GLIOLAN contiene 1.17 g de 5-ALA, lo que corresponde a 1.5 g de clorhidrato de 5-ALA. Una vez reconstituida la solución, esta contiene 23.4 mg de 5-ALA, que corresponde a 30 mg de 5-ALA HCl. La pauta de dosificación recomendada es 20 mg de 5-ALA HCl por Kg de peso corporal. La administración de 5-ALA debe realizarse tres horas (rango: 2 – 4 horas) antes de la anestesia (EMA 2007).

5-ALA no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. En Perú, 5-ALA no cuenta con autorización de comercialización por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) (consulta al 30 de noviembre del 2018). La página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú, no reporta precio de referencia para 5-ALA, por lo cual no es posible establecer el costo total de su uso a nivel local. Como referencia, para el 2015, el precio de venta libre por vial de GLIOLIN 1,5 g era de 980 EUR (3822 soles; 1 EUR = 3,9 PEN a cambio de moneda para el 20 de noviembre del 2018); de acuerdo con la base de datos del medicamento del

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (Slof, Diez Valle, and Galvan 2015). Para un paciente de 70 kg, a una dosis de 20 mg por 1 kg de peso, se requeriría un total de 1400 mg, lo que representaría la compra de un vial de 5-ALA. De este modo, el costo de uso de GLIOLAN en la cirugía por glioma de un paciente de 70 kg representaría un costo 3822 soles.

Una intensidad alta del 5-ALA en el tejido tumoral sospechoso de glioma de alto grado es un predictor de la presencia de glioblastoma (glioma grado IV), glioma de grado alto (grado III y IV) y tumores recurrentes. Una revisión sistemática de Ferraro et al., que incluyó 22 series que incluían 1163 pacientes, que evaluó la utilidad del 5-ALA como prueba diagnóstica para la resección tumoral, reporta una sensibilidad del 85% para gliomas de alto grado y una resección tumoral total en 63 % de pacientes con glioma de alto grado usando 5-ALA (Ferraro et al. 2016). El estudio de Lau et al., un ensayo fase II, de etiqueta abierta que incluyó un total de 211 biopsias de 59 pacientes encontró que una intensidad alta de 5-ALA en tejido sospechoso de glioma de alto grado se correlacionó con la presencia de tumor con un VPP del 97.4 %. La intensidad alta del 5-ALA se correlacionó fuertemente con la celularidad de grado 3 para todos los tipos de tumores ($r=0,65$), glioblastoma (0.66), gliomas de grado III (0.65), y tumores recurrentes ($r=0.62$). La especificidad y el VPP de una alta intensidad de 5-ALA se correlacionó con la celularidad grado 3 de 95 % a 100 % y de 86 % a 100 %, para las cuatro categorías de tumores mencionados previamente (Lauby-Secretan et al. 2016).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado.

Para identificar documentos de interés, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente a ello, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en neurocirugía. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health y en el sitio web PROSPERO del Centre for Reviews and Dissemination de la University of York.

D. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos con relación a la población e intervención de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Para ello, se emplearon términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboró estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en la sección de Material Suplementario.

E. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se empleó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. El proceso de selección de documentos se desarrolló de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos

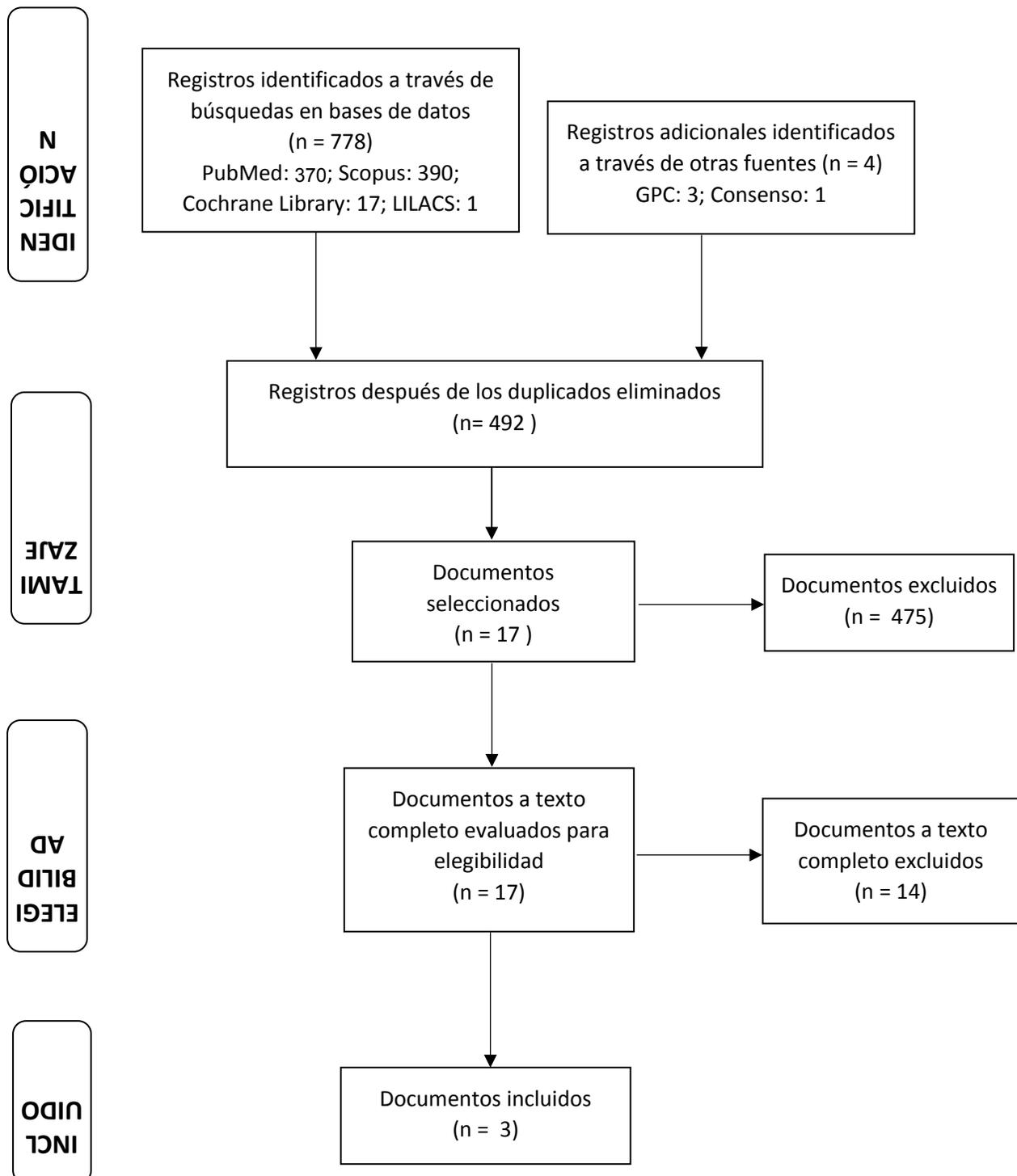
controlados aleatorizados). En caso existieran estudios observacionales de calidad adecuada para la pregunta PICO de interés. Los documentos incluidos deben responder directa o indirecta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionaron GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios (ECA) que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos. Los protocolos disponibles en el sitio web PROSPERO fueron usados para buscar posibles revisiones sistemáticas sobre el tema que pudieran no haber sido identificadas en la búsqueda bibliográfica previamente descrita.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE – “*Brain tumours (primary) and brain metastases in adults*” (NICE 2018a).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes GPC no fueron incluidas a lectura en el cuerpo del documento debido a que no aportaron recomendaciones sobre el uso de 5-ALA para la población de interés. Sin embargo, estos documentos mencionan que 5-ALA tiene utilidad para la resección de gliomas de alto grado, haciendo mención a documentos incluidos como parte del cuerpo de evidencia de este documento, que serán descritos en secciones posteriores.

- Weller et al., 2014 – “*EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma*” (Weller et al. 2014).
- Stupp et al., 2014 – “*High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (Stupp et al. 2014).
- Potapov et al., 2015 – “*Clinical Guidelines for Application of Intraoperative Fluorescence Diagnosis in Brain Tumor Surgery*” (Potapov et al. 2015).

Consenso de expertos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Gil-Salú et al., 2013 – “*Recomendaciones sobre el uso de ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos*”. Documento de consenso (Gil-Salú et al. 2013).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

No se encontraron ETS que evaluaran la tecnología de interés del presente dictamen.

Revisiones sistemáticas (RS)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se incluyeron las siguientes revisiones sistemáticas debido a que no reportaron información sobre el uso de 5-ALA comparado a una cirugía convencional. El ECA que evaluó el uso de 5-ALA incluido en estas RS (Stummer et al.) se describe en el cuerpo del documento.

- Barbosa BJ, Mariano ED, Batista CM, Marie SK, Teixeira MJ, Pereira CU, Tatagiba MS, Lepski GA – *“Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies”* (Barbosa et al. 2015).
- Ferraro N, Barbarite E, Albert TR, Berchmans E, Shah AH, Bregy A, Ivan ME, Brown T, Komotar RJ – *“The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review”* (Ferraro et al. 2016).
- Mansouri A, Mansouri S, Hachem LD, Klironomos G, Vogelbaum MA, Bernstein M, Zadeh G – *“The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review”* (Mansouri et al. 2016).
- Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, Broekman ML – *“Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results”* (Senders et al. 2017).
- Zhao S, Wu J, Wang C, Liu H, Dong X, Shi C, Shi C, Liu Y, Teng L, Han D, Chen X, Yang G, Wang L, Shen C, Li H – *“Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies”* (Zhao et al. 2013).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Stummer et al., 2006 – *“Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial”* (Stummer et al. 2006).

Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov)

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se encontraron ensayos adicionales en curso o culminados que reportaran resultados que compararan la cirugía para tumores cerebrales con 5-ALA versus la cirugía convencional.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

NICE - Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (NICE 2018a)

La GPC sobre tumores cerebrales, elaborada por NICE, brinda recomendaciones para el diagnóstico, monitoreo y manejo de cualquier tipo de tumor cerebral y metástasis a cerebro en adultos.

NICE señala que, en cuanto a técnicas para resección de gliomas, existe evidencia sobre el 5-ALA para la mejora de la extensión y seguridad de la resección tumoral (en particular, la preservación de la función neurológica). El comité de expertos de NICE señala que puede ser necesaria una combinación de técnicas para optimizar tanto el alcance como la seguridad de la resección para un plan quirúrgico en particular. NICE recomienda que en caso un paciente tenga un glioma de alto grado, según sospecha radiológica, y si el equipo multidisciplinario considera que la resección quirúrgica de todo el tumor es posible, se puede ofrecer la resección guiada con 5-ALA como complemento para maximizar la resección en la cirugía inicial. Además, señala que se debe contar con un equipo altamente capacitado para el uso de esta tecnología, lo que se condice con lo mencionado en las aprobaciones dadas por EMA y FDA para 5-ALA (EMA 2007, FDA 2017). La recomendación realizada por NICE se basa en el estudio de Stummer et al., documento incluido en el cuerpo de este documento. Al respecto, NICE señala que, empleando los criterios GRADE, la calidad de esta evidencia fue baja o muy baja. Sin embargo, NICE encuentra útil este ECA para realizar la recomendación de su uso tomando en cuenta además la experiencia clínica reportada sobre la utilidad de 5-ALA para un mayor porcentaje de glioma resecado, mayor SLP y SG.

NICE adicionalmente, señala que el uso de 5-ALA se asocia con un alto costo, y la cirugía guiada con 5-ALA requiere de un microscopio no estándar con detección de fluorescencia. El costo por vial de 5-ALA se estimó en £ 1 032 y el costo de la adición de un microscopio

quirúrgico se estimó en £ 39 483 con una vida útil de 8 años. Como resultado del modelo económico de estudio realizado por NICE como parte de esta GPC, la agencia encuentra que la adición de 5-ALA a la resección estándar generaría un aumento en los costos de £ 1 257 y un aumento en años de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés *quality-adjusted life year*) de 0.14, lo que equivale a una razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) de £ 8,991 por QALY. Este valor está por debajo del umbral de voluntad de pago de NICE de £ 20,000 por QALY. En un documento adicional sobre el impacto presupuestario de emplear 5-ALA, NICE señala que, bajo su tarifario 2018/2019, el precio de una cirugía sin 5-ALA es de £ 6105, mientras que con 5-ALA, este costo incrementaría a £ 9,112 (NICE 2018b). NICE menciona que, el hecho de usar 5-ALA incrementaría el número de resecciones radicales de gliomas y mejoraría los desenlaces clínicos de interés en la población a beneficiarse de la tecnología (los autores señalan que conllevaría a una menor necesidad de nuevas cirugías en pacientes operados empleando 5-ALA). NICE menciona, además, que el impacto presupuestario dependerá de que los establecimientos dispongan o no de microscopios de fluorescencia, siendo que los establecimientos de salud pueden ya disponer de los equipos necesarios debido a que son empleados para otros procedimientos (NICE 2018b).

De este modo, NICE encuentra útil el empleo de 5-ALA para la resección de tumores cerebrales tipo glioma de alto grado. La agencia señala que su uso incrementaría el volumen de masa tumoral reseccionado en operaciones de neurocirugía. En cuanto a costos, señala que el empleo de la tecnología incrementa el costo de una operación estándar de resección, aunque por debajo del umbral de costos tolerables para su sistema sanitario, y que debe considerarse además la necesidad de disponerse de un equipo detector de fluorescencia en caso se decida emplear 5-ALA, situación que podría conducir en algunos hospitales al incremento de costos.

Gil-Salú et al., 2013 - Recomendaciones sobre el uso de ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos. Documento de consenso (Gil-Salú et al. 2013)

El consenso de expertos realizado por Miembros del Grupo de Trabajo de Neurooncología de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), brinda recomendaciones para el uso de 5-ALA en cirugía tumoral encefálica guiada por fluorescencia. El consenso siguió un proceso metodológico de elaboración que incluyó la lectura crítica de publicaciones seleccionadas a través de una búsqueda bibliográfica por parte del panel de expertos. Este panel fue convocado a una sesión de consenso para la validación de las recomendaciones siguiendo una técnica de *brainstorming* estructurado, aplicando la técnica Metaplan. Después de esta reunión, se recogieron y sintetizaron las aportaciones

realizadas por los médicos. Posteriormente, se categorizan los niveles de evidencia y recomendación, con el objetivo de obtener una primera versión del documento de consenso. Finalmente, los autores procedieron a validar las nuevas recomendaciones, en primer lugar, por el coordinador del proyecto a efectos de forma y luego por el panel de expertos participantes. Respecto a la categorización de la evidencia, los autores emplearon los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (NHS 2017). Cabe precisar que este consenso incluye dentro de la evidencia evaluada al ECA de Stummer et al., documento descrito en el cuerpo de evidencia de este documento.

En cuanto a las recomendaciones y evidencias acerca del uso de 5-ALA, SENEC señala que en pacientes adultos el uso de 5-ALA para la visualización del tejido maligno durante la cirugía del glioma de alto grado que corresponden a los grados III y IV, clasificación OMS presentan un nivel de evidencia (NE) 1+ y un grado de recomendación (GR) A, la resección guiada por 5-ALA incrementa la radicalidad de la extirpación sin aumentar significativamente la morbilidad (NE 2+; GR C), permite al neurocirujano conocer qué áreas son de tumor sólido y cuáles de invasión difusa (NE 1+/2++; GR A/B). Sobre la seguridad del uso de 5-ALA, señalan que se ha constatado que la resección guiada por fluorescencia en los pacientes que presentan un tumor situado en la inmediata vecindad de zonas elocuentes del cerebro conlleva un riesgo más alto de déficit neurológico transitorio, pero que este déficit no sería permanente (NE 2+/1+; GR B).

De esta forma, el consenso de expertos realizado por SENEC, concluye que existe evidencia suficiente en la literatura para recomendar la cirugía radical en los pacientes con gliomas de alto grado al haberse demostrado como factor pronóstico en la supervivencia y que la cirugía guiada por fluorescencia con 5-ALA permite lograr un mayor número de resecciones radicales y supone una ayuda para el cirujano en tiempo real.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Stummer et al., 2006 - Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00241670 (Stummer et al. 2006).

El estudio realizado por Stummer et al., fue un ensayo clínico fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta y multicéntrico. El ECA fue patrocinado por Medac, y fue responsable del diseño del estudio y control de calidad. El CRO Clinstud GmbH (Hamburgo, Alemania), bajo contrato con Medac, fue responsable de la monitorización y recopilación de datos. Los patrocinadores del estudio no tuvieron papel en la interpretación de los datos. El autor

corresponsal tuvo acceso completo a los datos del estudio, incluidos los de seguridad, y tuvo la responsabilidad final de presentar el documento para publicación.

Los participantes fueron individuos de 18 a 72 años con sospecha de glioma de alto grado no tratado y recientemente diagnosticado, y que eran candidatos para cirugía según el juicio del cirujano (parte del estudio). Los criterios de exclusión que fueron evaluados, antes de la asignación al azar, por los cirujanos en cada centro de estudio, incluyeron: tumores de la línea media, ganglios basales, cerebelo, o tronco encefálico según RM; más de una lesión que realza con el contraste; sustanciales áreas tumorales sin contraste que sugieren glioma de bajo grado con transformación maligna; razones médicas no compatibles con RM; incapacidad para dar consentimiento por disfasia o barrera del lenguaje; localización del tumor que no permite la resección radical de tumor que aumenta con el contraste según opinión del cirujano; escala de rendimiento de Karnofsky de 60 o menos; insuficiencia renal ($> 177 \mu\text{mol/L}$); insuficiencia hepática (gamma-glutamil transpeptidasa $> 100 \text{ U/L}$, bilirrubina $> 51 \mu\text{mol/L}$); e historia de tumores malignos en cualquier sitio del cuerpo. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, y el estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes. El estudio se realizó según a las directrices de la *International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice*, y la *German Medicines Act*.

Los desenlaces primarios de interés fueron: la proporción de pacientes con glioma de alto grado confirmado histológicamente por revisión neuropatológica, sin residuos del contraste tumoral en RM posoperatoria y la SLP a los seis meses. Los desenlaces secundarios fueron volumen tumoral residual, SG, tipo y severidad de los déficits neurológicos después de la cirugía, y efectos tóxicos. Para la evaluación de la función neurológica se empleó una adaptación del *US National Institutes of Health Stroke Score* (incluyendo la evaluación de 15 funciones neurológicas, donde cada puntaje fue evaluado de forma independiente con valores de 0 a 4, siendo "0" indicativo de normalidad y un valor mayor indicativo de disminución de funcionalidad). La capacidad de realizar actividades rutinarias fue medida empleando la escala de rendimiento de Karnofsky (con puntajes que oscilan entre 0 y 100, siendo un puntaje más alto indicativo de una mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas por parte del paciente). La RM posoperatoria temprana se obtuvo dentro de las 72 horas después de la cirugía, las RM de seguimiento se obtuvieron 3, 6, 9, 12, 15 y 18 meses después de la cirugía por radiólogos en los centros de estudio. En el protocolo, se estipulaba que la RM debía hacerse con un escáner de 1.5 T con una bobina de cabeza, y usando 0.1 mmol/kg de peso corporal de gadolinio-DTPA administrado por vía intravenosa inmediatamente antes de la imagen. Las imágenes ponderadas en T1 se obtuvieron en tres planos: axial, coronal, y sagital. El grosor de corte fue de 5 mm con un espacio de 1 mm. La evaluación de las RM fue hecha

simultáneamente por dos radiólogos quienes debían presentar una evaluación unánime basada en la evaluación individual de la imagen.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 5-ALA (20 mg/kg de peso corporal) para resección guiada por fluorescencia, o microcirugía convencional con luz blanca. Los asignados al azar a 5-ALA fueron programados para recibir soluciones recién preparadas de 5-ALA, vía oral, tres horas (rango 2–4) antes de la inducción de la anestesia. Los pacientes asignados al azar a luz blanca no recibieron placebo. La distribución de las puntuaciones totales en la escala stroke en la población de análisis completo no difirió entre los grupos (5-ALA comparado con luz blanca) antes de la cirugía (mediana: 1 vs 1, tercer cuartil: 2 vs 2, cuantil del 90 %: 4 vs 3; $p = 0.5$).

La presencia de tumor residual se definió como un realce de contraste con un volumen mayor a 0.175 cm^3 . Este punto de corte fue considerado ya que es un valor a partir del cual es detectable un residuo tumoral a la RM. La progresión de la enfermedad se definió como la aparición de una nueva lesión tumoral con un volumen superior a 0.175 cm^3 , o un aumento en el volumen del tumor residual de más del 25 %. La SLP a los 6 meses se definió como la proporción de pacientes sin radiología que indicará progresión para ese momento. Pacientes que murieron por alguna enfermedad o causa antes de la progresión documentada, se contaron como un evento para este desenlace final. La SG fue definida como el número de pacientes que no habían muerto por ninguna causa.

La población de análisis completo se definió como todos los pacientes aleatorizados que se sometieron a cirugía y que fueron elegibles en cuanto a los hallazgos histológicos e imagenología, siendo este grupo analizado por intención de tratar. La población por protocolo excluyó a los pacientes que se retiraron temprano del estudio, se perdieron durante el seguimiento, y quienes presentaron desviaciones mayores al protocolo. La población de seguridad fue definida para el análisis de toxicidad al 5-ALA, he incluyó a todos los pacientes en la población de análisis completo y aquellos que fueron inicialmente aleatorizados al 5-ALA que habían recibido 5-ALA, incluso si fueron más tarde excluidos de la población de análisis completo. Este grupo fue analizado por protocolo.

Los cálculos de tiempo para el evento se analizaron mediante el uso de la técnica Kaplan-Meier; las comparaciones se hicieron por uso de pruebas log-rank. Modelos de regresión de Cox con todas las covariables utilizadas en el proceso de asignación al azar fueron utilizadas para análisis de sensibilidad adicionales. Para comparaciones específicas de la SLP a los 6 meses, se aplicó la prueba Z (es decir, la diferencia entre las estimaciones de sobrevida libre de enfermedad de Kaplan-Meier a los 6 meses, entre la raíz de la suma de varianzas asociadas). Pruebas exploratorias adicionales para desenlaces secundarios se realizaron mediante el uso de pruebas de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparación de

variables discretas y continuas. La prueba χ^2 y las pruebas exactas de Fisher se utilizaron para análisis de datos binarios. El análisis estadístico se realizó con SAS versión 8.02 y EaSt versión 3.0.

Se enroló un total de 322 participantes, siendo aleatorizados 161 pacientes para el grupo control y 161 para el grupo de intervención (5-ALA). De este número, debido a no cumplir criterios histológicos, fueron excluidos 34 pacientes (cumplieron con criterios histológicos por ser metástasis (13), absceso (3), glioma de grado bajo (7), meningioma (1), cavernoma (2), aneurisma (1), vasculitis (1), linfoma (1), quiste aracnoideo (1), meningioma atípico (1), tumor neuroectodérmico primitivo (1), cambios necróticos no tumorales (2)). Adicionalmente, 13 pacientes fueron excluidos al presentarse violaciones mayores a los criterios de inclusión por RM como presentar > 1 lesión que realza al contraste (9), y zonas tumorales sustanciales que no resaltan al contraste sugerentes de glioma de bajo grado con transformación maligna (4), siendo por ello excluidos de los conjuntos de análisis completo y por protocolo. Finalmente, 139 pacientes en el grupo de 5-ALA y 131 pacientes en el grupo de luz blanca fueron incluidos para la población de análisis completo.

Resección radical de tumor

La mediana de seguimiento fue de 35.4 meses (IC 95 %: 1.0–56.7). Un mayor número de pacientes asignados al grupo 5-ALA se presentaron sin tumor residual a la RM temprana en comparación con los asignados a luz blanca (diferencia entre los grupos 29 %; IC 95 %: 17-40, $p=0.0001$). El OR ajustado para resección radical y el IC 95 % no cambió con el ajuste por edad, escala de rendimiento de Karnofsky, o localización del tumor, siendo todos similares al OR crudo. El modelo de regresión logística para estimación del efecto simultáneo de 5-ALA y otros factores pronósticos sobre la probabilidad de una resección radical mostró que el OR ajustado era del mismo tamaño que el OR crudo.

Sobrevida libre de progresión

En cuanto a la SLP, hubo 135 eventos en el grupo de ácido 5-ALA y 126 eventos en el grupo de luz blanca (cuatro y cinco personas fueron censuradas en cada grupo, respectivamente). La mediana de SLP fue de 5.1 meses (IC 95 %: 3.4–6.0) en el grupo de 5-ALA y fue de 3.6 meses (IC 95 %: 3.2–4.4) en el grupo de luz blanca. La SLP a los 6 meses fue mayor para los pacientes asignados al grupo de 5-ALA que para los pacientes asignados al grupo de luz blanca (41 %; IC 95 %: 32.8–49.2 vs 21.1 %; IC 95 %: 14.0–28.2; diferencia entre grupos 19.9 %; IC 95 %: 9.1–30.7, $p=0.0003$). El 5-ALA condujo a una SLP mayor a 6 meses, que la luz blanca en pacientes mayores de 55 años (22 %; IC 95 %: 9 % - 35 %); con la escala de rendimiento de Karnofsky superior a 80 (21 %; 9 % al 33 %); sin tumor en áreas elocuentes (24 %; IC 95 %: 8% - 40 %); y con tumor en áreas elocuentes (16 %; IC 95 %: 2 % - 30 %), pero no en pacientes de 55 años o

menos (16 %; 95 %: -3 % - 36 %) o aquellos con desempeño en la escala de rendimiento de Karnofsky de 70–80 (15 %, IC 95 %: -7 a 37 %). El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el 5-ALA se asoció con una reducción del riesgo de muerte o progresión en comparación con la luz blanca (HR= 0.73; IC 95 %: 0.57–0.94], p=0.01), siendo que el resultado de este modelo no se vio alterado según el valor de la escala de rendimiento de Karnofsky, edad o ubicación del tumor.

Volumen tumoral residual

En la población de análisis completo, los volúmenes de tumor residual fueron pequeños en ambos grupos, siendo la mediana de volumen significativamente más pequeño en pacientes asignados a 5-ALA (0.0 cm³; rango: 0.0–25.7) que en aquellos asignados a luz blanca (0.7 cm³; rango: 0.0–32.6, p<0.0001).

Sobrevida global

En cuanto a la SG, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en el grupo de 5-ALA (13.5 meses, IC 95 %: 12.0–14.7) comparado con el grupo de luz blanca (15.2 meses, IC 95 %: 12.9–17.5), HR= 0.82 (IC 95 %: 0.62–1.07), log-Rank p=0.1). Para pacientes mayores de 55 años, la SG fue de 14.1 meses (IC 95 %: 11.7–16.7) en el grupo de 5-ALA y 11.5 meses (8.8–13.7) en el grupo de luz blanca (HR crudo = 0.73 [IC 95 %: 0.53–1.01], log-rank p = 0.06). En pacientes menores de 55 años, la SG fue de 18 meses (IC 95 %: 13.0–20.8) en el grupo de 5-ALA y de 17.5 meses (IC 95 %: 14.3–21.2) en el grupo de luz blanca. Adicionalmente, se evaluó la SG en los pacientes sin tumor residual en la RM, estos tuvieron una mayor mediana de SG (17.9 meses, IC 95 %: 14.3-19.4) comparado con los que si presentaban evidencia de tumor residual (12.9 meses, IC 95 %: 10.6-14.0), p<0.0001), manteniéndose esta diferencia en un modelo multivariado que incluía variables como edad (≤55 años vs >55 años; HR: 1.8, IC 95 %: 1.2–2.4, p=0.0006, Wald χ^2) y escala de rendimiento de Karnofsky (70–80 vs >80, HR: 0.6, IC 95 %: 0.4–0.9, p=0.006) pero no para zona elocuente (HR: 1.2, IC 95 %: 0.9–1.6, p=0.2). Sin embargo, esta comparación no fue dada a nivel de los grupos asignados aleatoriamente.

Capacidad funcional

La mediana del valor de la escala de rendimiento de Karnofsky a 6 semanas después de la cirugía fue de 90 para ambos grupos (rango en 5-ALA: 20-100; rango en luz blanca: 10-100). A los 6 meses, 28 % (IC 95 %: 19–36) de pacientes en el grupo de 5-ALA tuvo un deterioro de la escala de rendimiento de Karnofsky a 60 o menos, en comparación con el 31 % (20–42) en el grupo de luz blanca (log-rank p = 0.5). El 26 % (IC 95 %: 17-34) de los pacientes en el grupo 5-ALA tuvo un deterioro en la escala de rendimiento de Karnofsky de al menos 30 % a los 6 meses comparado con el 29 % (IC 95 %: 18–39) en el grupo de

luz blanca (log-rank $p = 0.5$). De esta forma, en cuanto a la capacidad funcional de los participantes en ambos brazos de estudio, no se encontró diferencias a nivel basal, ni a 6 semanas o 6 meses pos resección tumoral.

Función neurológica

La distribución de las puntuaciones del *stroke score* en la población de análisis completo no presentó diferencias entre el grupo 5-ALA y el de luz blanca (a las 48 h después de la cirugía [mediana: 1 vs 0, tercer cuartil: 2.5 vs 2, cuantil del 90 %: 5 vs 4; $p = 0.1$], a los 7 días después de la cirugía [mediana: 0 vs 0, tercer cuartil: 2 vs 1, cuantil del 90 %: 5 vs 3; $p = 0.2$] y 6 semanas después de la cirugía [mediana: 0 vs 0, tercer cuartil: 1 vs 1, cuantil del 90 %: 3 vs 3; $p = 0.7$]). En el análisis de las puntuaciones de forma individual, respecto a la valoración basal, más pacientes asignados a 5-ALA presentaron mayor deterioro neurológico que los del grupo de luz blanca (33 [24 %] de 136 vs 19 [15 %] de 130) y pocos habían mejorado (32 [24 %] de 136 contra 40 [31 %] de 130; prueba exacta de Wilcoxon-Mann-Whitney $p = 0.0462$) 48 horas después de la cirugía. Estas diferencias no fueron significativas a los siete días después de la cirugía (deterioro: 25 [18 %] de 136 vs 13 [10 %] de 128; mejora: 41 [30 %] de 136 vs 44 [34 %] de 128; $p = 0.2$) o a las seis semanas después de la cirugía (deterioro: 21 [17 %] de 122 vs 13 [12 %] de 113; mejora: 47 [43 %] de 113 vs 48 [43 %] de 113; $p = 0.3$). De esta forma, si bien se presentó mayor deterioro de la función neurológica de pacientes en el grupo 5-ALA comparado al de la luz blanca dentro de las 48 horas posteriores a la cirugía, al seguimiento de siete días y seis semanas no se encontró diferencias entre ambos grupos.

Seguridad

La población de seguridad consistió en 289 pacientes (158 en el grupo de ácido 5-ALA y 131 en el grupo de luz blanca). Tres pacientes asignados al azar al 5-ALA se excluyeron de la población de seguridad debido a: la revocación del consentimiento antes del tratamiento programado ($n=1$), pérdida completa de toda fuente datos ($n=1$) y retiro del consentimiento antes del tratamiento programado por identificación de lesiones tumorales multiloculares no compatibles con los criterios de exclusión del estudio ($n=1$).

En el análisis de la población de seguridad no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para mediciones de laboratorio. A las 24 horas pos cirugía, la mediana de gamma-glutamil transpeptidasa fue 0.93 veces el límite superior del valor normal (rango 0.18–9.71) en el grupo de 5-ALA y 0.72 veces del límite superior de lo normal (0.24–8.43) en el grupo de luz blanca ($p=0.05$). La mediana de alanina transaminasa 24 horas después de la cirugía en el grupo 5-ALA fue de 1.05 [0.32–8.53] veces límite superior del valor normal, mientras que en el grupo de luz blanca fue de 0.84 veces límite superior de la normal [0.18–7.36], $p=0.003$, respectivamente). Para la

aspartato aminotransferasa, los valores en el grupo de 5-ALA y de luz blanca fueron de 0.72 [0.22–5.60] y 0.53 [0.11–3.56], $p < 0.0001$, respectivamente. De esta forma, se evidenció diferencias en medidas de laboratorio sobre la función hepática entre ambos brazos de estudio, lo que indicaría que el empleo de 5-ALA produciría un inicial incremento leve de enzimas relacionadas a la función hepática posterior a su empleo. El estudio de Stummer et al., reporta no encontrar diferencias entre los eventos adversos en los distintos órganos entre ambos brazos de estudio. De esta forma, este incremento de las enzimas de función hepática sería transitoria, sin mayor repercusión clínica.

En la población de análisis completo, los grupos no difirieron en la frecuencia de eventos adversos severos o eventos adversos en cualquier sistema de órganos reportada dentro de los siete días posteriores a la cirugía. Los eventos adversos severos tempranos más frecuentes fueron (grupo 5-ALA comparado con luz blanca, prueba exacta de Fisher): hemiparesia (4 [3 %] vs 2 [2 %], $p=0.7$); afasia (3 [2 %] vs 0 [0 %], $p=0.1$); convulsiones (3 [2 %] vs 1 [1 %], $p=0.6$); y hematoma epidural (1 [1 %] vs 1 [1 %], $p=1.0$). A los 30 días de la resección, 5 (4 %) pacientes en el grupo 5-ALA y 3 (2 %) en el grupo de luz blanca había muerto (diferencia entre grupos 1.3 %; IC 95 %: -3.4 a 6.2). El estudio no reporta datos sobre eventos adversos serios.

De esta forma, el estudio de Stummer et al., reportó que el grupo de 5-ALA presentó una resección tumoral más extensa, comparada con el grupo de luz blanca, además de que los pacientes en el brazo de 5-ALA presentaron un volumen de tumor residual menor evaluado en la RM posoperatoria. Adicionalmente, los pacientes en el grupo de 5-ALA presentaron un mayor tiempo de SLP de la enfermedad. Si bien la SG no difirió entre ambos grupos de estudio, se reportó una SG significativamente mayor en el grupo de pacientes que no presentaba tumor residual a la evaluación por RM posoperatoria comparada con los que no tuvieron una resección total. En cuanto a la seguridad, no se evidenció diferencias en la mortalidad a los 30 días pos resección. El estudio reportó no haber diferencias en el número de eventos adversos entre ambos grupos, ni en la función neurológica y capacidad funcional de los participantes durante el seguimiento, sin embargo, se encontró un aumento en las primeras 48 horas de las enzimas hepáticas en pacientes del grupo 5-ALA, aunque este incremento no se condice con un reporte de un mayor número de complicaciones hepáticas. Cabe precisar que el estudio no reportó datos sobre eventos adversos serios.

El estudio de Stummer et al., tiene relevancia para dar respuesta a la pregunta PICO de interés al brindar datos sobre desenlaces de interés relevantes desde la perspectiva del paciente en la medida que la resección está asociada con el pronóstico del paciente al igual que el volumen tumoral residual. Si bien el estudio podría tener consideraciones como ser de etiqueta abierta al momento de la operación, el tipo de intervención (5-ALA

en una operación de neurocirugía) dificultaría disponer de una tecnología para aplicar el ciego a este nivel y siendo que el personal de patología que realiza el diagnóstico *gold standard* final de la muestra de biopsia si disponía de este cegamiento, los resultados del estudio tendrían menos riesgo de presentar sesgos.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sobre la evidencia disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. Como resultado de la búsqueda, se encontró una GPC, un consenso de expertos y un ECA.

En relación a la GPC de NICE, esta señala que existe evidencia acerca del beneficio de 5-ALA en cuanto al incremento del número de resecciones radicales de gliomas y mejoraría en desenlaces clínicos de interés (lo que conllevaría a una menor necesidad de nuevas cirugías en pacientes operados empleando 5-ALA). Por ello, NICE recomienda que en caso un paciente tenga un glioma de alto grado, se puede ofrecer la resección guiada con 5-ALA como complemento para maximizar la resección durante la cirugía. NICE considera que el uso de 5-ALA se asocia con un alto costo, tanto por el producto en sí mismo, como por el requerimiento de un microscopio no estándar con detección de fluorescencia para su empleo durante el procedimiento de resección tumoral. Sin embargo, NICE hace la recomendación del empleo de 5-ALA en las resecciones tumorales en gliomas de alto grado debido a que incrementa la extensión y seguridad de la resección tumoral. Por su lado, el consenso SENEC, señala que es recomendable usar 5-ALA para la visualización del tejido maligno durante la cirugía del glioma de alto grado debido a que incrementaría la radicalidad de la extirpación sin aumentar significativamente la morbilidad. Finalmente, SENEC menciona que la resección guiada por fluorescencia en los pacientes que presentan un tumor situado en la inmediata vecindad de zonas elocuentes del cerebro conlleva un riesgo más alto de déficit neurológico transitorio.

En cuanto al estudio de Stummer et al., fue un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta cuyos desenlaces primarios de interés fueron la proporción de resecciones tumorales radicales (pacientes con glioma de alto grado confirmado histológicamente por revisión neuropatológica sin residuos del contraste tumoral en RM posoperatoria), y la sobrevida libre de progresión a los seis meses. Los desenlaces secundarios fueron volumen tumoral residual, sobrevida global, tipo y severidad de los déficits neurológicos después de la cirugía y efectos tóxicos. La mediana de seguimiento fue de 35.4 meses. Como resultados, el grupo de 5-ALA logró una significativa mayor proporción de resecciones tumorales radicales y, consistente con ello, un menor volumen residual en RM posoperatoria, en comparación con el grupo de luz

blanca. La SLP fue significativamente mayor en los pacientes asignados a 5-ALA a los 6 meses comparada a lo del grupo de luz blanca. En cuanto a la SG, no se encontró diferencias significativas entre los pacientes en el grupo de 5-ALA y los de luz blanca. Adicionalmente, entre los pacientes sin tumor residual en la RM posoperatoria, se encontró una estadísticamente significativa mayor mediana de SG comparada con la encontrada en pacientes que si presentaban evidencia de tumor residual. Cabe precisar que este hallazgo no se presenta en los grupos de aleatorización original (5-ALA versus luz blanca).

En cuanto a la SLP, estudios previamente publicados reportan correlación entre la SLP y la SG en pacientes con glioma de alto grado. Han et al., reportan una fuerte correlación entre SLP y SG para pacientes con glioma de grado IV OMS ($R^2 = 0.92$ (IC 95 %: 0.71-0.99) a nivel de estudio (Han et al. 2014). Para la SLP a los 6 meses y la sobrevivida a los 12 meses en glioblastoma, el estudio de Ballman et al., a nivel de estudio, reportaron un valor de $r = 0.53$, lo que haría que SLP como subrogado de SG sea moderado. Una forma de evaluar la idoneidad de un desenlace subrogado es con el empleo de los criterios IQWIG. Estos requieren de una fuerte correlación (incluyendo un límite inferior del IC 95 % de ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico. Si bien los estudios comentados reportan correlación entre la SLP y SG para pacientes con glioma de grado IV, estos no cumplirían con lo señalado por IQWIG. Al ser los criterios de IQWIG más conservadores para declarar idoneidad en un subrogado, se requiere un mayor número de estudios para la evaluación de la SLP como subrogado de la SG en pacientes con glioma de alto grado, incluyendo estudios que evalúen correlación a nivel individual.

Sobre la seguridad del 5-ALA, el estudio de Stummer et al., no evidenció una diferencia significativa entre los grupos 5-ALA comparado con luz blanca en cuanto a eventos adversos graves (eventos adversos severos tempranos más frecuentes fueron hemiparesia: 4 [3 %] vs 2 [2 %], $p=0.7$), afasia: 3 [2 %] vs 0 [0 %], $p=0.1$, convulsiones: 3 [2 %] vs 1 [1 %], $p=0.6$) y hematoma epidural (1 [1 %] vs 1 [1 %], $p=1.0$). Cabe precisar que el estudio no reportó datos sobre eventos adversos serios. Sobre la capacidad funcional de los participantes, evaluada con la escala de rendimiento de Karnofsky, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio evaluados a las 6 semanas y a los 6 meses. En cuanto a la función neurológica, no se presentó diferencias entre el grupo 5-ALA y el de luz blanca a las 48 horas, 7 días o 6 semanas después de la cirugía. En cuanto a valores de laboratorio, se encontró un aumento del nivel de enzimas hepáticas 24 horas posterior a la resección tumoral en el grupo 5-ALA, sin embargo, esto no se condice con un reporte de eventos adversos a nivel del hígado.

La aprobación de 5-ALA realizada por la FDA y EMA para autorizar su comercialización en EEUU y Europa, respectivamente, se basa en la evaluación de la utilidad como prueba diagnóstica de 5-ALA para la resección de un mayor volumen tumoral y en los resultados de la SLP. El estudio de Stummer et al., reporta una mayor proporción de participantes con resección radical y una menor mediana del valor de volumen residual en el grupo de 5-ALA comparado con el de luz blanca además de una mayor SLP en el grupo de 5-ALA. Este hallazgo se condice con lo reportado por las agencias y en series de casos donde el uso de 5-ALA se asoció a altas proporciones de resección tumoral radical (valores entre 63 % y 98 %) y en la presencia de un menor volumen residual de tumor a la RM posoperatoria (EMA 2007, FDA 2017, ALA-Glioma Study Group 2008, Schucht et al. 2012, Valle et al. 2014, Stummer et al. 2011).

Analizado desde la SG, el estudio de Stummer et al., no encontró diferencias en la SG entre los pacientes del grupo de 5-ALA comparados con los de luz blanca, pero sí encontró una mayor supervivencia en los pacientes que presentaron una resección radical comparada con los que presentaban tumor residual a la RM posoperatoria. Es decir, los pacientes que lograron obtener una resección radical vivieron más que los que presentaron tumoración residual. Se ha reportado que los pacientes con glioblastoma (glioma grado IV) presentan una SG de 10 a 12 meses (Ostrom et al. 2016), siendo que las tasas de supervivencia a los 5 años estarían entre un 5 a 10 % (Chien et al. 2016). Por ello, en la terapia de pacientes con glioma de alto grado, el enfoque terapéutico inicial es la resección tumoral, con miras a reducir el tamaño tumoral y la obtención de tejido para el diagnóstico. El principio que rige la cirugía de glioma considera que la resección máxima de un tumor, de manera segura, mejora los síntomas, la calidad de vida y la SG en gliomas de alto grado (Almeida et al. 2015, Duffau 2016, Hervey-Jumper and Berger 2016, Brown et al. 2016). Se considera la resección del tumor como de valor pronóstico al resultar beneficioso la resección máxima, siempre que la función neurológica no se vea comprometida por la extensión de la resección (Lacroix et al. 2001). Este enfoque terapéutico es mencionado de igual forma, en la GPC de NICE y el consenso de SENEC que incluyen información sobre manejo de gliomas de alto grado (Gil-Salú et al. 2013, NICE 2018a), siendo que 5-ALA sería una tecnología que facilitaría la identificación de un mayor tejido tumoral para resección durante el procedimiento quirúrgico, con una mayor precisión al poderlo identificar respecto al tejido sano, lo que conllevaría a un mejor pronóstico para el paciente. Otros beneficios reportados de una resección tumoral más amplia se incluyen proporcionar una muestra más grande y más representativa para un análisis detallado, lo que aumenta la probabilidad de un diagnóstico preciso que permita seleccionar la terapia adicional a indicarse, además de facilitar la disminución gradual y posterior interrupción del tratamiento con corticosteroides, lo que reduciría la probabilidad de complicaciones relacionadas con los esteroides.

En cuanto a la seguridad, los datos del estudio de Stummer et al., no encuentran diferencias significativas, durante el seguimiento, entre los participantes del grupo de 5-ALA comparado con el grupo de luz blanca. De igual forma, no encuentra diferencias durante el seguimiento en la capacidad funcional y la función neurológica entre ambos grupos de estudio. Cabe precisar que posterior a las primeras 48 horas de la cirugía, los pacientes del grupo 5-ALA presentaron deterioro en la función neurológica, aunque esta finalmente se revirtió, no siendo la diferencia significativa entre los grupos durante el seguimiento posterior. A la fecha de la evaluación, no se disponen de otros ECA aparte del de Stummer et al., para evaluar este desenlace. Por ello, se menciona aquí lo reportado en estudios observacionales, que, a pesar de ser de baja validez, brindan información complementaria a lo reportado por el ECA. El hallazgo de un deterioro preliminar de la función neurológica con posterior normalización ha sido reportado en diversas series de casos de pacientes posoperados de resección tumoral con el empleo de 5-ALA (Valle [n =251], Stummer [n =52], Hickman [n =58], Picart [n =51] y Teixidor [n= 77], siendo que la mayor parte de participantes recupera o vuelve a valores basales de función neurológica pasado el mes posoperatorio. Esto se explicaría desde que los pacientes intervenidos quirúrgicamente empleando 5-ALA presentan en mayor frecuencia, resecciones tumorales en vecindad a zonas elocuentes (de alta expresividad funcional) del cerebro, situación que condicionaría el mayor número de casos de deterioro transitorio. (Valle et al. 2014, Stummer et al. 2000, Hickmann, Nadji-Ohl, and Hopf 2015, Picart et al. 2017, Stummer et al. 2011, Teixidor et al. 2016). Sobre la función hepática, los resultados del estudio de Stummer et al., señalan una elevación de enzimas hepáticas durante los primeros días posempleo de 5-ALA con una normalización de la función hepática durante las siguientes semanas, no reportándose eventos adversos relacionados al funcionamiento hepático (Stummer et al. 2000, Teixidor et al. 2016). No habiendo otro ensayo clínico que informe niveles de enzimas hepáticas posempleo de 5-ALA se evaluó evidencia de estudio observacionales, siendo que los resultados del estudio de Teixidor et al. (n=77), se condicen con el de Stummer et al., en el reporte de una elevación transitoria de las enzimas hepáticas y una normalización de las mismas al fin del primer mes. De esta forma, se podría decir que 5-ALA presenta un perfil de seguridad apropiado para su uso durante la resección tumoral en pacientes con sospecha de glioma de alto grado.

Si bien el uso de 5-ALA implica un incremento en el costo de las intervenciones de resección quirúrgica al requerirse la compra del 5-ALA y, adicionalmente, disponer de un microscopio de detección de fluorescencia, se espera que el beneficio de obtener resecciones quirúrgicas más amplias y seguridad resulte siendo un uso costo-efectivo de recursos. Asimismo, el impacto presupuestario del uso de 5-ALA sería bajo para los servicios que cuenten con el equipo y software para la detección de la fluorescencia emitida por esta tecnología. A nivel institucional, las resecciones frente a un glioma de alto grado se realizan empleando cirugía de resección tumoral convencional realizada con

microcirugía a luz blanca. Durante las reuniones técnicas para el desarrollo del presente dictamen, el médico especialista neurocirujano, Dr. Luis Álvarez Simonetti, señala que anualmente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), hospital de referencia nacional dentro del sistema EsSalud, se operan mensualmente aproximadamente 6 a 8 pacientes por glioma de alto grado, lo que representaría un aproximado de 80 - 100 pacientes operados anualmente en esta institución con la condición de estudio en el presente dictamen. Adicionalmente, el médico especialista menciona que el Departamento de Neurocirugía – HNERM, cuenta desde hace unos seis años con el equipo y software requerido para el empleo de 5-ALA para el procedimiento de resección quirúrgica, además, refiere que los médicos especialistas tienen familiaridad con el uso del equipo, debido a que este es empleado para realizar cirugías para otras condiciones.

EL estudio de Stummer et al., no reporta datos de sobrevida según el grado de resección tumoral (radical o parcial). Un estudio observacional realizado por Noorbakhsh et al., (n =20 705) reporta que los pacientes con una resección tumoral radical presentan una mayor mediana de sobrevida (15 meses) comparada con la obtenida con resecciones parciales (12 meses) o la presente en pacientes no intervenidos (7 meses) (Noorbakhsh et al. 2014). A pesar de las limitaciones en cuanto a validez que tienen los estudios observacionales, estos resultados en sobrevida apoyan la necesidad de disponer de técnicas que faciliten la resección tumoral radical ante la sospecha de gliomas de alto grado, siendo que este proceso es la medida terapéutica inicial ante este tipo de pacientes. En la evaluación de la evidencia, se encuentra beneficio adicional en el uso de 5-ALA para la obtención de resecciones tumorales radicales en pacientes con sospecha de glioma de alto grado. El ensayo de Stummer et al., y la evidencia evaluada por la GPC de NICE y el consenso SENEC coinciden en que el uso de esta tecnología incrementa el número de resecciones tumorales radicales, lo que hace a esta tecnología útil teniendo presente que, en pacientes con sospecha de glioma de alto grado, el grado de resección tumoral es pronóstico de la sobrevida.

VI. CONCLUSIONES

- Se solicitó la evaluación de la eficacia y seguridad de 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado.
- La GPC de NICE y el consenso de expertos SENEC, recomiendan el uso de 5-ALA para la resección de gliomas de alto grado. NICE señala que existe evidencia a favor del uso de 5-ALA para obtener un mayor número de resecciones tumorales radicales y una mayor seguridad durante el procedimiento quirúrgico. Por otro lado, NICE menciona el alto costo que puede conllevar su uso, debido a que se requiere contar con un microscopio compatible con fluorescencia, sin embargo, el beneficio adicional obtenido con el empleo de 5-ALA representaría un uso costo-efectivo de los recursos sanitarios el sistema de salud inglés. El consenso SENEC, señala que la resección guiada por 5-ALA incrementa la radicalidad de la extirpación sin aumentar significativamente la morbilidad, lo que haría beneficioso el empleo de 5-ALA en pacientes con sospecha de glioma de alto grado.
- En la evidencia obtenida en ensayos clínicos, se encontró únicamente el estudio de Stummer et al., un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico que comparó el uso de 5-ALA vs la cirugía convencional a luz blanca en pacientes con sospecha de glioma de alto grado. Como resultados, se reportó que el grupo de 5-ALA presentó una resección tumoral más extensa, menor volumen residual y una mayor sobrevida libre de progresión de la enfermedad comparado con el grupo de luz blanca. No se evidenció diferencia en la sobrevida global entre los grupos de estudio. De manera exploratoria, se reportó una mayor sobrevida global en los pacientes con una resección sin residuo tumoral comparada con los pacientes que presentaron residuo tumoral en la RM posoperatoria, aunque este hallazgo no se encontró en los grupos de aleatorización original. No se evidenció diferencias en la mortalidad a los 30 días pos resección. En cuanto a la seguridad, el número de eventos adversos fue similar. Sobre la capacidad funcional y función neurológica, no se evidenció al seguimiento diferencias entre ambos grupos.
- El enfoque terapéutico inicial en gliomas de alto grado es la resección tumoral, con miras a reducir el tamaño tumoral y la obtención de tejido para el diagnóstico anatomopatológico. El tamaño de la resección obtenida estaría asociada a la mejora de los síntomas, la calidad de vida, la SLP y la SG en pacientes con gliomas de alto y siendo la resección del tumor beneficiosa siempre que la función neurológica no se vea comprometida por la extensión de la resección. El uso 5-

ALA facilitaría la obtención de un mayor tejido para resección durante el procedimiento quirúrgico. Entre otros beneficios de la resección tumoral más amplia se incluyen proporcionar una muestra más grande y representativa para un diagnóstico preciso y facilitar la disminución gradual y posterior interrupción del tratamiento con corticosteroides.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de 5-ALA para pacientes con glioma grado III y IV. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

—

VII. RECOMENDACIONES

Se aprueba el uso de 5-ALA durante la resección quirúrgica en pacientes con sospecha de glioma de alto grado. Para los pacientes tributarios de uso de 5-ALA, se deberá administrar, tres horas antes de la operación, 5-ALA a 20 mg/Kg de peso corporal.

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del uso de 5-ALA en cirugías para pacientes con sospecha de glioma de alto grado y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 01)

1. Mortalidad
2. Resección tumoral radical
3. Volumen residual tumoral
4. Recurrencia tumoral
5. Función neurológica pos resección
6. Eventos adversos
7. Confirmación diagnóstica (anatomía patológica)

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALA-Glioma Study Group. 2008. "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." *Neurosurgery* 62 (3):564-576.

Almeida, Joao Paulo, Kaisorn L Chaichana, Jordina Rincon-Torroella, and Alfredo Quinones-Hinojosa. 2015. "The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach." *Current neurology and neuroscience reports* 15 (2):517.

Barbosa, B. J., E. D. Mariano, C. M. Batista, S. K. Marie, M. J. Teixeira, C. U. Pereira, M. S. Tatagiba, and G. A. Lepski. 2015. "Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies." *Neurosurg Rev* 38 (2):217-26; discussion 226-7. doi: 10.1007/s10143-014-0592-0.

Brown, T. J., M. C. Brennan, M. Li, E. W. Church, N. J. Brandmeir, K. L. Rakszawski, A. S. Patel, E. B. Rizk, D. Suki, R. Sawaya, and M. Glantz. 2016. "Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA Oncol* 2 (11):1460-1469. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.

Capper, D., D. T. W. Jones, M. Sill, V. Hovestadt, D. Schrimpf, D. Sturm, C. Koelsche, F. Sahm, L. Chavez, D. E. Reuss, A. Kratz, A. K. Wefers, K. Huang, K. W. Pajtler, L. Schweizer, D. Stichel, A. Olar, N. W. Engel, K. Lindenberg, P. N. Harter, A. K. Braczynski, K. H. Plate, H. Dohmen, B. K. Garvalov, R. Coras, A. Holsken, E. Hwer, M. Bewerunge-Hudler, M. Schick, R. Fischer, R. Beschorner, J. Schittenhelm, O. Staszewski, K. Wani, P. Varlet, M. Pages, P. Temming, D. Lohmann, F. Selt, H. Witt, T. Milde, O. Witt, E. Aronica, F. Giangaspero, E. Rushing, W. Scheurlen, C. Geisenberger, F. J. Rodriguez, A. Becker, M. Preusser, C. Haberler, R. Bjerkvig, J. Cryan, M. Farrell, M. Deckert, J. Hench, S. Frank, J. Serrano, K. Kannan, A. Tsiganos, W. Bruck, S. Hofer, S. Brehmer, M. Seiz-Rosenhagen, D. Hanggi, V. Hans, S. Rozsnoki, J. R. Hansford, P. Kohlhof, B. W. Kristensen, M. Lechner, B. Lopes, C. Mawrin, R. Ketter, A. Kulozik, Z. Khatib, F. Heppner, A. Koch, A. Jouvet, C. Keohane, H. Muhleisen, W. Mueller, U. Pohl, M. Prinz, A. Benner, M. Zapatka, N. G. Gottardo, P. H. Driever, C. M. Kramm, H. L. Muller, S. Rutkowski, K. von Hoff, M. C. Fruhwald, A. Gnekow, G. Fleischhack, S. Tippelt, G. Calaminus, C. M. Monoranu, A. Perry, C. Jones, T. S. Jacques, B. Radlwimmer, M. Gessi, T. Pietsch, J. Schramm, G. Schackert, M. Westphal, G. Reifenberger, P. Wesseling, M. Weller, V. P. Collins, I. Blumcke, M. Bendszus, J. Debus, A. Huang, N. Jabado, P. A. Northcott, W. Paulus, A. Gajjar, G. W. Robinson, M. D. Taylor, Z. Jaunmuktane, M. Ryzhova, M. Platten, A. Unterberg, W. Wick, M. A. Karajannis, M. Mittelbronn, T. Acker, C. Hartmann, K. Aldape, U. Schuller, R. Buslei, P. Lichter, M. Kool, C. Herold-Mende, D. W. Ellison, M. Hasselblatt, M. Snuderl, S. Brandner, A. Korshunov, A. von Deimling, and S. M. Pfister. 2018. "DNA methylation-based classification of central nervous system tumours." *Nature* 555 (7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000.

Chang, S. M., I. F. Parney, W. Huang, F. A. Anderson, Jr., A. L. Asher, M. Bernstein, K. O. Lillehei, H. Brem, M. S. Berger, and E. R. Laws. 2005. "Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma." *Jama* 293 (5):557-64. doi: 10.1001/jama.293.5.557.

Chien, L. N., H. Gittleman, Q. T. Ostrom, K. S. Hung, A. E. Sloan, Y. C. Hsieh, C. Kruchko, L. R. Rogers, Y. F. Wang, H. Y. Chiou, and J. S. Barnholtz-Sloan. 2016. "Comparative

Brain and Central Nervous System Tumor Incidence and Survival between the United States and Taiwan Based on Population-Based Registry." *Front Public Health* 4:151. doi: 10.3389/fpubh.2016.00151.

Duffau, Hugues. 2016. "Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up." *Acta neurochirurgica* 158 (1):51-58.

EMA. 2007. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gliolan-epar-product-information_es.pdf.

FDA. 2017.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208630s000lbl.pdf.

Ferraro, N., E. Barbarite, T. R. Albert, E. Berchmans, A. H. Shah, A. Bregy, M. E. Ivan, T. Brown, and R. J. Komotar. 2016. "The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review." *Neurosurg Rev* 39 (4):545-55. doi: 10.1007/s10143-015-0695-2.

Gil-Salú, José Luis, Miguel Ángel Arraez, Juan Antonio Barcia, José Piquer, Ángel Rodríguez de Lope, and Gloria Villalba Martínez. 2013. "Recomendaciones sobre el uso de ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos. Documento de consenso." *Neurocirugía* 24 (4):163-169.

Han, K., M. Ren, W. Wick, L. Abrey, A. Das, J. Jin, and D. A. Reardon. 2014. "Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials." *Neuro Oncol* 16 (5):696-706. doi: 10.1093/neuonc/not236.

Hervey-Jumper, S. L., J. Li, D. Lau, A. M. Molinaro, D. W. Perry, L. Meng, and M. S. Berger. 2015. "Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period." *J Neurosurg* 123 (2):325-39. doi: 10.3171/2014.10.jns141520.

Hervey-Jumper, Shawn L, and Mitchel S Berger. 2016. "Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma." *Journal of neuro-oncology* 130 (2):269-282.

Hickmann, Anne-Katrin, Minou Nadji-Ohl, and Nikolai J Hopf. 2015. "Feasibility of fluorescence-guided resection of recurrent gliomas using five-aminolevulinic acid: retrospective analysis of surgical and neurological outcome in 58 patients." *Journal of neuro-oncology* 122 (1):151-160.

Koc, K., I. Anik, B. Cabuk, and S. Ceylan. 2008. "Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation." *Br J Neurosurg* 22 (1):99-103. doi: 10.1080/02688690701765524.

Kubben, P. L., K. J. ter Meulen, O. E. Schijns, M. P. ter Laak-Poort, J. J. van Overbeeke, and H. van Santbrink. 2011. "Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review." *Lancet Oncol* 12 (11):1062-70. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70130-9.

Lacroix, Michel, Dima Abi-Said, Daryl R Fourney, Ziya L Gokaslan, Weiming Shi, Franco DeMonte, Frederick F Lang, Ian E McCutcheon, Samuel J Hassenbusch, and Eric Holland. 2001. "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." *Journal of neurosurgery* 95 (2):190-198.

Lauby-Secretan, Béatrice, Chiara Scoccianti, Dana Loomis, Yann Grosse, Franca Bianchini, and Kurt Straif. 2016. "Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group." *New England Journal of Medicine* 375 (8):794-798.

Louis, David N, Hiroko Ohgaki, and Otmar D Wiestler. 2007. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. Vol. 1: WHO Regional Office Europe.

Mansouri, A., S. Mansouri, L. D. Hachem, G. Klironomos, M. A. Vogelbaum, M. Bernstein, and G. Zadeh. 2016. "The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review." *Cancer* 122 (16):2469-78. doi: 10.1002/cncr.30088.

NHS. 2017. "Evidence Grading and Recommendations." <https://www.hps.scot.nhs.uk/resourcedocument.aspx?id=6124>.

NICE. 2018a. "Brain tumours (primary) and brain metastases in adults." accessed Noviembre 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/resources/brain-tumours-primary-and-brain-metastases-in-adults-pdf-1837763558341>.

NICE. 2018b. "Resource impact report: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (NG99)." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/resources/resource-impact-report-pdf-4904527933>.

Noorbakhsh, A., J. A. Tang, L. P. Marcus, B. McCutcheon, D. D. Gonda, C. S. Schallhorn, M. A. Talamini, D. C. Chang, B. S. Carter, and C. C. Chen. 2014. "Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis." *J Neurosurg* 120 (1):31-9. doi: 10.3171/2013.9.jns13877.

Ostrom, Q. T., H. Gittleman, J. Xu, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan. 2016. "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013." *Neuro Oncol* 18 (suppl_5):v1-v75. doi: 10.1093/neuonc/nov207.

Ostrom, Quinn T, Haley Gittleman, Peter Liao, Chaturia Rouse, Yanwen Chen, Jacqueline Dowling, Yingli Wolinsky, Carol Kruchko, and Jill Barnholtz-Sloan. 2014. "CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011." *Neuro-oncology* 16 (suppl_4):iv1-iv63.

Picart, T, X Armoiry, J Berthiller, C Dumot, I Pelissou-Guyotat, F Signorelli, and J Guyotat. 2017. "Is fluorescence-guided surgery with 5-ala in eloquent areas for malignant gliomas a reasonable and useful technique?" *Neurochirurgie* 63 (3):189-196.

Pichlmeier, U., A. Bink, G. Schackert, and W. Stummer. 2008. "Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients." *Neuro Oncol* 10 (6):1025-34. doi: 10.1215/15228517-2008-052.

Potapov, AA, SA Goryaynov, VA Okhlopov, DI Pitskhelauri, GL Kobayakov, VYU Zhukov, DA GOL'BIN, DV SVISTOV, BV MARTYNOV, and AL KRIVOSHAPKIN. 2015. "Clinical Guidelines for Application of Intraoperative Fluorescence Diagnosis in Brain Tumor Surgery." *Problems of neurosurgery named after NN Burdenko* 5:91-101.

Sanai, N., Z. Mirzadeh, and M. S. Berger. 2008. "Functional outcome after language mapping for glioma resection." *N Engl J Med* 358 (1):18-27. doi: 10.1056/NEJMoa067819.

Schucht, Philippe, Jürgen Beck, Janine Abu-Isa, Lukas Anderegg, Michael Murek, Kathleen Seidel, Lennard Stieglitz, and Andreas Raabe. 2012. "Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping." *Neurosurgery* 71 (5):927-936.

Senders, J. T., I. S. Muskens, R. Schnoor, A. V. Karhade, D. J. Cote, T. R. Smith, and M. L. Broekman. 2017. "Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results." *Acta Neurochir (Wien)* 159 (1):151-167. doi: 10.1007/s00701-016-3028-5.

Slof, J., R. Diez Valle, and J. Galvan. 2015. "Cost-effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery." *Neurologia* 30 (3):163-8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.11.002.

Southwell, D. G., H. S. Birk, S. J. Han, J. Li, J. W. Sall, and M. S. Berger. 2018. "Resection of gliomas deemed inoperable by neurosurgeons based on preoperative imaging studies." *J Neurosurg* 129 (3):567-575. doi: 10.3171/2017.5.jns17166.

Stummer, W., U. Pichlmeier, T. Meinel, O. D. Wiestler, F. Zanella, and H. J. Reulen. 2006. "Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial." *Lancet Oncol* 7 (5):392-401. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70665-9.

Stummer, Walter, Alexander Novotny, Herbert Stepp, Claudia Goetz, Karl Bise, and Hans Jürgen Reulen. 2000. "Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme utilizing 5-ALA-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients." *Journal of neurosurgery* 93 (6):1003-1013.

Stummer, Walter, Jörg-Christian Tonn, Hubertus Maximilian Mehdorn, Ulf Nestler, Kea Franz, Claudia Goetz, Andrea Bink, and Uwe Pichlmeier. 2011. "Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study." *Journal of neurosurgery* 114 (3):613-623.

Stupp, R, M Brada, MJ Van Den Bent, J-C Tonn, and GESMO Pentheroudakis. 2014. "High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology* 25 (suppl_3):iii93-iii101.

Teixidor, Pilar, Miguel Ángel Arráez, Glòria Villalba, Roser Garcia, Manel Tardáguila, Juan José González, Jordi Rimbau, Xavier Vidal, and Eva Montané. 2016. "Safety and efficacy

of 5-aminolevulinic acid for high grade glioma in usual clinical practice: a prospective cohort study." *PloS one* 11 (2):e0149244.

Valle, R Díez, J Slof, J Galván, C Arza, C Romariz, C Vidal, and representación de los investigadores del estudio VISIONA. 2014. "Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España (Estudio VISIONA)." *Neurologia* 29 (3):131-138.

Weller, M., M. van den Bent, K. Hopkins, J. C. Tonn, R. Stupp, A. Falini, E. Cohen-Jonathan-Moyal, D. Frappaz, R. Henriksson, C. Balana, O. Chinot, Z. Ram, G. Reifenberger, R. Soffietti, and W. Wick. 2014. "EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma." *Lancet Oncol* 15 (9):e395-403. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70011-7.

Wong ET, and Wu JK. 2018. "Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults." In, edited by Eichler AF. Waltham, MA: UpToDate Inc.

Zhao, S., J. Wu, C. Wang, H. Liu, X. Dong, C. Shi, C. Shi, Y. Liu, L. Teng, D. Han, X. Chen, G. Yang, L. Wang, C. Shen, and H. Li. 2013. "Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies." *PLoS One* 8 (5):e63682. doi: 10.1371/journal.pone.0063682.

IX. ANEXOS

Anexo N.º 01: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir 5-ALA*, debe cumplir con los siguientes criterios (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante** al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N.º 07 de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016: “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”).

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Monodosis (20 mg/kg)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado en RM tributario de cirugía. 2. Escala de Karnofsky > 60 3. Función renal dentro de parámetros normales 4. Perfil hepático dentro de parámetros normales 5. Sin antecedentes de sensibilidad a porfirinas 6. No gestante
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	Indicación de cirugía de resección tumoral por sospecha de glioma de alto grado

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none">1. RM posoperatoria de control dentro de los 3 a 6 meses pos resección.2. Mortalidad3. Función neurológica pos resección entre 3 a 6 meses por resección4. Eventos adversos5. Confirmación diagnóstica (anatomía patológica)
---	--

* La aprobación del 5-ALA está condicionado a la disponibilidad del equipo y software que permita su uso. Asimismo, el personal de salud debe estar capacitado respecto a la administración del 5-ALA y el uso del equipo y software correspondiente.

**El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurocirugía.

IMPORTANTE: Con la intención de no alterar la oportunidad del empleo del 5-ALA durante el procedimiento de resección quirúrgica, el médico especialista tratante deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de 5-ALA (Anexo N.º 02), en que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N.º 01, y posterior a la cirugía deberá enviar dicho Anexo N.º 01 al Comité Farmacoterapéutico en el plazo máximo de 72 horas útiles para regularizar el procedimiento de autorización. El flujo exacto del uso del producto será coordinado y gestionado internamente por cada establecimiento de salud.

Anexo N.º 02: Formato de Solicitud/autorización del uso de 5-ALA

APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	PRIMER NOMBRE	SEGUNDO NOMBRE
Nº HISTORIA CLÍNICA	FECHA - HORA DE PRESCRIPCIÓN	CONCENTRACIÓN	PRESENTACIÓN
CONDICIONES DE USO	CUMPLE	OBSERVACIONES	
Paciente con indicación de cirugía de resección tumoral por sospecha de glioma de alto grado	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Grupo Etario:		Precisar:	
Condición clínica del paciente para ser NO apto de recibir el medicamento*:			
• Escala de Karnofsky < 60	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
• Función renal fuera de parámetros normales	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
• Perfil hepático fuera de parámetros normales	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
• Antecedentes de sensibilidad a porfirinas	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
• Gestante	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		

*De presentar alguna de las condiciones clínicas descritas, debe revalorarse si el paciente debe recibir dicho medicamento.

FECHA

FIRMA Y SELLO DEL MÉDICO

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 23 de noviembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	("5-amino levulinic acid" [Supplementary Concept] OR "5-amino levulinic acid" [tiab] OR "Levulinic Acids"[tiab] OR "Aminolevulinic Acid" [tiab]) OR "5-ALA" OR "5 ALA" OR "δ-Aminolevulinic acid")	6189
	#2	("Brain Neoplasms" [Mesh] OR "Brain Neoplasm*" [tiab] OR "Brain tumor*" [tiab] OR "Brain cancer*" [tiab] OR "Brain neoplasm*" [tiab] OR "Cancer of brain*" [tiab] OR "Intracranial Neoplasm*" [tiab] OR "Recurrent Brain Tumor*" [tiab])	148783
	#3	#1 AND #2	370

Tabla 2: Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Scopus

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/) Fecha de búsqueda: 23 de noviembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS ({5-amino levulinic acid OR TITLE-ABS-KEY ({5-amino levulinic acid OR {5-amino levulinic acid OR {Levulinic Acids OR {Aminolevulinic Acid OR 5-ALA OR {5 ALA OR{ δ-Aminolevulinic acid)	13,852
	#2	INDEXTERMS (Brain Neoplasms OR Brain Neoplasm* OR brain tumor* OR {Brain cancer* OR Brain neoplasm* OR Cancer of brain* OR Intracranial Neoplasm* OR Recurrent Brain Tumor*) OR TITLE-ABS-KEY (Brain Neoplasms OR {Brain Neoplasm* OR brain tumor* OR Brain cancer* OR Brain neoplasm* OR Cancer of brain* OR Intracranial Neoplasm* OR Recurrent Brain Tumor*)	93,917

	#3	#1 AND #2	390
--	----	-----------	------------

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de noviembre de 2018		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [5-amino levulinic acid] explode all trees	0
	#2	"5 amino levulinic acid" OR "Levulinic Acids" OR "Aminolevulinic Acid" OR "5 ALA" OR "δ Aminolevulinic acid"	646
	#3	#1 OR #2	646
	#4	"Brain Neoplasm*" OR "brain tumor*" OR "Brain cancer*" OR "Brain neoplasm*" OR "Cancer of brain*" OR "Intracranial Neoplasm*" OR "Recurrent Brain Tumor*"	1201
	#5	#3 AND #4	17

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de noviembre de 2018		
Estrategia	#1	"5 amino levulinic acid" OR "Levulinic Acids" OR "Aminolevulinic Acid" OR "5 ALA" OR "δ Aminolevulinic acid"	64
	#2	"Brain Neoplasm*" OR "brain tumor*" OR "Brain cancer*" OR "Brain neoplasm*" OR "Cancer of brain*" OR "Intracranial Neoplasm*" OR "Recurrent Brain Tumor*"	964
	#3	#1 AND #2	1