

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### HEXAMINOLEVULINATO (HEXVIX®) (3-DIC-2007)

#### DATOS DEL SOLICITANTE

El Dr. Mariano Martínez Sánchez, Jefe de Sección de Urología, solicita hexaminolevulinato para el diagnóstico del cáncer de vejiga conocido o sospechado por medio de la cistoscopia de fluoresceína con luz azul.

#### DATOS DEL MEDICAMENTO

**DCI:** AMINOLEVULINATO DE HEXILO, CLORHIDRATO

**Grupo terapéutico:** Otros agentes para diagnóstico

**Forma farmacéutica:** Polvo

**Composición por unidad:** 85 mg

#### Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
6515877	Hexvix®	85 mg	Amersham Health	465.54 €

#### FARMACOLOGÍA

##### Acción farmacológica:

En estudios in vitro con hexaminolevulinato (HAL) se ha observado que tras la exposición a hexaminolevulinato se produce una considerable acumulación de fluorescencia emitida por porfirinas en el urotelio maligno.

En seres humanos, se ha demostrado que con aminolevulinato de hexilo el grado de acumulación de porfirinas en las lesiones es mayor que en el urotelio vesical normal. Tras la instilación de aminolevulinato de hexilo durante una hora y la subsiguiente iluminación con luz azul, los tumores se pueden visualizar fácilmente gracias a la fluorescencia.

Mecanismo de acción: Tras la instilación intravesical de hexaminolevulinato, se produce

una acumulación intracelular de porfirinas en las lesiones de la pared vesical. Las porfirinas intracelulares (incluida la PpIX) son compuestos fotoactivos y fluorescentes que emiten luz roja en respuesta a la excitación con luz azul. Como consecuencia, las lesiones premalignas y malignas brillarán en color rojo sobre un fondo azul. En caso de inflamación puede producirse una falsa fluorescencia.

##### Indicaciones clínicas autorizadas:

Detección del cáncer de vejiga (p. ej., del carcinoma in situ) en pacientes con cáncer de vejiga conocido o alta sospecha del mismo conforme a los resultados de, p. ej., una cistoscopia de cribado o de una citología urinaria positiva. La cistoscopia de fluorescencia con luz azul se debería utilizar como método adyuvante a

la cistoscopia estándar con luz blanca para servir de guía en los procedimientos de toma de biopsias.

### **Farmacocinética :**

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad sistémica de la radiactividad total tras la instilación intravesical de hexaminolevulinato marcado radiactivamente fue de aproximadamente un 5-10%.

### **Posología:**

- Adultos (incluidos ancianos): Instilar en la vejiga, a través de un catéter, 50 ml de la solución de 8 mmol/l.

El paciente debe retener el líquido en la vejiga durante aproximadamente 60 minutos.

Una vez evacuada la vejiga, la exploración cistoscópica con luz azul debe comenzar en un plazo máximo de aproximadamente 60 minutos.

Se debe explorar a los pacientes tanto con luz blanca como con luz azul a fin de obtener un mapa de todas las lesiones existentes en la vejiga. Normalmente se debería utilizar luz blanca para tomar las biopsias de todas las lesiones localizadas.

Se debe emplear únicamente material cistoscópico que ostente la marca CE, equipado con los filtros necesarios para permitir el uso tanto de cistoscopia estándar con luz blanca como de cistoscopia de fluorescencia con luz azul (longitud de onda: 380 - 450 nm).

Las dosis de luz administradas durante la cistoscopia son variables. Las dosis habituales (de luz blanca y de luz azul) oscilan entre 180 y 360 J a una intensidad de 0,25 mW/cm<sup>2</sup>.

- Niños y adolescentes: No existe experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

- Normas para la correcta administración: Se debe vaciar la vejiga antes de la instilación.

1. Transferir 50,0 ml del disolvente a una jeringa estéril de 50 ml.

2. Añadir en el vial que contiene el polvo unos 5 ml del disolvente transferido a la jeringa. Agitar suavemente a fin de garantizar una disolución completa.

3 Transferir de nuevo a la jeringa de 50 ml toda la solución que contiene el polvo disuelto y mezclar suavemente el contenido.

4. Repetir otras dos veces el proceso de inyección y extracción en el vial de polvo de aproximadamente 5 ml de la mezcla contenida en la jeringa a fin de garantizar una transferencia completa del polvo desde el vial a la jeringa.

5. El aspecto de la solución reconstituida es claro y de incoloro a amarillo pálido

- Para un solo uso. Se debe desechar todo resto de producto sobrante.

### **Contraindicaciones :**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del disolvente.

- [PORFIRIA].

- Mujeres en edad fértil.

### **Precauciones:**

- Inflamación vesical: El hexaminolevulinato no debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de inflamación vesical, como, p. ej., después de la administración de terapia con BCG o en casos de leucocituria moderada o intensa. Se debe descartar la presencia de una inflamación vesical extensa mediante cistoscopia antes de la administración del producto. La inflamación puede dar lugar a un aumento de la acumulación de porfirinas y a un mayor riesgo de toxicidad local como consecuencia de la iluminación, así como a una falsa fluorescencia.

Si se constata la presencia de una inflamación vesical extensa durante la exploración con luz blanca, se debe evitar la exploración con luz azul.

### **Reacciones adversas:**

La mayoría de las reacciones adversas

notificadas fueron de naturaleza transitoria y de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente fueron espasmo vesical (3,8%), dolor vesical ( 3,3%) y disuria (2,7%). Las reacciones adversas que se observaron eran previsibles conforme a la experiencia obtenida con el uso previo de la cistoscopia estándar y la resección transuretral de la vejiga (RTUV).

- Infecciones e infestaciones: (0.1-1%): [CISTITIS], [SEPSIS], [INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO].
- Neurológicos/Psiquiátricos: (1-10%): [CEFALEA]. (0.1-1%): [INSOMNIO].
- Gastrointestinales: (1-10%): [NAUSEAS], [VOMITOS], [ESTREÑIMIENTO].

- Renales y urinarios: (1-10%): Espasmo vesical, dolor vesical, [DISURIA], [RETENCION URINARIA], [HEMATURIA], [POLAQUIURIA]. (0.1-1%): Dolor uretral, [INCONTINENCIA URINARIA].

- Generales: (1-10%): [FIEBRE].

- Exploraciones complementarias: (0.1-1%): [LEUCOCITOSIS], [HIPERBILIRRUBINEMIA], [INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS].

- Sangre: (0.1-1%): [ANEMIA].

- Metabolismo y de la nutrición: (0.1-1%): [GOTA].

- Piel y del tejido subcutáneo: (0.1-1%): [ERUPCIONES EXANTEMATICAS].

## EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Existen tres ensayos clínicos fase 3 multicéntricos en los que se compara la cistoscopia con luz blanca y la cistoscopia con luz azul tras la instilación de HAL.

### 1. Jichlinski et al. Hexyl Aminolevulinat fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer- a multicenter study.

Estudio europeo en fase 3 multicéntrico, cuya variable principal es determinar la sensibilidad y especificidad de la cistoscopia con HAL en pacientes con cáncer de vejiga superficial basada en los resultados histológicos de las biopsias.

Se incluyeron 52 pacientes. Se instiló HAL en la vejiga durante una hora antes de realizar la cistoscopia con luz blanca y con luz azul. Se tomaron biopsias de todas las lesiones y se obtuvieron 5 muestras al azar por paciente de urotelio aparentemente normal.

Las biopsias confirmaron cáncer de vejiga en 45 pacientes.

Resultados		
	HAL	Cistoscopia luz blanca
<b>Pacientes</b>		
Sensibilidad	96% (43/45)	77% (33/45)
Especificidad	43% (3/7)	43% (3/7)
<b>Biopsias</b>		
Sensibilidad	76% (108/143)	46% (65/140)
Especificidad	79% (221/278)	93% (255/274)
VPP	65% (108/165)	77% (65/84)
VPN	86% (221/256)	77% (255/330)

Los investigadores fueron entrenados para identificar fluorescencia falsa, por ejemplo del tejido inflamado, o debido a un sangrado.

Los casos perdidos con la cistoscopia con luz blanca fueron en su mayoría carcinomas in situ (CIS). La alta sensibilidad y el alto valor predictivo negativo del HAL mejora el diagnóstico del cáncer de vejiga y en particular del CIS.

## 2. Schmidbauer et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy.

Estudio europeo en fase 3 multicéntrico, en el que se realiza una comparación intraindividual y controlada de la cistoscopia estándar y la cistoscopia con HAL en 211 pacientes.

Se biopsiaron o resecaron todas las zonas sospechosas y los tumores. Se tomó una muestra de epitelio aparentemente normal como referencia. Todas las biopsias fueron examinadas por un anatomopatólogo que desconocía el origen de las mismas.

<b>Resultados</b>			
<b>Tipo de lesión por estadios</b>	<b>Nº total</b>	<b>HAL</b>	<b>Cistoscopia estándar</b>
Displasia	68	94% (64)	53% (36)
CIS	177	97% (172)	58% (103)
pTa	376	97% (365)	88% (329)
pT1	82	96% (79)	88% (72)
pT2	29	100% (29)	97% (28)
pT4	1	100% (1)	100% (1)
Totales	733	97% (710)	78% (569)

La detección del CIS tiene consecuencias pronósticas y terapéuticas importantes para el paciente. Los resultados de este estudio demuestran claramente la superioridad de HAL para el diagnóstico de CIS. Se identificaron un 28% (18/64) más de pacientes con CIS. La cistoscopia con HAL detectó un 39% más CIS en las biopsias que la cistoscopia estándar. También se benefician los pacientes con lesiones pTa.

## 3. Jocham et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinato imaging: a prospective, phase III multicenter study.

Estudio europeo multicéntrico comparativo intraindividual abierto y controlado. Se incluyen 146 pacientes con sospecha o certeza de cáncer de vejiga. Se confirmó que 115 pacientes padecían cáncer vesical. Todos los pacientes recibieron una instilación de HAL en la vejiga durante una hora antes de realizar la cistoscopia con luz blanca y con luz azul, de las que se tomaron biopsias. Un anatomopatólogo independiente las examinó. Un urólogo también independiente recomendó un plan de tratamiento basándose en las biopsias y en la historia clínica. Se evaluaron los diferentes tratamientos en función del método de cistoscopia utilizado.

Resultados: La detección del tumor utilizando HAL tuvo como consecuencia un tratamiento más completo en 25 pacientes (17%). Considerando los pacientes en los que se confirmó cáncer, 1 de cada 5 pacientes (21,7%) recibieron un tratamiento más apropiado que si hubieran sido examinados con cistoscopia estándar.

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El perfil de tolerabilidad es similar al de la cistoscopia estándar/biopsia.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de naturaleza transitoria y de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron espasmo vesical (3,8%), dolor vesical (3,3%) y disuria (2,7%). Las reacciones adversas que se observaron eran previsibles conforme a la experiencia obtenido con el uso previo de la cistoscopia estándar y la resección transuretral de la vejiga.

- Infecciones e infestaciones: (0,1-1%) cistitis, sepsis, infecciones del tracto urinario.
- Neurológicos / Psiquiátricos: (1-10%): cefalea. (0,1-1%): insomnio.
- Gastrointestinales: (1-10%): náuseas, vómitos, estreñimiento.
- Renales y urinarios: (1-10%): espasmo vesical, dolor vesical, disuria, retención urinaria, hematuria, polaquiuria. (0,1-1%): dolor uretral, incontinencia urinaria.
- Generales: (1-10%): fiebre
- Exploraciones complementarias: (0,1-1%): leucocitosis, hiperbilirrubinemia, incremento de los valores de transaminasas.
- Sangre: (0,1-1%): anemia
- Metabolismo y de la nutrición: (0,1-1%): gota
- Piel y tejido subcutáneo: (0,1-1%): erupciones exantemáticas.

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

- PVL: 402,72€

Asimismo, hay que tener en cuenta que el diagnóstico con HAL mejora el tratamiento en 1 de cada 5 pacientes. Esto supone realizar menos resecciones transuretrales y un menor número de recurrencias, y por lo tanto disminuyen estos costes.

## CONCLUSIONES

- La cistoscopia con HAL es una nueva y prometedora herramienta de diagnóstico con una alta sensibilidad para la detección de tumores vesicales en particular de CIS. Detecta lesiones que la cistoscopia estándar pasa por alto.
- La alta sensibilidad de la cistoscopia con HAL es importante para la detección precoz y mejora del tratamiento para evitar la progresión a lesiones invasivas y las recurrencias.
- La detección de CIS tiene consecuencias pronósticas y terapéuticas importantes para el paciente.
- La detección y el tratamiento más completos podrían disminuir o incluso elimina la necesidad de CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

repetir la resección transuretral de la vejiga.

- La instilación con HAL tiene un excelente perfil de seguridad y puede añadirse fácilmente a la cistoscopia estándar sin riesgo de complicaciones.
- La cistoscopia con HAL mejora la detección de tumores vesicales comparada con la cistoscopia estándar, provocando este hecho un mejor tratamiento en 1 de cada 5 pacientes.
- Las directrices de la EAU de 2005 recomiendan la cistoscopia con HAL para el diagnóstico del CIS.
- La cistoscopia con HAL se debe utilizar como método adyuvante a la cistoscopia estándar para servir de guía en la toma de biopsias en los pacientes con certeza o alta sospecha de cáncer de vejiga.

De acuerdo con la evidencia científica disponible hasta el momento, el Servicio de Farmacia, recomienda aprobar la inclusión de HexvixÒ en la guía farmacoterapéutica para su utilización según protocolo de uso.

## BIBLIOGRAFIA

- Hexvix®. Ficha técnica.
- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer. A multicenter study. *J Urol* 2003 Jul; 170 (1): 226-9.
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan; 171 (1): 135-8.
- Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imedin: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005 Sep; 174 (3): 862-6; discussion 866.
- Frampton J.E., Plosker G.L., Hexyl aminolevulinate in the Detection of Bladder Cancer. *Drugs* 2006; 66 (4): 571-578.
- Van der Meijden, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005;48: 363-71.