INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 007-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 12 de julio de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N°004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N°004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N°57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (9UIT), conteniendo 22 dictámenes.

- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros de la RENETSA que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.

2. ANÁLISIS

- Se identificó el ***"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 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"*** publicado en febrero del 2019. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

Población	Pacientes adultos que requieren cirugía por tumor cerebral maligno (probable glioma de alto grado)
Intervención	Cirugía cerebral con fluorescencia (ácido 5-aminolevulínico)
Comparación	Cirugía cerebral convencional*
Desenlaces	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.

2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC).

- La actualización se realizó del 23 de noviembre del 2018 a la actualidad (23/06/2023). La búsqueda estratégica se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (https://rayyan.ai/) para una revisión manual por título y resumen.

- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase, en la cual se dio lectura de las referencias potencialmente relevantes identificadas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N.° 011-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019, sobre eficacia y seguridad del ácido 5-aminolevulínico durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. El comparador de interés fue la cirugía cerebral convencional. Los desenlaces fueron la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, resección tumoral radical, volumen residual, capacidad funcional, función neurológica y eventos adversos (toxicidad).

Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron 01 GPC elaborada por la The National Institute for Health and Care Excellence- NICE-2021; y 02 ETS, una de la Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS)

2021 y otra de la Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) 2020. Se encontraron 02 revisión sistemática y metanálisis, la primera revisión sistemática (Sirin Gandhi y cols, 2019) que evaluó la tasa de resección bruta, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en pacientes con glioma de alto grado (HGG) y la otra revisión sistemática (Anant et al; 2022) que comparó 5-ALA, fluoresceína sódica y las imágenes por resonancia magnética intraoperatoria (IMRI) sin guía de imagen.

Guías de práctica clínica (GPC)

The National Institute for Health and Care Excellence- NICE-2021

Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s (NG99). Last updated: 29 January 2021

En su actualización la guía reafirma que hay evidencia de que el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), la resonancia magnética intraoperatoria y las imágenes con tensor de difusión podrían mejorar la extensión o la seguridad de la resección (particularmente la preservación de la función neurológica). No actualiza nueva evidencia científica respecto al 2018.

Recomiendan que si una persona tiene un presunto glioma de alto grado con realce radiológico y el equipo multidisciplinario piensa que la resección quirúrgica de todo el tumor realzado es posible, se les puede ofrecer resección guiada con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) como complemento para maximizar la resección en la cirugía inicial.

Evaluación de tecnología sanitaria (ETS)

Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS) Medical Development Division Ministry of Health Malaysia - 2021

5-aminolevulinic (5-ALA) for brain tumour surgical procedure (Maharita Ab Rahman y cols, 2021)

Esta ETS evaluó la eficacia, efectividad, seguridad y la rentabilidad de 5-ALA en la cirugía de tumores cerebrales. La supervivencia libre de progresión, la resección macroscópica total y la sobrevida global mejoró con 5-ALA en comparación con la cirugía convencional o con luz blanca. Al comparar 5-ALA con imágenes de resonancia magnética y fluoresceína sódica, no se demostró diferencias significativas. Respecto a la seguridad, se observó una elevación transitoria de enzimas hepáticas y sensibilidad de la piel, pero en general fue seguro. En términos de costo-efectividad, 5-ALA tiene un potencial rentable en comparación con la microscopía de luz blanca. Finalmente, recomiendan que 5-ALA se puede usar como complemento óptico intraoperatorio para la resección quirúrgica de gliomas de alto grado.

Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC); Ontario Ministry of Health- 2020

5-Aminolevulinic Acid Hydrochloride (5 ALA)–Guided Surgical Resection of High-Grade Gliomas: A Health Technology Assessment .

Evaluó la eficacia, seguridad y el impacto presupuestario de la resección quirúrgica guiada por clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) de gliomas de alto grado en adultos. Basados en un solo ECA. Se evidenció que 5-ALA aumentó la proporción de pacientes que lograron una resección completa del tumor en comparación con la atención estándar RR de resección incompleta 0,55, intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,42–0,71; Grado: bajo). No se encontraron diferencias significativas en términos de sobrevida global, pero puede haber una mejora en la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. (Grado fuerte) No se reportó suficiente data de los eventos adversos entre los grupos, pero parecieron similares entre los grupos para los eventos adversos generales y neurológicos, con un aumento observado en los déficits neurológicos 48 horas después de la cirugía con 5-ALA (Grado: muy bajo).

Revisión sistemática y metaanálisis

En 2019, una revisión sistemática (Sirin et al; 2019) evaluó la tasa de resección bruta, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en pacientes con glioma de alto grado (HGG). En el análisis comparativo, la cirugía guiada con 5-ALA tuvo una tasa de resección bruta 26 % mayor (odds ratio, 3,8; IC 95 %, 2.65 – 5.41; p < 0,001) que la cirugía convencional. Así mismo, la diferencia de media agrupada fue de 3 meses para la sobrevida global (IC 95 %, 2,43–3,68 meses; p < 0,001) y 1 mes para sobrevida libre de progresión (IC 95 %, 0,61–1,45 meses; p < 0,001) a favor de 5-ALA comparado con la cirugía convencional. Pese a que presentó resultados estadísticamente significativos, los resultados del estudio fueron muy heterogéneos, por lo cual no se concluyó de manera satisfactoria la asociación entre el uso de 5-ALA y los resultados de supervivencia.

Otra revisión sistemática y metaanálisis (Anant et al; 2022) que comparó 5-ALA, fluoresceína sódica y las imágenes por resonancia magnética intraoperatoria (IMRI) sin guía de imagen, demostró que la tasa de resección total bruta mejoró en los 3 procedimientos, IMRI (4,70 [IC 95 % 2,98 – 7,41], p < 0,01); 5-ALA (3,41 [IC 95 % 2,58 – 4,51], p < 0,01) y fluoresceína sódica (4,06 [IC 95 % 2,90 – 5,69], p < 0,01) y fueron significativamente superiores al control. Sin embargo, la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión no favoreció al grupo de 5-ALA.

No se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio del uso de ácido 5-aminolevulínico durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.

2.2 Evaluación de costo efectividad

Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de ácido 5-aminolevulínico de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 23 de junio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.

No se identificaron estudios de costo-efectividad en el ámbito local ni regional del uso de ácido 5-aminolevulínico durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de ácido 5-aminolevulínico para pacientes adultos que requieren cirugía por tumor cerebral maligno (probable glioma de alto grado), se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de ácido 5-aminolevulínico durante el procedimiento de resección quirúrgica en pacientes adultos con sospecha de glioma de alto grado. (Recomendación a favor del uso) **Comentario:** Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con ácido 5-aminolevulínico. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines. Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor del uso de ácido 5-aminolevulínico comparado con la cirugía cerebral convencional
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.

Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de ácido 5-aminolevulínico comparado con la cirugía cerebral convencional

4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The National Institute for Health and Care Excellence (2021).Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s. Last updated: 29 January 2021.
2. Maharita AR and Izzuna MMG. 5-Aminolevulinic Acid (5- ALA) for Brain Tumour Surgical Procedure. Technology Review. Ministry of Health Malaysia: Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS); 2021. 83 p. Report No.: 002/2021.
3. Ontario Health (Quality). 5-Aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA)–guided surgical resection of highgrade gliomas: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2020 Mar;20(9): 1–92. Available from: https://hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-TechnologyAssessment/Reviews-And-Recommendations/5-Aminolevulinic-Acid-Hydrochloride-5-ALA-GuidedSurgical-Resection-of-High-Grade-Gliomas
4. Gandhi, S., Meybodi, A. T., Belykh, E., Cavallo, C., Zhao, X., Pasha Syed, M., Borba Moreira, L., Lawton, M. T., Nakaji, P., & Preul, M. C. (2019). Survival Outcomes Among Patients With High-Grade Glioma Treated With 5-Aminolevulinic Acid–Guided Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, *9*, 620. https://doi.org/10.3389/FONC.2019.00620.
5. Anant Naik, Emily J Smith, Ariana Barreau, Mark Nyaeme, Samuel W Cramer, Daniel Najafali, David T Krist, Paul M Arnold, Wael Hassaneen. Comparison of fluorescein sodium, 5-ALA, and intraoperative MRI for resection of high-grade gliomas: A systematic review and network meta-analysis. J Clin Neurosci. 2022 Apr;98:240-247. doi: 10.1016/j.jocn.2022.02.028. Epub 2022 Feb 23.
6. Slof J, Díez Valle R, Galván J. Análisis coste-efectividad de la cirugía del glioma maligno guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico. Neurología. 2015;30:163—168.
7. Esteves, S., Alves, M., Castel-Branco, M., & Stummer, W. (2015). A Pilot Cost-Effectiveness Analysis of Treatments in Newly Diagnosed High-Grade Gliomas: The Example of 5-Aminolevulinic Acid Compared With White-Light Surgery. Neurosurgery, 76(5), 552. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000673

Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"Brain Neoplasms"[MeSH Terms] OR "brain neoplasm*"[Title/Abstract] OR "brain tumo*"[Title/Abstract] OR "brain cancer*"[Title/Abstract] OR "intracranial neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Glioma"[MeSH Terms] OR "glioma*"[Title/Abstract]	236,235
	#2	"5-amino levulinic acid"[Supplementary Concept] OR "Aminolevulinic Acid"[MeSH Terms] OR "5-amino levulinic"[Title/Abstract] OR "levulinic acid*"[Title/Abstract] OR "Aminolevulinic Acid"[Title/Abstract] OR "5 ALA"[Title/Abstract] OR "delta aminolevulinic acid"[Title/Abstract] OR "Gleolan"[Title/Abstract]	11,153
		"systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line*"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Title] OR "controlled trial*"[Title/Abstract] OR "control trial*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR "Review"[Title]	2,012,779
	#8	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2018/11/23 - 3000/12/12	58

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees	2,671
	#2	(brain neoplasm*):ti,ab,kw	3,998
	#3	(Brain tumo*):ti,ab,kw	5,694
	#4	(Brain cancer*):ti,ab,kw	5,619
	#5	(intracranial Neoplasm*):ti,ab,kw	550
	#6	MeSH descriptor: [Glioma] explode all trees	2,063

	#7	(glioma):ti,ab,kw	1,843
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10,945
	#9	MeSH descriptor: [Aminolevulinic Acid] explode all trees	560
	#10	(5 aminolevulinic):ti,ab,kw	667
	#11	(Levulinic Acid*):ti,ab,kw	14
	#12	(Aminolevulinic Acid):ti,ab,kw	894
	#13	(delta aminolevulinic acid):ti,ab,kw	28
	#14	(5 ALA):ti,ab,kw	902
	#15	(Gleolan):ti,ab,kw	1
	#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1,397
	#17	#8 AND #15 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present	33

Estrategia de búsqueda en LILACS

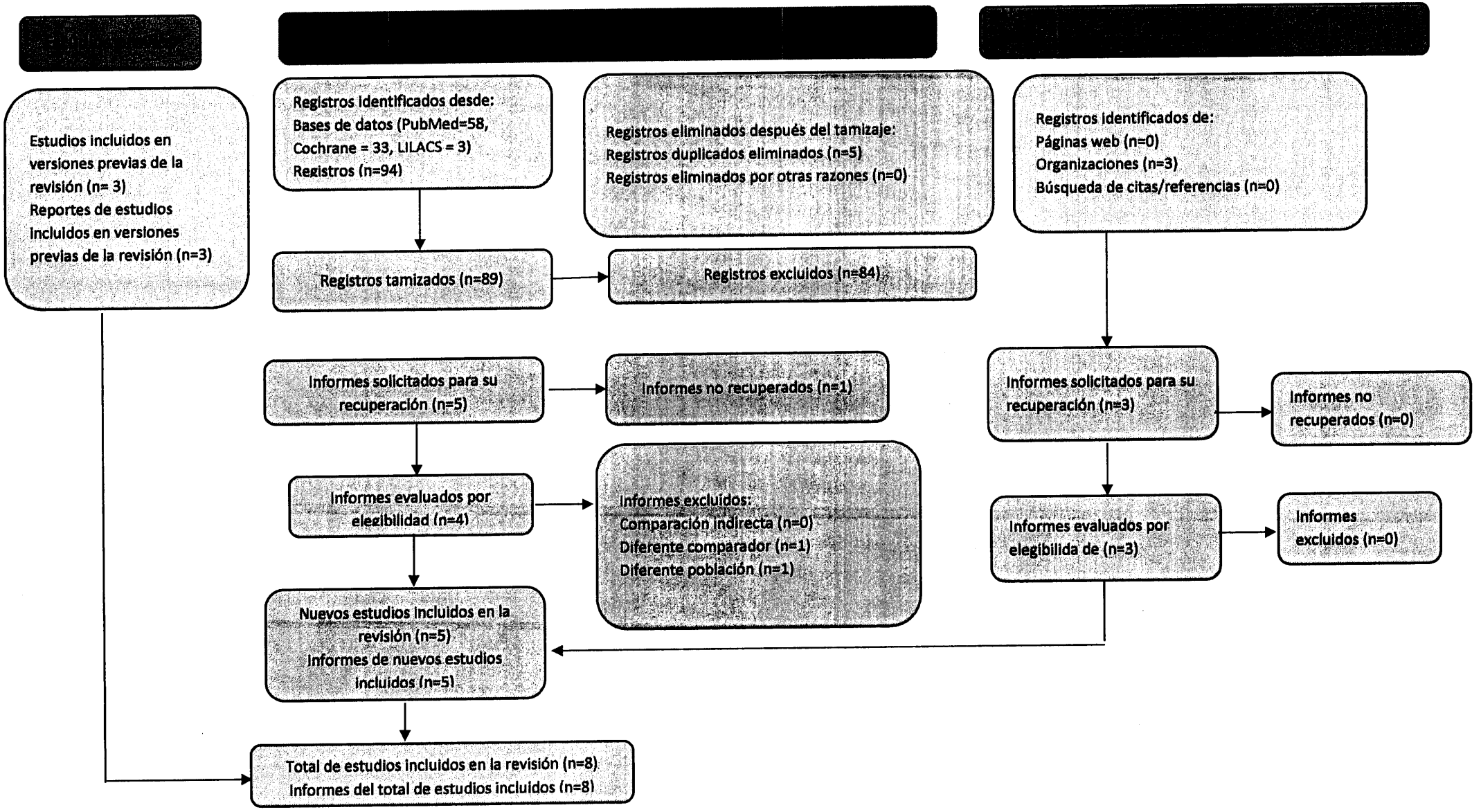
Base de datos	**LILACS (BVS)** **Fecha de búsqueda: 23 de junio de 2023**		**Resultado**
Estrategia	#1	Aminolevulinic Acid [Words] or 5 aminolevulinic [Words] and Brain Neoplasms [Words]	3

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		23/06/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 23/06/2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Brain Neoplasms"[MeSH Terms] OR "brain neoplasm*"[Title/Abstract] OR "brain tumo*"[Title/Abstract] OR "brain cancer*"[Title/Abstract] OR "intracranial neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Glioma"[MeSH Terms] OR "glioma*"[Title/Abstract]	236,235
Intervención	2	"5-amino levulinic acid"[Supplementary Concept] OR "Aminolevulinic Acid"[MeSH Terms] OR "5-amino levulinic"[Title/Abstract] OR "levulinic acid*"[Title/Abstract] OR "Aminolevulinic Acid"[Title/Abstract] OR "5 ALA"[Title/Abstract] OR "delta aminolevulinic acid"[Title/Abstract] OR "Gleolan"[Title/Abstract]	11,153
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	255,964
Final	**4**	#1 AND #2 AND #3	**13**

B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		23/06/2023	
Institución	**Link**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "Ácido 5-aminolevulínico"	**0**

Anexo 3. Flujograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad (nuevos 97)