

Título original: Red light photodynamic therapy with BF-200 ALA showed superior efficacy in the treatment of actinic keratosis on the extremities, trunk, and neck in a vehicle-controlled phase III study

M. Ulrich, U. Reinhold, R. Dominicus, R. Aschoff, R.M. Szeimies, T. Dirschka

J Am Acad Dermatol. 2021;SO190-9622(21)00575-2. [published online ahead of print]. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.031.

Objetivo del Estudio

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia fotodinámica convencional (TFDc) con BF-200 ALA (Ameluz®) y luz roja (BF-RhodoLED®) para el tratamiento de las queratosis actínicas (QA) en el tronco, el cuello y las extremidades 12 semanas después de la última TFD (TFD-1 o TFD-2).

Diseño del Estudio

Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, de doble ciego, intraindividual y controlado por vehículo

- N = 50 pacientes
- 526 lesiones de QA (grado Olsen I y II) en el tronco, el cuello y las extremidades

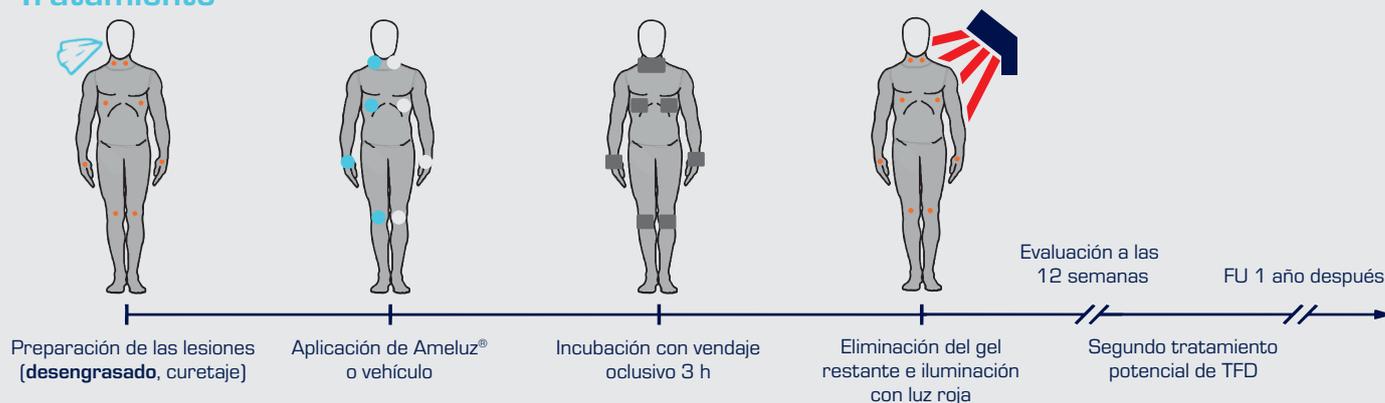
Objetivo primario:

Remisión completa de las lesiones por lado de paciente 12 semanas después de la última TFDc

Objetivo secundario:

Remisión completa de todas las lesiones de un paciente por lado del paciente 12 semanas después de la última TFDc; análisis de subgrupos de la variable principal (área de tratamiento en extremidades; lesiones de grado II de Olsen; 12 semanas después de la TFDc); resultado cosmético

Tratamiento



Resultados

- Tanto en lo que respecta a la remisión completa de las lesiones como a la remisión completa de todas las lesiones de un paciente por lado de paciente la TFDc con BF-200 ALA y luz roja fue más eficaz comparado con el vehículo.
- **Objetivo primario:** remisión completa de las lesiones por lado de paciente 86 % para BF-200 ALA vs. 32,9 % para el vehículo ($p < 0,0001$ *)
- **Objetivo secundario:** remisión completa de todas las lesiones de un paciente por lado de paciente: 67,3 % para BF-200 ALA vs. 12,2 % para el vehículo ($p < 0,0001$ *)
- **Análisis de subgrupo del objetivo primario:**
 - **Extremidades:** 83,5 % BF-200 ALA vs. 27,1 % vehículo ($p < 0,0001$ *)
 - **Lesiones de grado Olsen II:** 84,3 % BF-200 ALA vs. 27,2 % vehículo ($p < 0,0001$ *)
 - **Después de la TFDc-1:** 67,5 % BF-200 ALA vs. 27,6 % vehículo ($p < 0,0001$ *)

*Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Conclusión

La TFD convencional con luz roja y BF-200 ALA permite un tratamiento eficaz del campo de las QAs en el tronco, el cuello y las extremidades con bajos riesgos de seguridad y un buen resultado cosmético.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Ameluz 78 mg/g gel. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un gramo (g) de gel contiene 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (como clorhidrato). Excipientes con efecto conocido: Un gramo de gel contiene 2,4 mg de benzoato sódico (E211), 3 mg de fosfatidilcolina de soja y 10 mg de propilenglicol. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Gel. Gel blanco o amarillento. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la queratosis actínica de gravedad leve a moderada (grados 1 y 2 de Olsen; ver sección 5.1) y del campo de cancerización en adultos. **4.2 Posología y forma de administración.** Ameluz solo se debe administrar bajo la supervisión de un médico, un enfermero u otro profesional sanitario con experiencia en el uso de la terapia fotodinámica. **Posología en adultos.** Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) en la cara o en el cuero cabelludo, se administra una sesión de terapia fotodinámica (con luz de día o una lámpara de luz roja) para lesiones únicas o múltiples o campos enteros de cancerización (áreas de la piel en las que varias lesiones de queratosis actínica están rodeadas por un área de lesión actínica e inducida por el sol dentro de un campo limitado). Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) en las regiones corporales del tronco, el cuello o las extremidades, se administra una sesión de terapia fotodinámica con luz roja de espectro estrecho. Las lesiones o los campos de queratosis actínica se evalúan tres meses después de su tratamiento. Se tratan de nuevo las lesiones o campos tratados que no remitan completamente después de tres meses. **Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC),** se administran dos sesiones de terapia fotodinámica con una lámpara de luz roja para lesiones únicas o múltiples con un intervalo de aproximadamente una semana entre las sesiones. Las lesiones de carcinoma basocelular se evalúan tres meses después del último tratamiento. Se tratan de nuevo las lesiones tratadas que no remitan completamente después de tres meses. Población pediátrica. Ameluz no se debe usar en la población pediátrica. No hay datos disponibles. Forma de administración. Ameluz es para uso cutáneo. Tratamiento de la queratosis actínica, del campo de cancerización y del CBC con una lámpara de luz roja: Preparación de las lesiones: Antes de aplicar Ameluz, se lavan cuidadosamente todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en etanol o isopropanol para desengrasar la piel. Se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones, con cuidado para evitar que sangren. Las lesiones de carcinoma basocelular nodular a menudo están cubiertas por una capa de queratina epidérmica intacta que hay que retirar. Se retira con cuidado el material tumoral expuesto sin intentar extirpar más allá de los márgenes tumorales. Aplicación del gel: Ameluz se aplica sobre la superficie de la lesión o sobre campos cancerizados enteros de unos 20 cm², con las yemas de los dedos protegidas con un guante, o una espátula. Se aplica una capa de gel de alrededor de 1 mm de espesor sobre las lesiones o campos enteros y aproximadamente 5 mm de la zona circundante. Se deja secar el gel durante unos 10 minutos antes de cubrir la zona tratada con un vendaje opaco. Al cabo de 3 horas de incubación, se retira el vendaje y se lava la zona para eliminar los restos de gel. El gel se administra también sobre la piel sana circundante, pero evitando las zonas próximas a los ojos, las fosas nasales, la boca, los oídos o las mucosas (dejar una distancia de 1 cm). Se debe evitar el contacto directo de Ameluz con los ojos o las mucosas. En caso de contacto accidental, se recomienda lavar la zona afectada con agua. Iluminación: Inmediatamente después de limpiar las lesiones, se expone toda la zona tratada a una fuente de luz roja, ya sea con un espectro estrecho en torno a 630 nm y una dosis de luz de 37 J/cm² aproximadamente, o con un espectro más amplio y continuo dentro del intervalo de 570 y 670 nm con una dosis de luz de entre 75 y 200 J/cm². Es importante verificar que la dosis de luz administrada es la correcta. La dosis de luz viene determinada por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea y el tiempo de iluminación. Estos factores varían según el tipo de lámpara. Si se dispone de un detector adecuado, se debe controlar la dosis de luz administrada. Durante la exposición a la luz, la lámpara se mantiene fija a la distancia de la superficie cutánea que se indique en el manual del usuario. Se recomienda una lámpara de espectro reducido para conseguir unas tasas de remisión más altas. Se puede considerar el tratamiento sintomático de las reacciones adversas locales transitorias. Si no se toleran fuentes de luz de espectro reducido, se puede utilizar un espectro más amplio y continuo (ver secciones 4.8 y 5.1). Ver también sección 6.6 de ficha técnica. Nota: La eficacia de Ameluz en el tratamiento de la queratosis actínica en las regiones corporales del tronco, el cuello y las extremidades se ha demostrado únicamente en el contexto de la terapia fotodinámica de espectro estrecho. No se dispone de datos para estas regiones corporales con la terapia fotodinámica con lámparas de espectro más amplio o con la terapia fotodinámica con luz de día. **Tratamiento de la queratosis actínica y del campo de cancerización con luz de día:** Consideraciones antes del tratamiento: El tratamiento con luz de día solo debe usarse si las condiciones son adecuadas para permanecer de forma agradable en el exterior durante 2 horas (con temperaturas > 10 °C). Si el tiempo es lluvioso, o es probable que vaya a serlo, no se debe usar el tratamiento con luz de día. Preparación de las lesiones: Se debe aplicar un protector solar 15 min antes del pretratamiento de las lesiones para proteger la piel expuesta a la luz solar. Solo se deben utilizar protectores solares que tengan filtros químicos y un factor de protección solar (SPF, por sus siglas en inglés) de 30 o superior. No se deben utilizar protectores solares que tengan filtros físicos tales como dióxido de titanio, óxido de cinc, etc., ya que estos inhiben la absorción de la luz y, por consiguiente, podrían afectar a la eficacia del tratamiento. Antes de aplicar Ameluz, se lavan cuidadosamente todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en etanol o isopropanol para desengrasar la piel. Se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones con cuidado para evitar que sangren. Aplicación del gel: Se aplica una fina capa de Ameluz sobre la superficie de la lesión o sobre campos cancerizados enteros con las yemas de los dedos protegidas con un guante o con una espátula. El gel debe cubrir las lesiones o campos enteros y 5 mm de la zona circundante, de forma aproximada. No es necesario colocar un vendaje oclusivo. El gel se puede administrar sobre la piel sana circundante, pero evitando las zonas próximas a los ojos, las fosas nasales, la boca, los oídos o las mucosas (dejar una distancia de 1 cm). Se debe evitar el contacto directo de Ameluz con los ojos o las mucosas. En caso de contacto accidental, se recomienda lavar la zona afectada con agua. No se debe limpiar el gel durante toda la terapia fotodinámica con luz de día. Iluminación con luz de día para el tratamiento de la queratosis actínica: Si las condiciones son adecuadas (ver sección a. Consideraciones antes del tratamiento), los pacientes deben salir al exterior en los 30 minutos siguientes a la aplicación del gel y permanecer a plena luz del día durante 2 horas seguidas. Es aceptable protegerse en la sombra cuando el tiempo sea caluroso. La interrupción del tiempo en el exterior se debe compensar con un aumento del tiempo de iluminación. El gel restante se debe eliminar una vez finalizada la exposición a la luz. Al cabo de tres meses se evalúa la respuesta de las lesiones y se considera la necesidad de repetir el tratamiento de las lesiones o campos residuales. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de carcinoma basocelular pueda confirmarse mediante examen histológico del material de biopsia, si se considera necesario. Posteriormente, se recomienda un seguimiento clínico estrecho a largo plazo del carcinoma basocelular, con examen histológico en caso necesario. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a las porfirinas, a la soja o al cacahute o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Porfiria. Fotodermatosis conocidas de patología y frecuencia variable, por ejemplo trastornos metabólicos como aminoaciduria, trastornos idiopáticos o inmunológicos como reacción a la luz polimórfica, trastornos genéticos como xeroderma pigmentosum, y enfermedades desencadenadas o agravadas por la exposición a la luz solar, como lupus eritematoso o pénfigo eritematoso. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Riesgo de amnesia global transitoria.** La terapia fotodinámica puede ser un factor precipitante de amnesia global transitoria en casos muy raros. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, el estrés y el dolor asociados a la terapia fotodinámica pueden aumentar el riesgo de desarrollo de amnesia transitoria. Si se observa amnesia, debe suspenderse inmediatamente la terapia fotodinámica (ver sección 4.8). **Uso de inmunosupresores.** Debido a que la respuesta inflamatoria es importante para el efecto de la terapia fotodinámica, en los ensayos que investigaron la eficacia y la seguridad de Ameluz se excluyó a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor. No se dispone de experiencia en el uso de Ameluz en pacientes que toman inmunosupresores. Por consiguiente, no se recomienda usar inmunosupresores durante el tratamiento con Ameluz. Ameluz no se debe usar en lesiones sangrantes. Antes de la aplicación del gel se debe detener cualquier sangrado. No hay experiencia en el uso de Ameluz en pacientes con defectos congénitos o adquiridos de la coagulación. Se debe tener especial precaución para evitar el sangrado durante la preparación de la lesión en estos pacientes (ver sección 4.2). **Riesgo de irritación de las mucosas y de los ojos.** Ameluz puede causar irritación de las mucosas o de los ojos. E benzoato sódico es un excipiente que puede ser ligeramente irritante para la piel, los ojos y las mucosas. El propilenglicol puede causar irritación. Se debe tener especial precaución para evitar aplicar Ameluz en los ojos o en las mucosas. En caso de contacto accidental, debe lavarse la zona con agua. Ameluz no debe utilizarse en zonas de la piel afectadas por otras enfermedades o que tengan tatuajes. El éxito y la evaluación del tratamiento pueden verse alterados si la zona tratada se ve afectada por la presencia de enfermedades cutáneas (inflamación de la piel, infección localizada, psoriasis, eccema y cáncer de piel maligno), así como tatuajes. No hay experiencia en esas situaciones. **Ameluz aumenta de forma transitoria la fototoxicidad.** Se debe suspender cualquier terapia UV antes del tratamiento. Como precaución general, se debe evitar la exposición al sol de las lesiones tratadas y de la piel circundante hasta aproximadamente 48 horas después del tratamiento. El uso concomitante de medicamentos con efectos fototóxicos o fotoalérgicos conocidos, como hipérico, griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, fenotiazinas, sulfamidas, quinolonas y tetraciclinas, puede potenciar la reacción fototóxica a la terapia fotodinámica. **Riesgo de reacción alérgica.** Ameluz contiene fosfatidilcolina de soja y no debe aplicarse a pacientes que sean alérgicos al cacahute o a la soja (ver sección 4.3). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ameluz no aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido 5-aminolevulínico ni de protoporfirina IX después de su aplicación tópica. No se han realizado estudios de interacciones. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso del ácido 5-aminolevulínico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ameluz durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si el ácido 5-aminolevulínico/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Debe interrumpirse la lactancia hasta 12 horas después del tratamiento con Ameluz. **Fertilidad.** No se dispone de datos sobre el efecto del ácido 5-aminolevulínico en la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Ameluz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En ensayos clínicos con Ameluz, se observaron reacciones locales cutáneas en el lugar de aplicación en la mayoría de los sujetos tratados por queratosis actínica y carcinoma basocelular. Esas reacciones eran previsibles, puesto que el principio terapéutico de la terapia fotodinámica se basa en los efectos fototóxicos de la protoporfirina IX que se sintetiza a partir del principio activo, el ácido 5-aminolevulínico. Los signos y síntomas más frecuentes son irritación, eritema, dolor y edema en el lugar de aplicación. La intensidad de esos efectos depende del tipo de luz utilizada para la terapia fotodinámica. Los efectos más intensos se correlacionan con la tasa de remisión más alta de las lámparas de espectro reducido (ver sección 5.1). La intensidad de las reacciones adversas, especialmente del dolor, fue menor cuando Ameluz se utilizó en combinación con la terapia fotodinámica con luz de día. La mayoría de las reacciones adversas se producen durante la terapia fotodinámica o poco después. Los síntomas suelen ser leves o moderados (evaluados por el investigador utilizando una escala de 4 puntos), y duran entre 1 y 4 días en la mayoría de los casos, aunque a veces pueden persistir durante 1 o 2 semanas o incluso más tiempo. En raros casos, las reacciones adversas obligaron a interrumpir o suspender la iluminación. En la siguiente tabla se muestra la incidencia de reacciones adversas en 624 pacientes expuestos a terapia fotodinámica con Ameluz en ensayos clínicos pivotaes. Ninguna de estas reacciones adversas fue grave. La tabla incluye también reacciones adversas graves notificadas durante el periodo poscomercialización. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1 000 a <1/100), raras (>1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en pacientes tratados con terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Pústulas Reacciones en lugares distintos al de la aplicación: Erupción pustular
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Amnesia global transitoria (incluidas confusión y desorientación)*, disestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema palpebral, visión borrosa, alteración visual
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Ampolla, sequedad de piel, petequias, tirantez de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de aplicación: Eritema, dolor (incluido dolor urente), irritación, prurito, edema, costra, descamación, induración, parestesia
	Frecuentes	En el lugar de aplicación: Vesículas, secreción, erosión, reacción, malestar, hiperalgesia, hemorragia, calor
	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Cambio de color, úlcera, tumefacción, inflamación, eccema infectado, hipersensibilidad* ¹ Reacciones en lugares distintos al de la aplicación: Escalofríos, sensación de calor, fiebre, dolor, cansancio, úlcera, tumefacción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Supuración de la herida
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos

*Datos del periodo poscomercialización.1 Esta reacción también se produce antes de la iluminación. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia. **4.9 Sobre dosis.** Es improbable que se produzca sobre dosis tras la administración tópica, y no se ha notificado ningún caso en los estudios clínicos. En caso de ingestión accidental de Ameluz, es poco probable que produzca toxicidad sistémica. No obstante, se recomienda protección frente a la exposición a la luz solar durante 48 horas y observación del paciente. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Goma xantana. Fosfatidilcolina de soja. Polisorbato 80 Triglicéridos, de cadena mediana. Alcohol isopropílico. Fosfato disódico dihidrato. Fosfato de dihidrógeno de sodio dihidrato. Propilenglicol. Benzoato sódico (E211). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** Tubo sin abrir: 24 meses. Tras la primera apertura: 12 semanas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Mantener el tubo perfectamente cerrado tras la primera apertura. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Un embalaje exterior que contiene un tubo de aluminio con laca interior de epoxifenol, capsula de látex y tapón de rosca de polietileno de alta densidad. Cada tubo contiene 2 g de gel. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Las lámparas se deben utilizar siempre según el manual del usuario correspondiente. Sólo se deben utilizar lámparas con el marcado CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, a la luz azul y a la radiación ultravioleta (UV). Se deben comprobar las especificaciones técnicas del aparato antes de usar una fuente de luz específica, y cumplir los requisitos para el espectro de luz previsto. Tanto el paciente como el personal médico encargado de la terapia fotodinámica deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz usada. Durante la iluminación, el paciente y el personal médico deben llevar gafas protectoras adecuadas. No es necesario proteger la piel sana no tratada que rodee las lesiones de queratosis actínica objeto del tratamiento. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Biofrontera Bioscience GmbH, Hemmelrathweg 201, 51377 Leverkusen, Alemania. Tel.: +49-214-87632-66. Fax: +49-214-87632-90. Correo electrónico: ameluz@biofrontera.com. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/740/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 Diciembre 2011. Fecha de la última renovación: 21 Noviembre 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Ameluz 78 mg/g gel. 1 envase de 2g: PVP: 195,91 €. PVP (IVA 4%): 203,75 €. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**