

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y EFICIENCIA DE LOS IMPLANTES DE CARMUSTINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECURRENTE

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud, a petición de la Gerencia del Complejo Hospitalario Materno Insular de Gran Canaria.

En este informe se evalúa el estado actual del conocimiento científico relativo a la efectividad, seguridad y eficiencia de los implantes intracraneales de carmustina como terapia adyuvante del tratamiento quirúrgico y radioterapia en la cirugía inicial de los gliomas de alto grado y del glioblastoma multiforme recurrente. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos.

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (*Jefe de Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud. Jefe de Grupo en el Programa de Evaluación de Servicios Sanitarios en la Red de Investigación en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Jefe de Grupo en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*).

Autores: Lilisbeth Perestelo Pérez, Maria Dolores Rodríguez Huerta (*Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud. Red de Investigación en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*).

Documentalista: Mercedes Guerra.

Fecha: Abril 2014

Siglas y Acrónimos

CB	Cintredekin Besudotox
EA	Efectos Adversos
EC	Estudios de Costes
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
EO	Estudios Observacionales
GBM	Glioblastoma Multiforme
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
QMT	Quimioterapia
RS	Revisión Sistemática
RTP	Radioterapia
TMZ	Temozolomida
TVP	Trombosis Venosa Profunda

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS DEL INFORME	6
3. MÉTODO	7
4. RESULTADOS	9
4.1. Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgo	10
4.1.1. GBM de nueva aparición	10
4.1.2. GBM recurrente	12
4.2. Descripción de los Estudios Incluidos	15
4.2.1. GBM de nueva aparición	15
4.2.1.1. Eficacia y efectividad.....	15
4.2.1.2. Seguridad.....	20
4.2.2. GBM recurrente	23
4.2.2.1. Eficacia y efectividad	23
4.2.2.2. Seguridad.....	26
4.2.3. GBM de nueva aparición y GBM recurrente.....	27
4.2.3.1. Estudios de costes.....	27
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES	32
7. REFERENCIAS	33
8. REVISORES EXTERNOS	37
9. ANEXOS.	38
9.1. Anexo 1. Descripción de los ECA para GBM primario	38
9.2. Anexo 2. Descripción de los EO para GBM primario	40
9.3. Anexo 3. Descripción de los EO que solo evaluaron EA	44
9.4. Anexo 4. Descripción de los ECA para GBM recurrente	45
9.5. Anexo 5. Descripción de los EO para GBM recurrente	46

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales malignos primarios suponen el 2% de las neoplasias en adultos, de los cuales los más frecuentes son los gliomas, constituyendo el 30% de todos los tumores cerebrales (1). La Organización Mundial de la Salud clasifica estos tumores en función de su grado de anaplasia en grados I, II, III y IV; los grados III y IV se consideran de alto grado y tienen en común una naturaleza agresiva e infiltrante. La mayoría de los gliomas de alto grado son de los subtipos glioblastoma multiforme (GBM), astrocitoma anaplásico y oligodendrocitoma anaplásico (2). Los gliomas de alto grado son más comunes en los hombres y la incidencia aumenta con la edad. Aproximadamente el 30% de los adultos con glioma de alto grado sobrevive durante al menos 1 año, mientras que el 13% sobrevive 5 años (3).

El tipo histológico más común de glioma es el astrocitoma; el astrocitoma de grado IV o glioblastoma es el más frecuente y el más agresivo de todos, con una media de supervivencia de 1 año tras el diagnóstico (1). En la región sur europea la incidencia de gliomas es de 4.4 por 100.000 habitantes y el 62% de todos los astrocitomas son de alto grado (4).

El tratamiento de los gliomas malignos de grado III y IV se centra en la combinación de la cirugía (con la mayor resección posible), con radioterapia y quimioterapia. Se ha demostrado que la radioterapia aumenta significativamente la supervivencia y se recomienda su uso después de la cirugía. En pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos (grado III) el tratamiento quimioterápico clásico más frecuentemente utilizado ha sido la asociación de procarbazona, lomustina y vincristina. Este tratamiento es particularmente efectivo en aquellos tumores que presenta una pérdida alélicas en los cromosomas 1p y 19q. En los astrocitomas anaplásicos no es claro que al añadir quimioterapia se mejore la supervivencia (5).

En la actualidad, desde la publicación de los resultados obtenidos en un ensayo multicéntrico llevado a cabo por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (6), el tratamiento post cirugía del glioblastoma incluye la radioterapia junto con temozolomida concomitante seguido de 6 ciclos de temozolomida adyuvante. Este esquema ha demostrado una mayor supervivencia sin aumento de los efectos secundarios (7). La otra opción de tratamiento más extendida es la carmustina en forma de obleas, para conseguir una acción local en el lecho de la resección,

quedando la administración intravenosa de este fármaco relegada por presentar más toxicidad sistémica (8). Sin embargo, la supervivencia general de los pacientes que reciben esta terapias continúa siendo baja, en torno a 15 meses desde el diagnóstico (9,10).

En concreto, los implantes de carmustina en forma de oblea fueron aprobados para el tratamiento del glioma de alto grado en España por la AEMPS en 1999 (11), en marzo del 2003 por la FDA (12) y un año posterior lo aprobó la EMA (13).

Actualmente los implantes intracraneales de carmustina están indicados como terapia adyuvante tras la extirpación quirúrgica de:

- Gliomas de alto grado y de nuevo diagnóstico.
- Glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual esté indicada la resección quirúrgica.

No obstante, la evidencia científica muestra algunas controversias con respecto a su indicación, especialmente para el tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente. En un meta-análisis reciente (2) en el que se incluyen dos ensayos controlados aleatorizados para evaluar la efectividad de los implantes de carmustina en el glioma de alto grado primario (14,15) y un ensayo controlado para evaluar su efectividad en el glioblastoma recurrente (16), se concluye que la carmustina es superior en cuanto a supervivencia frente a placebo en los pacientes con glioma de alto grado de nuevo diagnóstico; mientras que para la enfermedad recidivante no hallan evidencia que lo apoye. Asimismo, la guía de práctica clínica publicada en 2010 por el National Institute of Health del Reino Unido (NICE), en base a los mismos ensayos controlados aleatorizados que el metanálisis descrito anteriormente, recomienda los implantes de carmustina en glioma primario para casos muy concretos y teniendo en cuenta la situación particular del paciente, pero no para el glioblastoma multiforme recurrente (3).

2. OBJETIVOS DEL INFORME

Informar sobre el estado actual del conocimiento científico relativo a la efectividad, seguridad y eficiencia de los implantes intracraneales de carmustina como:

- 1) Terapia adyuvante del tratamiento quirúrgico y radioterapia en la cirugía inicial de los gliomas malignos probados histológicamente, para los que esté indicada la resección quirúrgica.

- 2) Terapia adyuvante del tratamiento quirúrgico en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual está indicada la resección quirúrgica.

3. MÉTODO

Para evaluar e informar sobre la evidencia científica disponible sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los implantes intracraneales de carmustina para el tratamiento del glioma de alto grado y de nuevo diagnóstico y del glioblastoma multiforme recurrente probado histológicamente, para el cual esté indicada la resección quirúrgica, se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica publicada y de otra documentación relevante.

Inicialmente se realizó una búsqueda para localizar posibles informes de evaluación de tecnologías sanitarias emitidos por otras agencias y revisiones sistemáticas previas que evaluaran el uso del implante de las obleas quimioterápicas de carmustina para el tratamiento del glioma maligno de alto grado y de nuevo diagnóstico y del glioblastoma multiforme recurrente. Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline y PreMedline, Embase, Cochrane Library, Cinahl, PsycInfo y CRD. Las búsquedas se realizaron desde el año 1990 hasta octubre de 2013. La estrategia de búsqueda combinó términos MESH y en texto libre relacionados ("Carmustine"[Mesh] OR "carmustine wafers" OR "carmustine implants" OR carmustin*[Title/Abstract] OR BCNU[Title/Abstract] OR Gliadel[Title/Abstract] OR "carmustine wafer implantation"[Title/Abstract]) AND ("Glioblastoma"[Mesh] OR Glioblastom*[Title/Abstract] OR GB[Title/Abstract]). También se revisaron las referencias de los estudios seleccionados con el objetivo de recuperar aquellas referencias de interés que no hubiesen sido identificadas en las búsquedas electrónicas.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas (RS) con y sin metanálisis (MA), ensayos controlados aleatorizados (ECA), otros estudios comparativos y estudios observacionales (EO) que evaluaran el uso del implante de las obleas quimioterápicas de carmustina para el tratamiento del glioma maligno de alto grado y de nuevo diagnóstico y del glioblastoma multiforme recurrente. También se consideraron las guías de práctica clínica y se incluyeron estudios publicados en inglés o español.

Además se buscaron evaluaciones económicas y estudios de costes que compararan las obleas de carmustina frente a otras intervenciones. Para ello se consultó la base de datos específica para estudios económicos del "Centre for Reviews and Dissemination" (CRD), utilizando los mismos términos citados anteriormente. Adicionalmente, se hizo una búsqueda libre empleando los términos clave.

Las principales medidas de resultado fueron las tasas de supervivencia, recidivas y complicaciones.

Los artículos identificados fueron seleccionados a partir de la información contenida en título y abstract. Una vez obtenidos los artículos a texto completo, se analizaron en primer lugar los estudios secundarios. Posteriormente, se revisaron los estudios primarios obtenidos, de cara a seleccionar aquellos que no se hubieran incluidos en las revisiones encontradas.

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de las RS y los estudios primarios de efectividad se evaluaron mediante los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

4. RESULTADOS

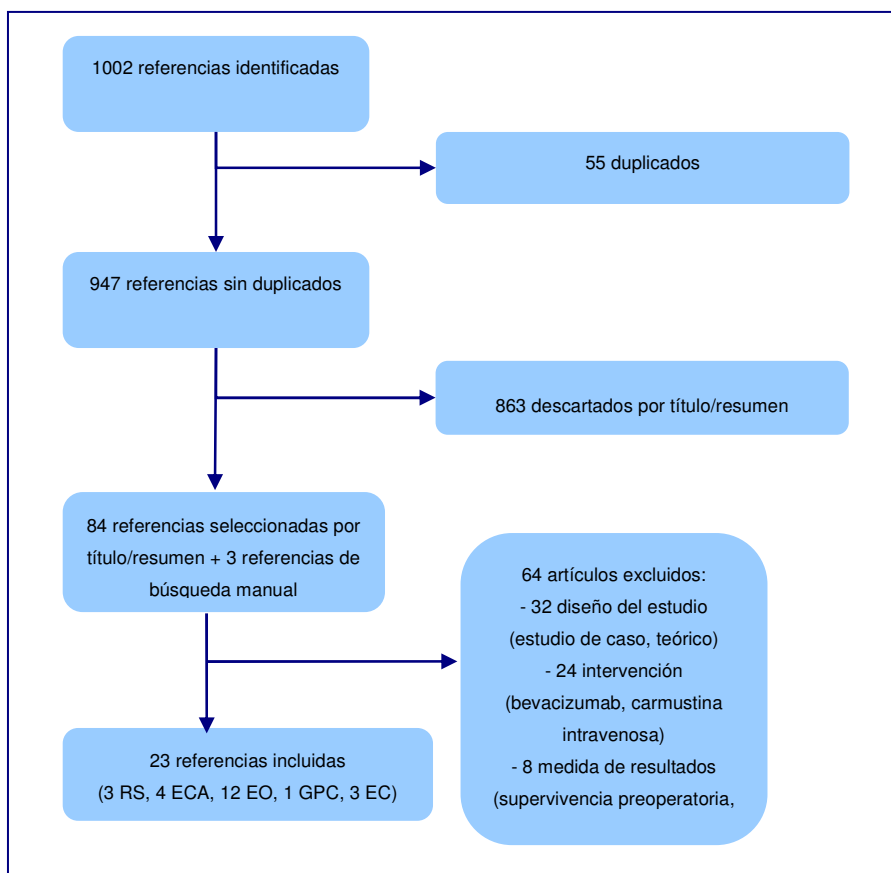
Un total de 1002 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas. En la Tabla 1 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos consultadas.

Tabla 1. Resultados en las bases de datos consultadas	
Bases de datos	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	537
EMBASE (OvidSP)	432
PsycInfo (Ebsco Host)	7
CINAHL (Ebsco Host)	19
Centre for Reviews & Dissemination (CRD)	7
Total de referencias con duplicados	1002
Total de referencias sin duplicados	947

Tras eliminar los duplicados de las citas resultaron 947 referencias, de las que se seleccionaron 84 por título y abstract. Asimismo se identificaron 3 estudios adicionales en la búsqueda manual. Finalmente se incluyeron un total de 23 referencias: 3 RS sobre eficacia/efectividad y/o seguridad; 4 ECA (incluidos en RS previas), y 12 EO. También se consideró 1 guía de práctica clínica (GPC) y 3 estudios de costes (EC) realizados en España recuperados de forma manual.

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de referencias identificadas en las bases de datos electrónicas consultadas.

Figura 1. Proceso de selección de estudios



4.1. Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgo

4.1.1. GBM de nueva aparición

Revisiones sistemáticas

De las dos revisiones sistemáticas identificadas, la más reciente es una revisión narrativa de estudios en fase III sobre diversos tratamientos, no centrada en carmustina únicamente (17). La selección no se hizo en base a unos criterios de inclusión previamente definidos ni se evaluó la calidad individual de los mismos, por tanto su nivel de calidad metodológica no es alto. Hart et al. 2011 (2) hicieron una revisión con meta-análisis de alta calidad metodológica, con unos criterios de inclusión de los estudios y de las medidas de resultado bien definidos; se realizó una evaluación de la calidad de los estudios individuales incluidos y del riesgo de sesgos así como el análisis de heterogeneidad de los ensayos incluidos en el meta-análisis.

Ensayos controlados aleatorizados

Los dos únicos ECA publicados (14,15) que compararon los implantes de carmustina frente a placebo para el tratamiento del glioma maligno son precisamente los incluidos en la revisión de Hart et al. 2011 (2). En estos ensayos se pueden apreciar una serie de limitaciones que podrían ser fuente de sesgos: la aleatorización y la ocultación de la asignación no se describen completamente. Asimismo, se observaron diferencias en las ramas en cuanto a grado de tumor (en Westphal et al., 2003 (15) más pacientes con astrocitoma de grado III en el grupo de carmustina, y en Valtonen et al., 1997 (14) 100% de pacientes con GBM de grado IV en grupo placebo). En el ECA de Westphal et al., 2003 no se obtuvo una medida objetiva de la calidad de vida y la progresión de la enfermedad, ya que sólo se basaron en el deterioro neurológico y en la escala de Karnofsky, las cuales no son medidas específicas de progresión, pues pueden influir otros factores diferentes del tumor. Los efectos adversos no se informaron adecuadamente, Valtonen et al., 1997 (14) sólo los ofrecieron de forma descriptiva, y Westphal et al., 2003 (15) ofrecieron la información incompleta (efectos neurológicos en ambas ramas, pero no de la totalidad). No se informó adecuadamente sobre la gravedad, número de eventos en un mismo paciente ni se evaluó el riesgo de cada paciente de padecerlos. Los datos de calidad de vida son insuficientes en ambos estudios (Tabla 2).

Tabla 2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los ECA para GBM primario		
	Valtonen et al., 1997	Westphal et al., 2003
Aleatorización	B	B
Ocultación de la asignación	B	B
Cegamiento	B	B
Comparabilidad entre grupos	C	C
Grupos tratados igual	A	A
Pérdidas	A	A
Análisis por intención de tratar	A	A
Datos completos	B	B
Evaluación final	+	+

A: se cumple adecuadamente, B: parcialmente, C: no se cumple adecuadamente.
Puntuación SIGN: (++) (+) (-)

Estudios observacionales

No se identificaron otros estudios de alto nivel de evidencia que compararan las obleas de carmustina con otras terapias. No obstante, se consideraron otros estudios de menor nivel de evidencia científica (estudios observacionales), con el fin de

valorar la combinación de carmustina y temozolomida (denominado por algunos autores “protocolo Stupp”), que es una opción de tratamiento farmacológico muy generalizada y es el foco de atención en muchos estudios realizados en los últimos años (incluidos y revisados en este informe).

Se incluyeron un total de 11 estudios observacionales, de los que 7 eran retrospectivos (18-24), centrados en describir el efecto y seguridad de las alternativas terapéuticas utilizadas en las distintas instituciones. En estos estudios, en general, se incluyeron individuos con características similares, aunque estos pacientes no siempre fueron incluidos en base a criterios estrictos y, en algunos casos, siguieron pautas de tratamiento muy variables dentro de una misma muestra. Los otros 4 estudios observacionales incluidos (25-28), analizaron prospectivamente los efectos del tratamiento combinado, sin llegar a realizar un diseño de cohortes metodológicamente adecuado, sino que al igual que los otros estudios, analizaron la situación dada en la práctica clínica habitual. Aunque algunos de los trabajos establecieron comparaciones entre los pacientes tratados con carmustina y los que no lo fueron, no se obtuvieron unos resultados fiables debido a que estos estudios tienen, en general, un gran riesgo de sesgos tanto por el tipo de diseño como por su calidad metodológica media (Tabla 3).

Tabla 3. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios observacionales para GBM primario									
	Noël 2012	Dorner 2013	Salmaggi 2013	Bock 2010	Miglierini 2012	Graus 2013	Duntze 2013	Menei 2010	Chaichana 2011
PICO	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB
Validez interna	R	B	B	R	R	B	R	B	B
Resultados	B	MB	R	B	B	B	MB	B	B
Conclusiones	B	B	B	B	B	R	MG	R	B
Validez externa	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB
Evaluación final	Media	Alta	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Alta

Grados de calidad: MB: muy bien, B: bien, R: regular

4.1.2. GBM recurrente

Revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorizados

Los estudios de mayor nivel de evidencia identificados para el GBM recurrente son las revisiones sistemáticas de (2,29), comentadas anteriormente en el apartado de GBM primarios, y dos ECA . El más antiguo compara los implantes de carmustina frente a placebo (16). Este ensayo tiene algunas debilidades que podrían ser fuente de sesgo:

aunque no había diferencias significativas entre las ramas en este ensayo, no se informa claramente de cómo se hizo la aleatorización y ocultación de la asignación, ni de si hubo pérdidas (se hizo análisis por intención de tratar, después de la cirugía los pacientes recibieron otros tratamientos quimioterápicos que no se especifican lo que añade un factor de confusión. Los resultados del efecto en el análisis global son diferentes a los obtenidos en otros modelos estadísticos basados en factores pronósticos, lo que muestra falta de consistencia. No se dan datos de resultado completos en cuanto a EA (descripción puntual de los casos) y la calidad de vida que no se evalúa. El otro ECA evalúa las obleas de carmustina frente al tratamiento mediante inyección intratissular continua de Cintredekin Besudotox, tiene como mayor limitación la diferencia del número de individuos en cada grupo (n=90) y la imposibilidad de cegamiento por las características de la técnica (30) (Tabla 4).

Tabla 4. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los ECA para GBM recurrente		
	Brem 1995	Kunwar 2010
Aleatorización	B	B
Ocultación de la asignación	C	D
Cegamiento	B	D
Comparabilidad entre grupos	A	A
Grupos tratados igual	A	A
Pérdidas	C	B
Análisis por intención de tratar	A	A
Datos completos	B	A
Evaluación final	+	+
A: se cumple adecuadamente, B: parcialmente, C: no se cumple adecuadamente, D: no procede. Puntuación SIGN: (++) (+) (-)		

Los otros tres estudios obtenidos son observacionales retrospectivos, el de Dorner et al. 2013 (25) se considera de calidad metodológica alta, con unos criterios definidos para la selección de los pacientes y los resultados completos, mientras que los otros dos presentan limitaciones en cuanto al método, por la disparidad entre grupos en el caso de Ko et al. 2012 (31); en el segundo estudio al que se hace referencia, además de ser meramente observacional, los autores determinan unas conclusiones más centradas en posibles hipótesis que en los resultados observados (20) (Tabla 5).

Tabla 5. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios observacionales para GBM recurrente

	Dorner 2013	Ko 2012	Menei 2010
PICO	MB	MB	MB
Validez interna	B	R	B
Resultados	MB	MB	B
Conclusiones	B	MB	R
Validez externa	MB	MB	MB
Evaluación final	Alta	Media	Media

Grados de calidad: MB: muy bien, B: bien, R: regular

Tabla 6. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios que solo evaluaron EA

	Della Puppa 2011	Price 2012
PICO	MB	MB
Validez interna	B	B
Resultados	MB	R
Conclusiones	B	B
Validez externa	MB	MB
Evaluación final	Alta	Media

Grados de calidad: MB: muy bien, B: bien, R: regular

En los estudios observacionales que solo evaluaron los eventos adversos (EA) se obtuvo una calidad metodológica alta en el estudio de Della Puppa et al., 2011 (24) y media para el estudio de Price et al., 2012 (26), en el que solo se hizo una exposición descriptiva de los EA (Tabla 5).

4.2. Descripción de los Estudios Incluidos

A continuación se describen los principales resultados encontrados sobre la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad de los implantes intracraneales de carmustina, en los estudios para el tratamiento del GBM de nueva aparición y el GBM recurrente.

4.2.1. GBM de nueva aparición

4.2.1.1. Eficacia y efectividad

Guía de Práctica Clínica

En el año 2010 se publicó la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (3) con la recomendación del uso de las obleas de carmustina sólo en los casos en los que se constate la consecución de una resección del tumor \geq del 90%, basándose en los datos del análisis del fármaco para ese subgrupo de pacientes aportados por el fabricante y dos ECA (Valtonen et al. 1997 (14) y Westphal et al., 2003 (15)): media de supervivencia ganada de 4.2 meses frente al grupos placebo, $p=0.0061$ (análisis no estratificado).

Revisiones sistemáticas

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia de los implantes de carmustina en GBM de nueva aparición (Tabla 6). La primera de ellas, por orden cronológico, es la revisión sistemática de la Cochrane Collaboration de Hart et al. 2011 (2), en la que se recuperaron estudios publicados desde 1999 hasta el año 2010. En esta RS se incluyeron los mismos dos ECA (Valtonen et al., 1997 (14) y Westphal et al., 2003 (15)) que en la guía de práctica clínica del NICE (32). Los autores llevaron a cabo un meta-análisis con el resultado de mayor supervivencia con carmustina frente a placebo: HR 0.65, 95%IC 0.48-0.86, $p=0.003$. El análisis con modelo de efectos randomizados no fue significativo: HR 0.49, 95%IC 0.19-1.23, $p=0.13$, y la mediana de supervivencia fue de 14 meses, 2.5 meses más que con placebo.

Tabla 6. Principales características de las Revisiones Sistemáticas para el GBM de nueva aparición

Autor, Año	Bases de datos, período de búsqueda	Diseño de estudios incluidos	Criterios selección	Nº Estudios N	Intervención N	Comparación N	Resultado primario	Resultado secundarios	Evaluación de la calidad (SIGN)
Hart et al. 2011	MEDLINE EMBASE 1999-nov. 2010	ECA	Glioma de alto grado primario	2 N=272	Implantes carmustina N=136	Placebo N=136	Supervivencia	Supervivencia sin progresión Efectos adversos Calidad de vida Control de síntomas	++
Gutenberg et al. 2013	MEDLINE Abstracts online enero 1995-abril 2012	ECA Fase I y II Retrospectivos Abstracts de congresos	Glioma de alto grado primario	19 N=692 Para glioma primario: 10 retrospectivos, 3 fase II	Implantes carmustina +RTP +temozolomida	-	Supervivencia	Supervivencia sin progresión	+

Puntuación SIGN: (++) (+) (-)

La segunda revisión sistemática de Gutemberg et al., 2013 (17) está focalizada en el tratamiento combinado de carmustina en obleas con radioterapia (RDT) y tratamiento adyuvante con temozolomida (TMZ), en base a estudios preclínicos que muestran un mecanismo de acción sinérgico y complementario de ambos fármacos. Desde 1995 hasta 2012 los revisores recuperaron 19 estudios, de los que 10 son estudios retrospectivos sobre el GBM primario y 2 son estudios prospectivos en fase II. Aunque en estos estudios no se realizan comparaciones directas, debido a la gran variabilidad entre ellos, en general la combinación de ambos fármacos se asocia con medias de supervivencia global favorable comparado con los estudios previos de esos fármacos, con un rango que oscila entre los 12.7 y 23 meses.

Ensayos controlados aleatorizados

Los estudios primarios con mayor nivel de evidencia identificados en esta RS para la evaluación de los implantes de carmustina en el glioma de alto grado de nuevo diagnóstico son los mismos dos ECA incluidos en la RS de Hart et al., 2011 (Valtonen et al., 1997 (14) y Westphal et al., 2003 (15)), en los que se comparan los implantes de carmustina con placebo (Anexo 1). El primero de ellos (Valtonen et al., 1997) (14), que se cerró prematuramente por falta de obleas, es un estudio multicéntrico que incluyó 32 participantes. En este estudio se obtuvo una mediana de 58.1 semanas de supervivencia en el grupo de carmustina (95% IC, 42- no informado) frente a 39.9 semanas (95%, 37.6-45) en el grupo placebo, $p=0.012$. Se analizó también para el subgrupo de GBM ($n=27$) con el resultado de 53.3 semanas con carmustina (95%, 40.1-77.7) frente a 39.9 semanas (95%, 37.6-45) con placebo, $p=0.008$.

El segundo ECA incluido también es multicéntrico con una muestra de 240 pacientes (Westphal et al., 2003) (15). En este estudio el efecto de la carmustina frente a placebo es de HR 0.71 (95%IC, 0.52-0.96) $p=0.03$; en el análisis global para el subgrupo de GBM la supervivencia es de 13.5 meses con carmustina frente a 11.4 meses en el grupo placebo, sin significación estadística ($p=0.1$). Sin embargo, en el análisis ajustado por factores pronósticos se obtiene una reducción de riesgo del 31% (95% IC, 3%-51%), $p= 0.04$. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de progresión sin enfermar. En el año 2006, se publicó el seguimiento de este estudio, en el que se evaluó la supervivencia con otros métodos estadísticos y se encontró un efecto de la carmustina frente al placebo de HR: 0.73 (95% IC, 0.56-0.95) $p=0.018$ (15,33). Sin embargo en el grupo de glioblastoma, una vez separados

los gliomas anaplásicos, no se observó que las obleas de carmustina tuvieran un efecto positivo en la supervivencia.

Estudios observacionales

Ante la ausencia de nuevos ensayos controlados aleatorizados que evaluaran la eficacia de la carmustina para el glioma de alto grado primario, se han incluido y analizado 9 estudios adicionales, de menor nivel de evidencia, que han sido publicados más recientemente (desde el año 2010 hasta octubre 2013) (Anexo 2). En general, la mayoría de estos estudios se centran en la evaluación del efecto de la terapia multimodal, es decir, la pauta estándar de radio-quimioterapia y posterior tratamiento adyuvante con temozolomida, más el implante de hasta un máximo de 8 obleas de carmustina en el lecho de la resección en el procedimiento quirúrgico.

En el estudio de Noël et al. 2012 (18) se compararon retrospectivamente una serie de 65 individuos diagnosticados de glioma de alto grado tratados con la pauta estándar (RTP y TMZ) y obleas de carmustina (n=28) frente a una serie de pacientes sin carmustina (n=37). El porcentaje de GBM fue significativamente mayor en el grupo con carmustina (55%). En los pacientes con GBM la mediana de supervivencia global fue de 18 meses; los que fueron tratados con carmustina sobrevivieron 20.8 meses frente a los 13.8 meses de los que no la llevaron, $p=0.067$, con una supervivencia al año del 75% y 62.5%, respectivamente. En el tiempo hasta la recaída tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: 9.7 meses con carmustina frente a 7.8 meses sin ella, $p=0.4$.

En el año 2013 se publicaron otros dos estudios de cohorte en los que se evaluó la efectividad del tratamiento multimodal con TMZ y obleas de carmustina (25,26). En la cohorte prospectiva de Dörner et al., 2013 (25) con pacientes con glioma de alto grado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la supervivencia: 28 semanas en pacientes con terapia multimodal (n=32) y 27 semanas en pacientes con carmustina sola (n=9), $p=0.33$ en el primero, donde el 74.2% de los casos fueron GBM (25). Asimismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con resección total y parcial (media de 33 y 20 semanas hasta la recidiva, respectivamente). En el segundo estudio de cohorte de Salmaggi et al., 2013 (26) todos los pacientes recibieron la terapia combinada y la mediana de tiempo hasta la progresión del tumor fue de 12.5 meses.

Con el fin de evaluar las complicaciones y riesgos de la terapia combinada, Bock et al. 2010 (19), estudiaron una cohorte retrospectiva de pacientes con GBM tratados con dicha modalidad y encontraron una supervivencia de 12.7 meses, en el que el 58% de los pacientes sobrevivieron al año; el porcentaje de recidivas a los 6 meses fue del 63%.

Menei et al. 2010 (20) realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico para comparar la supervivencia y efectos adversos de su población con los resultados obtenidos en ensayos previos en fase III. En una muestra de 83 pacientes (86.7% GBM) donde los pacientes fueron tratados con diversas alternativas terapéuticas (carmustina combinada con otros tratamientos de quimioterapia sistémica o con tratamiento estándar, TMZ sola dosis de TMZ modificadas u otros fármacos sistémicos), la mediana de supervivencia fue de 17 meses. Los autores encontraron una influencia importante del grado máximo de resección tumoral (total o >90%) en la supervivencia: 581 días frente a 275, $p=0.016$. Además, en el análisis de los datos por factores pronósticos también se observó un efecto beneficioso en aquellos que fueron tratados con el protocolo completo de RTP y TMZ, con una reducción del riesgo de 63% (95%IC, 6-86%), $p=0.037$ frente a otras pautas de quimioterapia, $p=0.253$.

Otros dos estudios observacionales de pacientes con GBM tratados con la terapia multimodal informaron los siguientes resultados: el estudio retrospectivo de Migliorini et al. 2012 (21) que incluyó 24 pacientes, obtuvo una mediana de supervivencia de 19.2 meses y de un 78% al año. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en relación con el grado de resección del tumor: 14 meses con resección total y 12.85 con parcial, $p=0.42$. En el segundo estudio, prospectivo y multicéntrico, de Duntze et al., 2013 (27), con un 80.4% de GBM, se obtuvo una mediana de supervivencia global de 18.8 meses (R: 15-24.4) y de un 70.3% al año.

En el año 2013, se publicó el estudio observacional retrospectivo multicéntrico de Graus et al. (22) que se realizó en España y en el que se estudiaron pacientes con GBM durante tres años, el objetivo de este estudio era evaluar el grado de implementación del protocolo estándar (RTP y TMZ) en la población española. De los 648 pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico después de la cirugía, 435 fueron tratados con la pauta estándar, 43 con obleas de carmustina añadida a ese protocolo y 23 con carmustina sola; dado la variabilidad de los grupos y pautas de

tratamiento no se establecieron comparaciones entre los grupos. La mediana de supervivencia total fue de 11.8 meses (95%IC, 10.7-12.8). En este estudio se observó que el inicio de la RTP antes de los 42 días de la intervención quirúrgica se asocia, de forma independiente, con un tiempo de progresión mayor (HR 0.8 (95%IC, 0.64-0.99)), pero no con la supervivencia general (22).

Chaichana et al. 2011 (23) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de casos-controles para evaluar la eficacia de la carmustina en pacientes con GBM en personas mayores de 65 años; la media de edad en este estudio fue de 73 ± 5 años y los resultados obtenidos revelan mayor supervivencia en los pacientes tratados con carmustina frente a los que no lo fueron: mediana 8.7 meses y 5.5 respectivamente, $p=0.007$, manteniéndose una diferencia significativa también en los subgrupos de mayores de 70 y de 75 años; la supervivencia general al año fue del 33% con carmustina frente al 9% sin carmustina, $p=0.007$.

4.2.1.2. Seguridad

En la revisión sistemática de Hart et al., 2011 (2) se informó sobre los efectos adversos (EA) encontrados en los ECA incluidos en la revisión. Los datos para EA proporcionados en el ECA de Valtonen et al. 1997 (14) se informaron de forma descriptiva en cada grupo y hacían referencia a los efectos habituales del postoperatorio en la cirugía de estos pacientes. El más frecuente en ambas ramas fue la hemiparesia (38% carmustina, 25% placebo). Westphal et al. 2003 (15) informaron que únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de hipertensión intracraneal (mayor en el grupo de intervención: 9.2%/1.71%, $p=0.02$). No obstante, debido a la forma de exposición de estos datos, no fue posible incluirlos en un meta-análisis (2).

En la revisión sistemática de Gutenberg et al. 2013 (17) se concluyó que los EA producidos con el tratamiento multimodal son similares a los que se producen de forma habitual por los fármacos sin combinar. En general, las obleas se asocian más a complicaciones perioperatorias como edema cerebral, hipertensión intracraneal, anomalías en la curación, convulsiones, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), infección intracraneal y fenómenos tromboembólicos. Mientras que la temozolomida se asocia con toxicidad, generalmente con efectos gastrointestinales y mielosupresión. Estos autores hacen un resumen de los EA encontrados en los estudios que evalúan el tratamiento combinado y proporcionan los siguientes datos:

convulsiones 0-16%, anomalías en la curación 7-16%, edema cerebral 3-25%, fuga de LCR 0-11%, infecciones intracraneales 5-9.5%, hidrocefalia 7%, trombosis venosa profunda 3-22%, embolismo pulmonar 9-15%. En cuanto a toxicidad encuentran cifras similares al tratamiento estándar de RTP y TMZ: toxicidad hematológica 0-14.6% y mielosupresión 14-21%.

Noël et al. 2012 (18) analizaron el volumen perilesional entre los pacientes con y sin carmustina, dado que podría ser esperable mayor edema local por la colocación de las obleas, sin encontrar diferencias entre los grupos. En cuanto a EA informaron de 4 casos de toxicidad hematológica que no pudieron completar la pauta de tratamiento.

En tres estudios más se evaluaron los efectos adversos en función de la toxicidad del tratamiento multimodal y la posible no completación del tratamiento causada por la misma: Salmaggi et al. 2013 (26) informaron de 7 pacientes (n=35) en los que se tuvo que suspender la quimioterapia, y 5 en los que hubo que reducir la dosis. Los autores no encontraron un aumento significativo de la toxicidad comparado con el protocolo habitual sin carmustina referida en otros estudios. Solamente un paciente tuvo hipertensión intracraneal y las convulsiones se dieron antes y después de la cirugía en un 63.6%. Migliorini et al. 2012 (21) refirieron una toxicidad de grado ≤ 3 , el tratamiento no se completó en 3 pacientes por trombocitopenia y 1 por efectos gastrointestinales; en general la tolerancia fue buena. Duntze et al. 2013 (27) no encontraron mayor toxicidad que en el tratamiento de cada fármaco por separado cuando compararon con otros estudios. El 65% de los pacientes no completaron el protocolo de RTP y TMZ, pero no se encontró relación con los implantes. Efectos adversos perioperatorios potencialmente relacionados con la carmustina: 29 en 19 pacientes (20.6), se produjo una muerte por empiema subdural; durante la administración de la RTP se produjeron 36 eventos en 32 pacientes (37.2%) y efectos adversos observados durante el tratamiento quimioterápico adyuvante 1 en 26 pacientes (40%).

Graus et al. 2013 (22) observaron un impacto del retraso de la RTP en la progresión de la enfermedad; el inicio de la RTP antes de 42 días tras la cirugía se asoció, de forma independiente, con mayor supervivencia sin progresión: HR 0.8 (95%IC, 0.54-0.99) $p=0.042$, no así en la supervivencia global ($p=0.055$). Un 48% inició RTP después de 42 días.

La incidencia general de EA informada por Bock et al. 2010 (19) fue del 52%, 23 observaciones; retraso de la administración de la RTP y TMZ de 18% y 9% respectivamente. Convulsiones 16%, absceso intracraneal 5%, edema cerebral 25%, trombosis venosa profunda (TVP) 9% y mielosupresión 7%.

Menei et al. 2010 (20), encontraron una incidencia general de 44.6%; los más frecuentes fueron déficit motor nuevo o empeoramiento del previo 15.7%, hipertensión intracraneal maligna 9.6%, convulsiones 4.8% y meningitis aséptica 4.8%. La presencia de una o más complicaciones no se asoció estadísticamente con el tratamiento multimodal ($p=0.41$), ni con el tipo de quimioterapia sistémica ($p=0.80$), ni con otros factores pronósticos.

En el estudio de caso-control de Chaichana et al. 2011 (23) valoraron los EA en el periodo perioperatorio; no hubo incremento de convulsiones ni ninguna muerte en ningún grupo; las complicaciones más frecuentes fueron: nuevo déficit motor (7% carmustina frente a 11% sin carmustina), TVP o embolismo pulmonar (7% carmustina frente a 13% sin carmustina) e infección local (4% carmustina frente a 2% sin carmustina); aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Price et al. 2012 (28) analizaron el grado de implementación de la guía NICE (3) en el Reino Unido y analizaron también la morbilidad de los implantes de carmustina. De un total de 296 pacientes el 33% recibió carmustina. La incidencia de complicaciones a las 48 horas de la operación fue un 10% sin diferencia entre los que recibieron carmustina y los que no ($p=0.84$), ni tampoco en la duración de la estancia ni de reingreso. Posteriormente las analizaron a las 6 semanas de la RTP: incidencia 9%. No se encontró un aumento del riesgo de complicaciones quirúrgicas en pacientes con carmustina y TMZ comparado con TMZ sola $p=0.16$. No se encontraron diferencias en el inicio de la RTP entre ambos grupos: con carmustina 41 días (R: 14-52), no carmustina 40 (R: 3-164) (Anexo 3).

Se ha identificado un estudio observacional retrospectivo que analizó la incidencia de convulsiones y sus factores de riesgo en los pacientes con glioma de alto grado de nuevo diagnóstico y recurrente. En este estudio de Della Puppa et al. 2011 (24), las convulsiones posteriores a la cirugía se dieron en un 9% de los pacientes ($n=55$), el 80% fueron crisis parciales y aparecieron en los 30 días siguientes a la operación, el 80% de los casos en los 7 primeros días. Todos los casos fueron GBM, 66.5% se dieron

en nuevo y 33.5 en recurrente. El 12% de las convulsiones fueron en pacientes con tratamiento multimodal (Anexo 3).

4.2.2. GBM recurrente

4.2.2.1. Eficacia y efectividad

Revisiones sistemáticas

Se han identificado 2 revisiones sistemáticas que evaluaron la evidencia científica sobre la efectividad de los implantes de carmustina en el GBM recurrente (Tabla 7). La más reciente de Yin et al., 2013 (29), incluyó estudios que evaluaron muy diversas y novedosas modalidades terapéuticas, de los que sólo 1 era un ensayo en fase III que comparaba la carmustina en implantes frente a la administración local de Cintredekin Besudotox (CB). En este estudio de Kunwar et al., 2010 (30), los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de supervivencia.

La segunda RS sobre los implantes de carmustina en el GBM recurrente es la revisión de la Colaboración Cochrane (Hart et al., 2011) (2) que se ha comentado anteriormente para el GBM de nueva aparición, en la que se encontró solo un ECA que evaluara la efectividad de los implantes en el GBM recurrente (Brem et al. 1995) (16). En esta revisión, en base al ECA de Brem et al., 1995 (16), los autores concluyeron que no hay una evidencia consistente de la superioridad de la carmustina en la prolongación de la supervivencia frente a placebo (efecto global de la carmustina de HR 0.83 95%IC, 0.63-1.10, p=0.19).

Tabla 7. Principales características de las Revisiones Sistemáticas para el GBM de nueva aparición

Autor, Año	Bases de datos, período de búsqueda	Diseño de estudios incluidos	Criterios selección	Nº Estudios	Intervención	Comparación	Resultado primario	Resultado secundarios	Evaluación de la calidad (SIGN)
				N	N	N			
Hart et al. 2011	CENTRAL MEDLINE EMBASE 1999-nov. 2010	ECA	Glioma de alto grado recurrente	1 N=222	Implantes carmustina N=110	Placebo N=112	Supervivencia	Supervivencia sin progresión Efectos adversos Calidad de vida Control de síntomas	++
Yin et al., 2013	Pubmed EMBASE CENTRAL marzo 2005-dic. 2012	Ensayos fase III registrados	Glioma de alto grado recurrente	16 N=5878 Solo 1 con carmustina N=296	Implantes carmustina N=93	Cintredekin Besutodox N=183	Supervivencia	Toxicidad	+
Puntuación SIGN: (++) (+) (-)									

Ensayos controlados aleatorizados

Los estudios primarios de mayor nivel de evidencia recuperados sobre la eficacia de la carmustina para el tratamiento del GBM recurrente son los 2 ECA comentados anteriormente de Brem et al., 1995 (16) y Kunwar et al., 2010 (30) (Anexo 4). En el primero (incluido en la revisión de Hart et al. 2011) los autores compararon la carmustina en obleas con placebo en un ensayo multicéntrico con 222 participantes, a los que se les realizó máxima resección tumoral. En el análisis por intención de tratar encuentran una mediana de supervivencia con carmustina de 31 semanas frente a 23 con placebo, y una mortalidad a los seis meses de 40% en el grupo de carmustina y de 43% en grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa, tampoco la hubo en el efecto calculado para el subgrupo del GBM, mientras que en el análisis multivariante por factores pronósticos el resultado del efecto global de la carmustina es de un HR 0.67 (95%IC, 0.51-0.90, p=0.006) y para el subgrupo de GBM HR 0.67 (95%IC, 0.48-0.95, p=0.02)(16).

El otro ECA comparó los implantes de carmustina con la inyección intratistular continua de Cintredekin Besudotox (CB) (una interleukina 1-3 unida a la exotoxina bacteriana de la Pseudomona, IL 13-PE38QQR) en el espacio intersticial del lecho tumoral. Los participantes fueron 276 pacientes con la primera recurrencia de GBM y no se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre grupos: mediana de 9.1 meses en grupo CB frente a 8.8 en grupo carmustina, p=0.476. En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos el 90% de la dosis planificada de CB tampoco se encontraron diferencias significativas (30).

Estudios observacionales

También se han identificado 2 estudios observacionales retrospectivos (20,31) (Anexo 5). El primero de ellos es un estudio multicéntrico, en el que los pacientes evaluados recibieron pautas de tratamiento diversas en cuanto a fármacos y dosis, entre ellas obleas de carmustina junto con el protocolo estándar de TMZ y RTP (20). El objetivo de este estudio de Menei et al., 2010 (20) era comparar la supervivencia y efectos adversos de sus pacientes con la obtenida en ensayos fase III previos, por lo tanto no se compararon datos entre los grupos con distinto tratamiento, pero sí se distinguieron los resultados obtenidos en los pacientes con GBM recurrente (n=80), de los cuales el 72.5% se trató con carmustina. La mediana de supervivencia global fue de 7 meses. En el análisis en relación con otras variables sólo se vio una diferencia

significativa de mayor supervivencia entre aquellos en los que se consiguió una resección total o mayor del 90% comparada con la resección parcial, 243 días y 122 respectivamente.

El otro es un estudio posterior (Ko et al., 2012) (31) que evaluó, de forma retrospectiva, una serie de pacientes que recibieron, junto con las obleas de carmustina, braquiterapia con semillas de I-125 (n=17), y lo compararon con un grupo de pacientes que recibieron carmustina sola (n=7). Los autores midieron la supervivencia y la progresión de la enfermedad desde el diagnóstico inicial y desde la re-intervención por la recidiva. El tratamiento previo a la recidiva fue la RTP y diversos regímenes de QMT sistémica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la supervivencia desde el primer diagnóstico, ni había correlación entre el tiempo de progresión inicial y la supervivencia después de la re-intervención por la recidiva ($r=0.049$, $p=0.15$). La supervivencia a partir de la reoperación solo resultó significativamente mayor en los pacientes donde se consiguió una densidad de activación de radiación de al menos 0.8mCi/mL del volumen del tumor: mediana de 60 semanas frente a 31 en los pacientes con carmustina, $p=0.02$.

También en el estudio de Dörner et al. 2013 (25), en relación a la patología recurrente (incluyendo toda la muestra con un 88% de GBM), los autores informaron sobre la progresión libre de enfermedad: 25 semanas frente a 38 semanas en el nuevo diagnóstico sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.51$).

4.2.2.2. Seguridad

En el ECA de Brem et al. 1995 (16) se describieron las complicaciones como similares a las esperadas en el postoperatorio de estos pacientes y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos; el más frecuente fue la anemia en ambos grupos; la infección intracraneal se dio en un 2.2%, 4 casos en el grupo de carmustina y 2 en el grupo placebo.

En el ECA de Kunwar et al., 2010 (30), que comparaba la carmustina con la administración local de CB, se informó de una incidencia de EA en la rama de CB del 19% con resultado de muerte y 84% de grado severo; en la rama de carmustina fueron del 14% y 71% respectivamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre grupos, excepto para la incidencia de embolismo pulmonar, mayor en el grupo de CB (8% vs. 1%, $p=0.014$). Las más frecuentes fueron afasia (1,2-1,6) y

hemiparesia (0.8-1.5). La toxicidad se dio dentro de rangos normales en los pacientes tratados por esta patología (aunque no se aportaron los datos).

Ko et al. 2012 (31), describieron que las complicaciones sufridas por el grupo con braquiterapia fueron tres (1 embolia pulmonar, 1 infección de la herida y cultivos positivos intraoperatorios en otro paciente), solucionadas con el tratamiento habitual indicado, y no se informó de ninguna muerte perioperatoria.

La incidencia de EA informados por Menei et al. 2010 (20) fue de 43.8%, el más frecuente fue la aparición de un nuevo déficit motor o empeoramiento del existente, 18.8%. Convulsiones 10% e hipertensión intracraneal maligna 5%. No hubo asociación de las complicaciones con ninguna otra variable. En el estudio de Della Puppa et al., 2011 (24) se observó que del total de convulsiones observadas (9%) el 33.5% se produjeron en la enfermedad recurrente.

4.2.3. GBM de nueva aparición y GBM recurrente

4.2.3.1. Estudios de costes

En la búsqueda bibliográfica no se identificó ninguna evaluación económica sobre el tratamiento de los implantes de carmustina para el glioma de alto grado primario ni para el GBM recurrente. En la búsqueda manual se recuperaron 3 informes de estudio de costes realizados por la comisión de farmacia y terapéutica de 3 hospitales españoles cuyos resultados se sintetizan a continuación.

Hospital del Vall d' Hebron (34)

Compararon los costes generados por el uso de los implantes de carmustina frente a la temozolomida. El coste incremental respecto a la terapia con temozolomida fue de 16.646,77 € en pacientes con enfermedad de nuevo diagnóstico.

Hospital Universitario de Sondureta (35)

Evaluaron los costes en base al Número Necesario a Tratar (NNT), calculado a partir de los resultados obtenidos en los ECA de Valtonen et al., 1997 (14), Westphal et al., 2003 (15) y Brem et al., 1995 (16). En el GBM recurrente, se calculó que el NNT para que un paciente viva 6 meses es de 5, lo que supondría un gasto de 44.324,65 € por paciente (95%IC, 26.594,8 € - 212.758,32 €). En el tratamiento por el diagnóstico de

glioma de alto grado primario, el NNT obtenido era de 10 para conseguir una supervivencia de 12 meses, lo que supondrían un coste de 92.195,65 € por paciente al año (95%IC, 78.897€ -110.811,62 €).

Hospital Clínico Universitario de Valladolid (36)

Realizaron los mismos cálculos que en el caso anterior, obteniendo cifras similares (44.161€ para el GBM recurrente y 88.330 € para el primario).

5. DISCUSIÓN

Los implantes intracraniales de carmustina representan una opción terapéutica más para el tratamiento del glioma de alto grado de nuevo diagnóstico, sin embargo la evidencia científica disponible no demuestra de forma consistente una superioridad en cuanto a efectividad sobre otros agentes quimioterápicos. Los 2 ECA disponibles que comparan los implantes intracraniales de carmustina frente al placebo (14,15), muestran un discreto aumento en la supervivencia global de 2.3 meses en el ECA con muestra grande y 4.8 meses en el ECA con muestra pequeña. Sin embargo, no se demuestra ventaja en cuanto a progresión libre de enfermedad, ya que esta variable no se evalúa de forma adecuada y rigurosa, ni para el subgrupo de GBM. Por tanto, estos resultados hay que tomarlos con precaución debido a las limitaciones metodológicas del diseño y la falta de consistencia en los resultados. Ninguno de ellos demuestra de forma clara y consistente que el tratamiento con las obleas de carmustina aumente el tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad ni la supervivencia global en estos pacientes, sino que los resultados se ven influenciados por otros factores como puede ser el grado de resección del tumor, el estado general del paciente u otros tratamientos concomitantes y no sólo por el efecto aislado de la carmustina.

Ha transcurrido más de una década desde el último ensayo clínico realizado para evaluar su efecto frente al placebo (Westphal et al., 2003 (15)), sin que se hayan llevado a cabo nuevos estudios que den consistencia a los resultados de los ECA previos. El resto de la evidencia identificada, además de tratarse de estudios observacionales y de una calidad metodológica en general media, no se centran en comparar este fármaco con placebo u otras terapias, si no en evaluar la efectividad y seguridad de la terapia combinada de los implantes de carmustina y la temozolomida. Tres de ellos establecen comparaciones de la supervivencia en pacientes con y sin carmustina en obleas con resultados muy dispares, de los cuales 2 no encuentran diferencias significativas (18,25), mientras que otro sí obtiene una diferencia en la supervivencia de 3.2 meses más en los tratados con carmustina, $p=0.007$ (23). Por tanto, los datos de estos trabajos no aportan claridad ya que son muy diversos en cuanto a participantes, metodología y resultados y la mayoría de calidad baja o media.

La evidencia disponible sobre la seguridad de los implantes de carmustina en el tratamiento del glioma de alto grado primario no muestra una diferencia destacable en cuanto a frecuencia ni gravedad de los efectos secundarios o complicaciones comparado con placebo o con otras alternativas terapéuticas. La mayoría de los estudios aportan los datos de EA de forma descriptiva sin datos de incidencia general, gravedad o número de eventos en un mismo individuo, no destaca la aparición de alguna complicación o EA común en los diferentes trabajos. En los 2 ECA se informa de EA dentro del rango de los esperados por la cirugía, sólo en el de Wetsphal et al., 2003 (15) se observó mayor incidencia de hipertensión intracraneal estadísticamente significativa en el grupo de carmustina (14,15).

Los estudios que evaluaron el tratamiento combinado de los implantes de carmustina y la temozolomida dan una incidencia general de EA entre 44% (20) y 52% (19). Gutenberg et al. 2013 (17) en su RS sobre las investigaciones que estudiaban dicho tratamiento reportó los siguientes datos: convulsiones 0-16%, anomalías en la curación 7-16%, edema cerebral 3-25%, fuga de LCR 0-11%, infecciones intracraneales 5-9.5%, hidrocefalia 7%, trombosis venosa profunda 3-22%, embolismo pulmonar 9-15%. Solamente 2 estudios compararon pacientes con obleas y los que no las recibieron y no se observaron diferencias significativas entre grupos ni asociación directa con los implantes; uno de ellos informa de una incidencia de complicaciones a las 48 horas de la operación del 10% (28). En el otro las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron nuevo déficit motor, TVP o embolismo pulmonar e infección local con incidencias entre el 7% y 11% sin diferencias entre los grupos, y en el caso de las convulsiones se dieron por igual antes y después de la intervención (23).

En el caso del glioblastoma recurrente, de forma análoga a como ocurre con el primario, desde el ECA realizado por Brem et al. en 1995 (16) no se ha encontrado ningún estudio con alto nivel de evidencia científica cuyo objetivo sea evaluar la eficacia de los implantes intracraneales de carmustina, solamente un ECA publicado en 2010 compara este tratamiento con otro fármaco diferente (30). El primer ensayo adolece de limitaciones metodológicas que podrían ser fuente de sesgos y los resultados obtenidos muestran cierto nivel de discrepancia, al no encontrarse diferencias significativas en el análisis estadístico global ni en cuanto a supervivencia general (2 meses más en grupo de carmustina que en el de placebo) ni para subgrupo de GBM, si no que sólo se encuentra dicha significación en distintos modelos estadísticos ajustados por factores pronósticos como el grado de resección, edad o

tipo anatómico-patológico entre otros (efecto de la carmustina en el subgrupo de GBM: HR 0.67 (0.48-0.95) $p=0.02$) (16). En el ECA del 2010 de Kunwar et al. (30), se compara la efectividad y seguridad de la inyección intratilar con Cintredekin Besudotox frente a los implantes de carmustina sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos. Por último, el estudio observacional retrospectivo de Ko et al. 2012 (31) compara las obleas solas frente a braquiterapia con obleas y semillas de Iodo-125 sin encontrar resultados destacables.

El resto de los estudios que analizaron el efecto de la carmustina en el GBM recurrente (20,25) no aportan información significativa debido a las características metodológicas de los mismos.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de los datos disponibles son descriptivos, ningún autor demuestra una relación directa entre complicaciones y los implantes. En los 2 ECA identificados no se produjeron diferencias en los EA observados en los distintos grupos, y el estudio de Brem et al. 1995 (16) no se aporta datos de incidencia general. Kunwar et al. (30) informan de una incidencia de EA severos y EA con muerte de 71% y 14% en el grupo de la carmustina, sin diferencias significativas respecto al grupo de CB excepto en la incidencia de embolismo pulmonar. La incidencia de efectos adversos referida por Menei et al. 2010 (20) es de 43.8%, el más frecuente fue la aparición de un nuevo déficit motor o empeoramiento del existente, 18.8%, convulsiones 10% e hipertensión intracraneal maligna 5%.

6. CONCLUSIONES

- La evidencia disponible no muestra de forma consistente una superioridad de los implantes intracraneales de carmustina para el tratamiento del glioma de alto grado primario y del GBM recurrente. En el marco de una patología tan agresiva y mortal, la magnitud del efecto resultante obtenido en los ECA frente a placebo es modesta.
- A lo largo de la última década la investigación sobre el tratamiento de esta patología se ha focalizado en otras alternativas terapéuticas en el área de la inmunología, inmunotoxinas, vacunas anticáncer, fármacos antiangiogénicos u otros citostáticos distintos al que nos ocupa, por tanto no disponemos de otros datos que apoyen los obtenidos en los 3 ECA iniciales, ni de ensayos que la comparen con la terapia más utilizada en la práctica clínica con temozolomida.
- No se dispone de estudios que evalúen la calidad de vida de los pacientes y el control de los síntomas, ya que ni los ECA ni los estudios no experimentales posteriores evalúan esta dimensión de la salud, la cual en estos pacientes se puede ver seriamente afectada por todo el proceso de la patología y los efectos secundarios de los tratamientos tan agresivos.
- Los resultados sobre EA de los estudios revisados no revelan datos destacables en cuanto a frecuencia, gravedad o tipo de complicación, ni diferencias entre pacientes tratados con carmustina y los que no lo fueron.

7. REFERENCIAS

1. Panigrahi M, Das PK, Parikh PM. Brain tumor and Gliadel wafer treatment. *Indian J Cancer*. 2011;48(1):11-7.
2. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Apr 4];(3):CD007294. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412902>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Carmustine implants and temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma.
4. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2012 Jul;48(10):1532-42.
5. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jan 20 [cited 2014 Apr 14];31(3):344-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071237>
6. Stupp R, Mason WP van den BM. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
7. Zhang L, Wu X, Xu T, Luo C, Qian J, Lu Y. Chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with anaplastic glioma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Apr 14];139(5):719-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397358>
8. Kleinberg L. wafer in malignant glioma: evidence for role in era of standard adjuvant temozolomide. *Core Evid*. 2012;7:115-30.
9. Holdhoff M, Grossman S a. Controversies in the adjuvant therapy of high-grade gliomas. *Oncologist*. 2011 Jan;16(3):351-8.
10. Marsh JC, Goldfarb J, Shafman TD, Diaz AZ. Current Status of Immunotherapy and Gene Therapy for. 2013;43-8.
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=62745>.
12. Food and Drug Administration. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/20-637s016_Gliadel.cfm%20.

13. Juratli T a, Schackert G, Krex D. Current status of local therapy in malignant gliomas--a clinical review of three selected approaches. *Pharmacol Ther.* Elsevier Inc.; 2013 Oct;139(3):341-58.
14. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* [Internet]. 1997 Jul [cited 2014 Apr 4];41(1):44-8; discussion 48-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218294>
15. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2013 Oct 16];5(2):79-88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1920672&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Brem H, Piantadosi S, Burger P., Walker M, Selker R, Vick N., et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet.* 1995 Apr;345(8956):1008-12.
17. Gutenberg a, Lumenta CB, Braunsdorf WEK, Sabel M, Mehdorn HM, Westphal M, et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol.* 2013 Jul;113(2):163-74.
18. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub M-P, Boyer P, Fischer-Lokou D, et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar;82(2):749-55.
19. Bock HC, Puchner MJA, Lohmann F, Schütze M, Koll S, Ketter R, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev.* 2010 Oct;33(4):441-9.
20. Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, Loiseau H, Capelle L, Jacquet G, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul;17(7):1740-6.
21. Miglierini P, Boucekoua M, Rousseau B, Hieu PD, Malhaire J-P, Pradier O. Impact of the per-operative application of GLIADEL wafers (BCNU, carmustine) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: efficacy and toxicity. *Clin Neurol Neurosurg.* Elsevier B.V.; 2012 Dec;114(9):1222-5.
22. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barceló I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro Oncol.* 2013 Jun;15(6):797-805.

23. Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, McGirt MJ, Grossman R, Weingart JD, et al. The efficacy of carmustine wafers for older patients with glioblastoma multiforme: prolonging survival. *Neurol Res.* 2011 Oct;33(7):759-64.
24. Della Puppa A, Denaro L, Rossetto M, Ciccarino P, Manara R, Lombardi G, et al. Postoperative seizure in high grade glioma patients treated with BCNU wafers. A mono-institutional experience. *J Neurooncol.* 2011 Dec;105(2):275-80.
25. Dörner L, Mustafa A, Rohr A, Mehdorn HM, Nabavi A. Growth pattern of tumor recurrence following bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) wafer implantation in malignant glioma. *J Clin Neurosci.* 2013 Mar;20(3):429-34.
26. Salmaggi A, Milanesi I, Silvani A, Gaviani P, Marchetti M, Fariselli L, et al. Prospective study of carmustine wafers in combination with 6-month metronomic temozolomide and radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: preliminary results. *J Neurosurg.* 2013 Apr;118(4):821-9.
27. Duntze J, Litré C-F, Eap C, Théret E, Debreuve A, Jovenin N, et al. Implanted carmustine wafers followed by concomitant radiochemotherapy to treat newly diagnosed malignant gliomas: prospective, observational, multicenter study on 92 cases. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(6):2065-72.
28. Price SJ, Whittle IR, Ashkan K, Grundy P, Cruickshank G. NICE guidance on the use of carmustine wafers in high grade gliomas: a national study on variation in practice. *Br J Neurosurg.* 2012 Jun;26(3):331-5.
29. Yin A, Cheng J, Zhang X, Liu B. The treatment of glioblastomas: a systematic update on clinical Phase III trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013 Oct;87(3):265-82.
30. Kunwar S, Chang S, Westphal M, Vogelbaum M, Sampson J, Barnett G, et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010 Aug;12(8):871-81.
31. Ko AL, Fink KR, Stelzer KM, Silbergeld DL. Safety and efficacy of concomitant chemotherapeutic wafers and iodine-125 seeds for recurrent glioblastoma. *Surg Neurol Int.* 2012 Jan;3:137.
32. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 Apr;71(4):266-73.
33. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2006 Mar [cited 2013 Oct 16];148(3):269-75; discussion 275. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482400>
34. Terradas S, Juárez JC GL. Informe de Evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. 2009.
35. Piteño M. Informe de Evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Sondureta. 2004.

36. Sánchez T SA. Informe de Evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 2006.

8. REVISORES EXTERNOS

Francesc Graus Ribas (Jefe de Servicio de Neurología Del Hospital Clinic de Barcelona. Profesor de Medicina de la Universidad de Barcelona. Coordinador del grupo de Neuroinmunología Clínica y Experimental del Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS)).

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1. Descripción de los ECA para GBM primario

Valtonen et al. 1997	
Diseño	ECA Multicéntrico
País	Escandinavia
Período de estudio	marzo 1992 – marzo 1993
Participantes	N=32
Criterios inclusión	Tumor unifocal primario, edad 18-65 años, índice de Karnofsky ≥ 60 , diagnóstico histológico intraoperatorio de glioma de alto grado.
Intervención	Grupo intervención: 16 pacientes recibieron hasta un máximo de 8 obleas de carmustina (7.7mg cada una). Grupo control: 16 recibieron placebo en el acto quirúrgico. Posteriormente ambos grupos recibieron RTP según protocolo.
Seguimiento	2 años
Medidas de resultado	Primarias: supervivencia, definida a partir de la operación. Secundarias: supervivencia en subgrupo de GBM. Supervivencia a los 2 años, efectos adversos.
Datos	Mediana supervivencia (semanas) con carmustina vs. placebo: 58.1 (95%IC, 42-?) / 39.9 (95%, 37.6-45) p=0.012 Mediana supervivencia (semanas) en subgrupo de GBM con carmustina vs. placebo (n=27): 53.3 (95%IC,40.1-77.7) / 39.9 (95%IC, 37.6-45) p=0.008 EA: (datos descriptivos) no aumento relacionado con la intervención en ambos grupos.

Westphal et al. 2003-2006																			
Diseño	ECA Multicéntrico																		
País	Alemania, Australia, Austria, Bélgica, España, Francia, Grecia, Israel, Italia, Nueva Zelanda, Países Bajos, Suiza.																		
Periodo de estudio	diciembre 1997 – julio 1999																		
Participantes	N=240																		
Criterios inclusión	Diagnóstico intraoperatorio de glioma maligno, tumor unilateral, edad 18-65 años, índice de Karnofsky ≥ 60 .																		
Intervención	Grupo intervención: 120 pacientes recibieron hasta un máximo de 8 obleas de carmustina. Grupo control: 120 obleas placebo, en la intervención. Posteriormente RTP estándar en ambos grupos.																		
Seguimiento	1 año todos (máximo 56 meses).																		
Medidas de resultado	Primarias: supervivencia global, al año y en subgrupo de GBM. Secundarias: supervivencia sin progresión, definida por tiempo deterioro neurológico, declive índice de Karnofsky y radiología; calidad de vida y efectos adversos.																		
Datos	<table border="0"> <tr> <td>Westphal 2003 / 30 meses seguimiento</td> <td>Westphal 2006 / 56 meses seguimiento</td> </tr> <tr> <td>Mediana de supervivencia global (meses) con carmustina vs. placebo: 13.9 / 11.6</td> <td>Mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.8</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia al año: 59.2% / 49.6%.</td> <td>(95%IC, 12.1-15.1) / 11.6 (95%IC, 10.2-12.7) p=0.017</td> </tr> <tr> <td>HR: 0.71 (95%IC, 0.52-0.96) p=0.03</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subgrupo GBM :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Análisis global, mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.5 / 11.4 p=0.1</td> <td>HR: 0.73 (95%IC, 0.56-0.95) p=0.018</td> </tr> <tr> <td>-Análisis ajustado por factores pronósticos: reducción de riesgo 31% (95%IC, 3%-51%) p=0.04</td> <td>Supervivientes a los 2 años: 15.8% grupo camustina/8.% grupo placebo</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia sin progresión similar en ambos grupos: 5.9 meses, p=0.09</td> <td>Supervivientes a los 3 años: 9.2% grupo carmustina/1.7% grupo placebo, con diferencia significativa.</td> </tr> <tr> <td>EA: única diferencia significativa en hipertensión craneal, 9.1% en grupo carmustina/1.7% grupo placebo.</td> <td></td> </tr> </table>	Westphal 2003 / 30 meses seguimiento	Westphal 2006 / 56 meses seguimiento	Mediana de supervivencia global (meses) con carmustina vs. placebo: 13.9 / 11.6	Mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.8	Supervivencia al año: 59.2% / 49.6%.	(95%IC, 12.1-15.1) / 11.6 (95%IC, 10.2-12.7) p=0.017	HR: 0.71 (95%IC, 0.52-0.96) p=0.03		Subgrupo GBM :		-Análisis global, mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.5 / 11.4 p=0.1	HR: 0.73 (95%IC, 0.56-0.95) p=0.018	-Análisis ajustado por factores pronósticos: reducción de riesgo 31% (95%IC, 3%-51%) p=0.04	Supervivientes a los 2 años: 15.8% grupo camustina/8.% grupo placebo	Supervivencia sin progresión similar en ambos grupos: 5.9 meses, p=0.09	Supervivientes a los 3 años: 9.2% grupo carmustina/1.7% grupo placebo, con diferencia significativa.	EA: única diferencia significativa en hipertensión craneal, 9.1% en grupo carmustina/1.7% grupo placebo.	
Westphal 2003 / 30 meses seguimiento	Westphal 2006 / 56 meses seguimiento																		
Mediana de supervivencia global (meses) con carmustina vs. placebo: 13.9 / 11.6	Mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.8																		
Supervivencia al año: 59.2% / 49.6%.	(95%IC, 12.1-15.1) / 11.6 (95%IC, 10.2-12.7) p=0.017																		
HR: 0.71 (95%IC, 0.52-0.96) p=0.03																			
Subgrupo GBM :																			
-Análisis global, mediana de supervivencia (meses) con carmustina vs. placebo: 13.5 / 11.4 p=0.1	HR: 0.73 (95%IC, 0.56-0.95) p=0.018																		
-Análisis ajustado por factores pronósticos: reducción de riesgo 31% (95%IC, 3%-51%) p=0.04	Supervivientes a los 2 años: 15.8% grupo camustina/8.% grupo placebo																		
Supervivencia sin progresión similar en ambos grupos: 5.9 meses, p=0.09	Supervivientes a los 3 años: 9.2% grupo carmustina/1.7% grupo placebo, con diferencia significativa.																		
EA: única diferencia significativa en hipertensión craneal, 9.1% en grupo carmustina/1.7% grupo placebo.																			

9.2. Anexo 2. Descripción de los EO para GBM primario

Dörner et al. 2013	
Diseño	Estudio de una cohorte prospectiva
País	Alemania
Periodo de estudio	2004-2008
Objetivo	Analizar patrones de recurrencia del glioma maligno.
Participantes	N=53 Edad (media): 57 años Hombres: 65.8%
Criterios inclusión	Pacientes con glioma de alto grado primario y recurrente, con resección del tumor $\geq 90\%$.
Tratamiento	Pacientes con carmustina + RTP+TMZ (n=32) Pacientes sólo carmustina (n=9) Pérdidas (n=12)
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Supervivencia sin progresión en diversos grupos comparativos: monoterapia vs. terapia multimodal y glioma primario vs. recurrente entre otros. No mide EA.
Datos	Supervivencia sin progresión (semanas) con carmustina (media=27) / con tratamiento multimodal (media=28). Supervivencia sin progresión (semanas) en primario (media=38) / recurrente (media=25) Ambos casos sin diferencias significativas

Salmaggi et al. 2013	
Diseño	Estudio de una cohorte prospectiva
País	Italia
Periodo de estudio	-
Objetivo	Evaluar tolerabilidad y eficacia del tratamiento multimodal para el GBM con RTP y TMZ concomitante-adyuvante e implantes de carmustina
Participantes	N=35 Edad (media): 58 años (R: 27-70) Hombres: 71.4%
Criterios inclusión	GBM primario, edad 18-70 años, KPS ≥ 70 , sin alteración renal, hepática ni de médula ósea, sin infecciones concomitantes y esperanza de vida > 3 meses.
Tratamiento	Carmustina implantes más tratamiento estándar con RTP y TMZ
Seguimiento	Media 15 meses (R: 8-30)
Medidas de resultado	Primaria: supervivencia sin progresión a los 12 meses. Secundarias: Supervivencia general y toxicidad.
Datos	Supervivencia sin progresión al año 12.5 meses, 50% Mediana de supervivencia general 17.8 meses Grado de toxicidad comparable con el protocolo estándar sin carmustina.

Bock et al. 2010	
Diseño	Estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva
País	Alemania
Periodo de estudio	agosto 2005 – agosto 2008
Objetivo	Evaluar complicaciones y riesgos del tratamiento con carmustina obleas en el GBM de nuevo diagnóstico.
Participantes	N=44 Edad(media): 57±10.9 Hombres: 63.6%
Criterios inclusión	Pacientes con GBM primario
Tratamiento	Carmustina implantes más tratamiento estándar con RTP y TMZ
Seguimiento	Media para todos 15.6 meses.
Medidas de resultado	Primarias:EA. Secundarias: supervivencia y supervivencia sin progresión.
Datos	Mediana de supervivencia general 12.7 meses. Supervivencia a los 12 meses 58%, a los 24 m 13 %. Mediana de supervivencia sin progresión 7 meses. Supervivencia sin a los 6 m 63%; a los 12 m 35% EA: incidencia general 52%, número de observaciones 23 (n=44)

Menei et al. 2013	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico
País	Francia
Periodo de estudio	Enero 2005 – marzo 2006
Objetivo	Comparar resultados de su práctica clínica en el tratamiento del glioma alto grado con los de ECA previos. Evaluar supervivencia en estos pacientes con tratamiento multimodal de RTP y TMZ concomitante-adyuvante e implantes de carmustina.
Participantes	N= 83 Edad (mediana):60 años Hombres 57.8% GBM 86.7%
Criterios inclusión	Glioma de alto grado primario
Tratamiento	Diverso: multimodal, TMZ sola y otros. No grupos por tratamiento.
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Supervivencia. EA
Datos	Mediana de supervivencia 17 meses. Supervivencia mayor en pacientes con resección total o >90%: 581 días vs.275, P=0.016 EA: 44,6% No asociación estadística con tratamiento multimodal (P=0.41) ni otro tratamiento distinto (P=0.80) El más frecuente fue empeoramiento o nuevo déficit focal 15.7%

Miglierini et al. 2012	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo
País	Francia
Periodo de estudio	Noviembre 2006 – Enero 2010
Objetivo	Analizar la supervivencia y toxicidad del tratamiento multimodal para el GBM con RTP y TMZ concomitante-adyuvante e implantes de carmustina.
Participantes	N=24 Edad (media): 60.25 años Hombres: 70.8%
Criterios inclusión	GBM de nuevo diagnóstico
Tratamiento	Carmustina implantes más tratamiento estándar con RTP y TMZ
Seguimiento	Media de 14 meses (R: 5-45.3)
Medidas de resultado	Supervivencia global Supervivencia sin progresión Toxicidad y EA
Datos	Supervivencia global: mediana 19.2 meses (95%IC,6.6-46). A los 12 meses 78% y a los 24 meses 24% Supervivencia libre de enfermedad : mediana 12.3 meses (95%IC,1-18)

	No diferencias significativas en supervivencia en cuanto al grado de resección: 14 meses r. total / 12.85 r. parcial, P=0.42 Toxicidad grado ≤3; Relativa buena tolerancia.
--	--

Duntze et al. 2013	
Diseño	Estudio observacional prospectivo multicéntrico
País	Francia
Periodo de estudio	julio 2007 – enero 2009
Objetivo	Efectividad del tratamiento multimodal para el glioma de alto grado con con RTP y TMZ concomitante-adyuvante e implantes de carmustina.
Participantes	N=92 Edad (media): 57.7±10 Hombres: 69.6%
Criterios inclusión	Glioma de alto grado unifocal, resección del tumor ≥90%, edad 18-80 años y un índice de Karnofsky ≥70.
Tratamiento	Carmustina implantes más tratamiento estándar con RTP y TMZ
Seguimiento	Mediana de seguimiento 12 meses.
Medidas de resultado	Supervivencia global. Supervivencia sin progresión de la enfermedad. Toxicidad
Datos	Supervivencia global: mediana 18.8 meses (R: 15-24.4). Al año 70.3% y a los 2 años 37%. Supervivencia sin progresión: mediana 10.5 meses (95%IC, 8.2-12). Al año 41% y a los 2 años 12.8%. Toxicidad: no incremento con respecto a la producida por ambos fármacos aislados.

Graus et al. 2013	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico
País	España
Periodo de estudio	enero 2008 – diciembre 2010
Objetivo	Determinar el grado de implementación del tratamiento estándar para el GBM y evaluar sus resultados.
Participantes	N=834 Edad(media): 62 años(R: 20-85) Hombres: 61.3%
Criterios inclusión	Pacientes con GBM de nuevo diagnóstico
Tratamiento	Carmustina implantes más tratamiento estándar con RTP y TMZ , carmustina sola y TMZ sola.
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Primarias: tipos de tratamiento tasas de complicaciones postoperatorias. Secundarias: Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.
Datos	Pacientes tratados con RTP- TMZ y carmustina n=43 (N=648): mediana de supervivencia 18.8 meses (95% IC,13.5-24.1), supervivencia a los 2 años 30.1% y supervivencia libre de enfermedad 8.7 meses (95%IC, 7.1-10.4) Pacientes tratados con carmustina n=23 (N=648): mediana supervivencia 8.7 (95%IC, 4.7-12.8), supervivencia a los 2 años 12.90% y supervivencia libre de enfermedad 6 meses (95% IC, 4-8.1) Pacientes tratados con TMZ n=435 (N=648): mediana de supervivencia 16.4 (95% IC, 14.9-17.5),supervivencia a los 2 años 25.5% y supervivencia libre de enfermedad 8.9 meses (95%IC, 8-9.7)

Chaichana et al. 2011	
Diseño	Estudio retrospectivo de casos-controles
País	EE.UU.
Periodo de estudio	1997-2007
Objetivo	Evaluar eficacia de los implantes de carmustina en pacientes mayores con GBM.
Participantes	N=90 Edad (media): 73±5 Hombres: 57%
Criterios inclusión	Pacientes con GBM primario ≥ 65 años sin ningún otro quimioterápico adyuvante.
Tratamiento	Casos: carmustina n=45

	Controles: sin carmustina n=45, 13% con TMZ y resto solo RTP
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Primarias: supervivencia global. Secundarias: supervivencia por subgrupos de >70 y >75 años; efectos adversos.
Datos	Mediana de supervivencia en los casos (meses) 8.7 vs. 5.5 en controles. p=0.007 Mediana de supervivencia en >70 años (meses) 9.1 en casos vs. 4.8 controles. p=0.0003 Mediana de supervivencia en >75 años (meses) 6 en casos vs.4.7 en controles. p=0.04 EA: referidos al periodo perioperatorio, no diferencias significativas. El más frecuente: aparición de nuevo déficit motor 7% en casos y 11% en controles.

9.3. Anexo 3. Descripción de los EO que solo evaluaron EA

Della Puppa et al. 2011 (CONVULSIONES)	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo
País	Italia
Periodo de estudio	abril 2007 – septiembre 2010
Objetivo	Evaluar tasa, tipo y momento de aparición de convulsiones en el postoperatorio en pacientes con glioma de alto grado tratados con obleas de carmustina.
Participantes	N= 55 Edad (media): 52±12 Hombres: 69%
Criterios inclusión	Pacientes tratados con obleas de carmustina por glioma de alto grado primario y recurrente.
Tratamiento	Carmustina implantes y tratamiento estándar con RTP y TMZ. Los casos de recurrencia fueron tratados a las seis semanas con quimioterápico alquilante.
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Incidencia, tipo y momento de aparición de convulsiones.
Datos	Incidencia de convulsiones en el postoperatorio del 9% (n=5) Tipo: 80% crisis convulsivas parciales. Momento de aparición: 80% en los 7 primeros días, todos en los 30 días posteriores a la operación.

Price et al. 2013 (COMPLICACIONES)	
Diseño	Estudio de cohorte prospectiva multicéntrico
País	Reino Unido
Periodo de estudio	Febrero 2008 – octubre 2010
Objetivo	Evaluar grado de implementación de la guía NICE para el uso de implantes de carmustina en el glioma de alto grado. Evaluar morbilidad asociada a este tratamiento.
Participantes	N=296 Edad (media) 61 años (RIC: 53-66) Hombres 67%
Criterios inclusión	Glioma primario de alto grado, > 18 años, resección ≥ 90%
Tratamiento	Diverso: multimodal, estándar con TMZ sola y otros.
Seguimiento	6 semanas
Medidas de resultado	Complicaciones postoperatorias a las 48 horas y a las 6 semanas de la intervención. Frecuencia de aplicación de las recomendaciones y causas por las que no se hizo.
Datos	48 horas: complicaciones 10%. No mayor incidencia en pacientes con carmustina P=0.84 No diferencias de estancia ni reingreso en pacientes con carmustina. 6 semanas: Complicaciones 9%, no aumento del riesgo en pacientes con carmustina P= 0.47 No diferencias significativas entre pacientes con tratamiento multimodal vs. TMZ sola P= 0.16

9.4. Anexo 4. Descripción de los ECA para GBM recurrente

Brem et al. 1995	
Diseño	ECA Multicéntrico
País	EE.UU. y Canadá
Periodo de estudio	marzo 1989 – enero 1992
Participantes	N=222
Criterios inclusión	Diagnóstico de glioma maligno recurrente unilateral, Karnofsky \geq 60, tratamiento radioterápico completo en el inicio de la enfermedad, no tratamiento con nitrosureas ni otro quimioterápico sistémico 4 semanas antes de la inclusión en el estudio.
Intervención	Grupo intervención: 110 pacientes recibieron carmustina, hasta 8 obleas. Grupo control: 112 placebo.
Seguimiento	Seguimiento hasta 200 semanas.
Medidas de resultado	Primarias: supervivencia a partir de la cirugía. Secundarias: complicaciones, toxicidad, calidad de vida.
Datos	Mediana de supervivencia (semanas) con carmustina vs. placebo: 31/23. Mortalidad a los 6 meses grupo intervención vs. placebo: 40% / 53% $p=0.061$. En subgrupo GBM: 44% / 64% $p=0.020$. Efecto global de la carmustina: HR: 0.83, (95%IC, 0.63-1.1) $p=0.19$. Analizado por factores pronósticos: HR: 0.67 (95% IC, 0.51-0.90) $p=0.006$. Efecto subgrupo GBM: HR: 0.81, $p=0.22$. EA: no diferencias entre grupos.

Kunwar et al. 2010	
Diseño	ECA Multicéntrico
País	Alemania, Canadá, EE.UU, Israel
Periodo de estudio	Marzo 2004 – diciembre 2005
Objetivo	Determinar la eficacia de la administración continua de CB a nivel intersticial en el lecho quirúrgico comparada con los implantes de carmustina.
Participantes	296 aleatorizados n=276 fueron intervenidos e incluidos
Criterios inclusión	Pacientes con la primera recidiva de GBM que no hubieran recibido braquiterapia, radiocirugía ni otro agente intracraneal.
Intervención	Intervención I: n=183 CB Intervención II: n=93 Implantes de carmustina
Seguimiento	Se analizó seguridad y eficacia cuando 215 sujetos habían fallecido
Medidas de resultado	Primarias: Supervivencia global y supervivencia en los pacientes que fueron tratados con dosis eficaz de CB Secundarias: efectos adversos, toxicidad y calidad de vida.
Datos	Mediana de supervivencia en análisis por intención de tratar (meses) en grupo CB vs. grupo carmustina: 9.1 / 8.8. HR 0.89 (95%IC, 0.67-1.18) $p=0.476$ Mediana de supervivencia en grupo que recibió \geq 90% de CB (meses) vs. grupo carmustina: 11.3 / 10. HR 0.81 (95%IC, 0.67-1.18) $p=0.310$ EA severos: 84% grupo CB / 71% grupo carmustina EA con muerte: 19% grupo CB / 14% grupo carmustina Todos sin diferencias significativas entre grupos, $p<0.05$, excepto embolismo pulmonar: 8% grupo CB/ 1% grupo carmustina, $p=0.014$ No reportan datos de calidad de vida

9.5. Anexo 5. Descripción de los EO para GBM recurrente

Ko et al. 2012	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo
País	EE.UU
Periodo de estudio	1999-2003
Objetivo	Evaluar la supervivencia en pacientes con GBM recurrente tratados con braquiterapia con I-125 junto con obleas de carmustina, y en pacientes tratados con carmustina sola.
Participantes	N=24
Criterios inclusión	Pacientes re-intervenidos por recidiva de un GBM al os que se les hubiera tratado con carmustina y semillas de I-125
Tratamiento	Pacientes con los dos tratamientos n=17 Pacientes con carmustina sola n=7
Seguimiento	–
Medidas de resultado	Supervivencia global desde el diagnóstico inicial de GBM Tiempo de progresión(intervalo desde el diagnóstico hasta la recidiva) Supervivencia y tiempo de progresión desde de la reintervención.
Datos	No diferencias significativas en supervivencia y progresión desde el diagnóstico inicial entre los grupos Desde la reoperación : mediana de supervivencia 48 semanas. Mediana de supervivencia (semanas): 50 en grupo con los 2 tratamientos / 30 grupo carmustina sola. P=0.09. Mediana de tiempo de progresión de la enfermedad 15 semanas, sin diferencias entre grupos. Asociación significativa entre resección total y mayor tiempo en la progresión tras la reintervención: HR 5.4 (95%IC, 1.13-26) p=0.03

Menei et al. 2013	
Diseño	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico
País	Francia
Periodo de estudio	Enero 2005 – marzo 2006
Objetivo	Comparar resultados de su práctica clínica en el tratamiento del glioma alto grado con los de ECA previos. Evaluar supervivencia en estos pacientes con tratamiento multimodal de RTP y TMZ concomitante-adyuvante e implantes de carmustina.
Participantes	N=80 Edad (mediana): 52.5 años Hombres 63.8 GBM 75%
Criterios inclusión	Glioma de alto grado recurrente
Tratamiento	Diverso: multimodal, TMZ sola y otros. No grupos por tratamiento.
Seguimiento	-
Medidas de resultado	Supervivencia comparada por grado de resección y otros factores. (No subgrupo de carmustina ni GBM) EA
Datos	Mediana de supervivencia 7 meses (53 muertes) Supervivencia mayor en pacientes con resección total o >90%: reducción del riesgo 62% (95%IC, 27-80%) P=0.002 EA: 43,8%, el más frecuente fue empeoramiento o nuevo déficit focal 18.8%. No asociados a otros factores ni al tratamiento.