



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA N°
042-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL
GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECURRENTE, IRRESECABLE Y TERAPIA
PREVIA CON TEMOZOLAMIDA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Julio, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
5. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD
6. Vanessa Bermúdez Alfaro, Médica Oncóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-Essalud. Eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente, irreseccable y terapia previa con temozolamida. N°042-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| BVZ | bevacizumab |
| EANO | European Association Neuro-Oncology |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| FDA | Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ETS | Evaluación de tecnología Sanitaria |
| GBM | Glioblastoma multiforme |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PCV | procarbazona, lomustina, y vincristina |
| RANO | Response Assessment in Neuro-Oncology |
| RMN | Resonancia magnética Nuclear |
| RS | Revisión sistemática |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |
| TMZ | temozolamida |
| VEGF | Vascular endotelial growth factor |

CONTENIDO

| | | |
|-------|---|----|
| I. | RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. | INTRODUCCIÓN | 7 |
| A. | ANTECEDENTES | 7 |
| B. | ASPECTOS GENERALES..... | 8 |
| C. | TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB..... | 9 |
| III. | METODOLOGÍA | 10 |
| A. | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 10 |
| B. | TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:..... | 10 |
| C. | CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD..... | 10 |
| IV. | RESULTADOS..... | 11 |
| A. | SINOPSIS DE LA EVIDENCIA..... | 12 |
| B. | DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA | 13 |
| i. | GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA | 13 |
| ii. | ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS..... | 17 |
| V. | DISCUSIÓN | 24 |
| VI. | CONCLUSIONES..... | 29 |
| VII. | RECOMENDACIONES | 31 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA | 32 |
| | ANEXO N° 1: Condiciones de uso | 35 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los gliomas son el tipo más común de tumores cerebrales malignos. Ellos se desarrollan a partir de las células gliales que dan apoyo a las células nerviosas y son clasificados de acuerdo a su potencial de proliferación ascendente, desde el grado 1 al grado 4. Los gliomas de grado 3 y 4 son conjuntamente referidos como glioblastomas, y son considerados como gliomas de alto grado. El glioma de grado 4 es llamado glioblastoma multiforme (GBM).
- Hasta el momento, no se ha identificado evidencia directa para responder si el uso de bevacizumab (BVZ) es más efectivo y seguro que el irinotecan en el tratamiento de los pacientes con GBM recurrente, irresecable, con tratamiento previo con temozolamida (TMZ) Estos medicamentos no se han comparado directamente y solo se han identificado escasos estudios de fase II que examinaron la potencial actividad de BVZ solo y en combinación con irinotecan.
- La FDA aprobó el uso de BVZ en GBM recurrente en el 2009 en base a un estudio de fase II, mientras que la EMA no lo aprobó por considerar que aun existían dudas sobre su actividad. Es de notar que desde el 2009 de su aprobación no se ha progresado en la investigación de BVZ en un ensayo de fase III. Esta aprobación acelerada es probable que promueva su uso clínico solo en base a un registro, en vez de ensayos de fase III concluyentes que muestren un beneficio claro.
- Existe controversia sobre si la respuesta objetiva radiológica sea un desenlace apropiado para medir la eficacia de los agentes antiangiogénicos como el BVZ, considerando que ellos modificaran la permeabilidad vascular y los criterios utilizados ampliamente por los estudios consideran la captación de contraste, sin que necesariamente esto signifique una reducción del tamaño del tumor.
- No existe un consenso general de los cuidados estándares en el glioblastoma recurrente, pero existe un grupo de opciones de tratamiento basada en nivel de evidencia de baja calidad metodológica u opiniones de expertos. Aunque, idealmente se están reclutando pacientes en ensayos clínicos, los numerosos estudios no controlados de BVZ en marcha, son muy poco probables de poder responder algunas de las preguntas respecto a su eficacia.
- Las guías de práctica clínica consultadas y referenciadas recomiendan con el mismo bajo nivel de certeza que los pacientes con GBM recurrente hagan uso de una de tres estrategias, las que incluyen la administración de un medicamento dentro de un ensayo de investigación, el uso de quimioterapia en base al agente de lomustina u otros nitrosoureas, y el reuso de TMZ. Sin embargo, la población de interés de esta



evaluación progresaron mientras recibían tratamiento a título adyuvante con TMZ, lo que se asocia con una pobre respuesta, y el agente de lomustina no se encuentra disponible en el mercado nacional, limitando las opciones para estos pacientes. Por ello, debido a la progresión durante el uso de TMZ y la no disponibilidad de nitrosoúreas ampliamente usadas en otros contextos y siguiendo la recomendación de expertos, este tipo de pacientes podría beneficiarse de la inclusión en un ensayo clínico o del uso de BVZ, aunque con un alto nivel de incertidumbre.

- Sin embargo, aunque los expertos clínicos de la institución opinaron que este tipo de pacientes podría beneficiarse de la inclusión en un ensayo clínico o del uso de BVZ, en el Perú no existen estudios que estén reclutando pacientes con las características especificadas en la pregunta PICO.
- Por lo tanto, los expertos clínicos de la institución consideran que estos pacientes ya han agotado todas las opciones terapéuticas disponibles y no existe en el mundo un consenso sobre el tratamiento que deben tener. Pero que debido al alto riesgo de muerte sin tratamiento, recomiendan que se les ofrezca una opción de quimioterapia con BVZ.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de BVZ en el tratamiento de pacientes con GBM recurrente e irreseccable que progresó con TMZ, según lo establecido en el anexo 1. El presente dictamen preliminar tiene una vigencia de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, se establece que el efecto del uso de este régimen se evaluará con datos de los pacientes que hayan completado los seis ciclos de tratamiento, para determinar su impacto en desenlaces clínicos y en la calidad de vida. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.



II. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de bevacizumab (BVZ) e irinotecan en pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma multiforme recurrente, irresecable que progresaron a temozolamida dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte de la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, médica oncóloga del servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara fue la siguiente:



| | |
|---|--|
| P | Pacientes con glioblastoma multiforme operado que recibió quimioterapia más radioterapia y luego quimioterapia por 16 ciclos, presentando recurrencia de enfermedad. Fue operado y se indica tratamiento con QT, al momento con ECOG 1 |
| I | Bevacizumab 10 mg/kg/ endovenoso cada 2 semanas + irinotecan 340 mg/m ² ó 125 mg/m ² |
| C | irinotecan |
| O | Sobrevida libre de enfermedad Calidad de vida |



Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. La pregunta PICO fue revisada por los médicos especialistas de la institución en dos reuniones. Una primera reunión se realizó con la Dra. Patricia Pimentel y Dr. Manuel Leiva, médicos oncólogos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. La segunda reunión se realizó con el Dr. Julio Guevara Guevara, Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara, y la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, médica oncóloga del servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara. Luego de la discusión entre el equipo evaluador del IETSI y los médicos especialistas, se determinó que el objetivo final era

evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en el escenario específico descrito en la versión final de la pregunta PICO, con la que se ha realizado la presente evaluación:

| | |
|---|--|
| P | Paciente adulto con diagnóstico de glioblastoma multiforme con recurrencia o progresión irreseccable y con tratamiento previo con temozolamida |
| I | Bevacizumab |
| C | Irinotecan |
| O | Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de enfermedad Eventos adversos |



B. ASPECTOS GENERALES

Los gliomas son el tipo más común de tumores cerebrales malignos. Ellos se desarrollan a partir de las células gliales que dan apoyo a las células nerviosas del cerebro y medula espinal. Existen cuatro tipos principales de gliomas: astrocitoma, ependimoma, oligodendroglioma, y tumores mixtos. Los gliomas son clasificados de acuerdo a su potencial de proliferación ascendente, desde el grado 1 al grado 4. Los gliomas de grado 3 y 4 son conjuntamente referidos con glioblastomas, y son considerados como gliomas de alto grado. El glioma de grado 4 es llamado glioblastoma multiforme (GBM) (1).

Los síntomas del glioma de alto grado dependen del tamaño, la localización, y el grado de infiltración del tumor. Ellos incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos, convulsiones, alteración de la visión, problemas del lenguaje y cambios en las habilidades cognitivas o funcionales. La habilidad funcional de los pacientes puede ser categorizada usando escalas de "performance status", como el estado de desempeño de la OMS, conocido como ECOG.

La incidencia de los gliomas de alto grado se incrementa con la edad; las personas diagnosticadas con GBM son, en promedio, mayores que las personas con gliomas de grado 3. Aproximadamente el 30% de los adultos con tumores de alto grado sobreviven un año, y el 10% sobrevive 5 años desde el diagnóstico inicial (2).

El tratamiento usualmente consiste con la resección quirúrgica (cuando es posible), seguido de radioterapia (3). La resección quirúrgica completa de estos tumores es posible

raras veces; la opinión de expertos sugiere que una gran proporción de casos recaerá después de la primera y segunda línea de tratamiento. Los cuidados paliativos tienen como fin mejorar la función y calidad de vida de aquellos con recurrencia del tumor.

A pesar de los avances en el tratamiento del GBM de reciente diagnóstico, particularmente la combinación de radio quimioterapia como tratamiento de primera línea, el tratamiento de los casos de recurrencia aun esta en desarrollo. La realización de ensayos clínicos que evalúen las moléculas potencialmente terapéuticas es ahora extremadamente importante. Consecuentemente, teniendo en consideración el pobre pronóstico del GBM recurrente, es imperativo emplear criterios de respuesta apropiados para efectivamente evaluar a las drogas y optimizar el manejo de los pacientes.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB



Bevacizumab (Avastin, Roche) es un anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que inhibe la inducción de la angiogénesis mediada por el VEGF. En consecuencia, se reduce la vascularización de los tumores, y también del crecimiento del mismo.



En el año 2009 la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de BVZ para el tratamiento del GBM recurrente. Esta decisión se basó en los resultados de dos ensayo de fase II sin grupo de comparación sin BVZ en pacientes con progresión del tumor por GBM recurrente (4).



Teniendo en cuenta el precio de cada ampolla de 400 mg es de S/. 5,087.4 la dosis recomendada de 10 mg/kg administrada cada 2 semanas en un paciente con un peso de 60 y 70 kilos, se requieren entre 1,200 y 1,400 mg de BVZ para un ciclo de 28 días, lo que significa el uso de 3 y 3.5 ampollas de 400mg. Por lo que para cumplir con la administración de seis ciclos, se requieren entre 9 y 21 ampollas, ascendiendo el costo a S/. 91,573.2 y 106,835.4 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de BVZ en comparación con irinotecan, en el tratamiento del GBM con recurrencia o progresión, irresecable durante el tratamiento coadyuvante con TMZ, en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales oncológicas y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA:

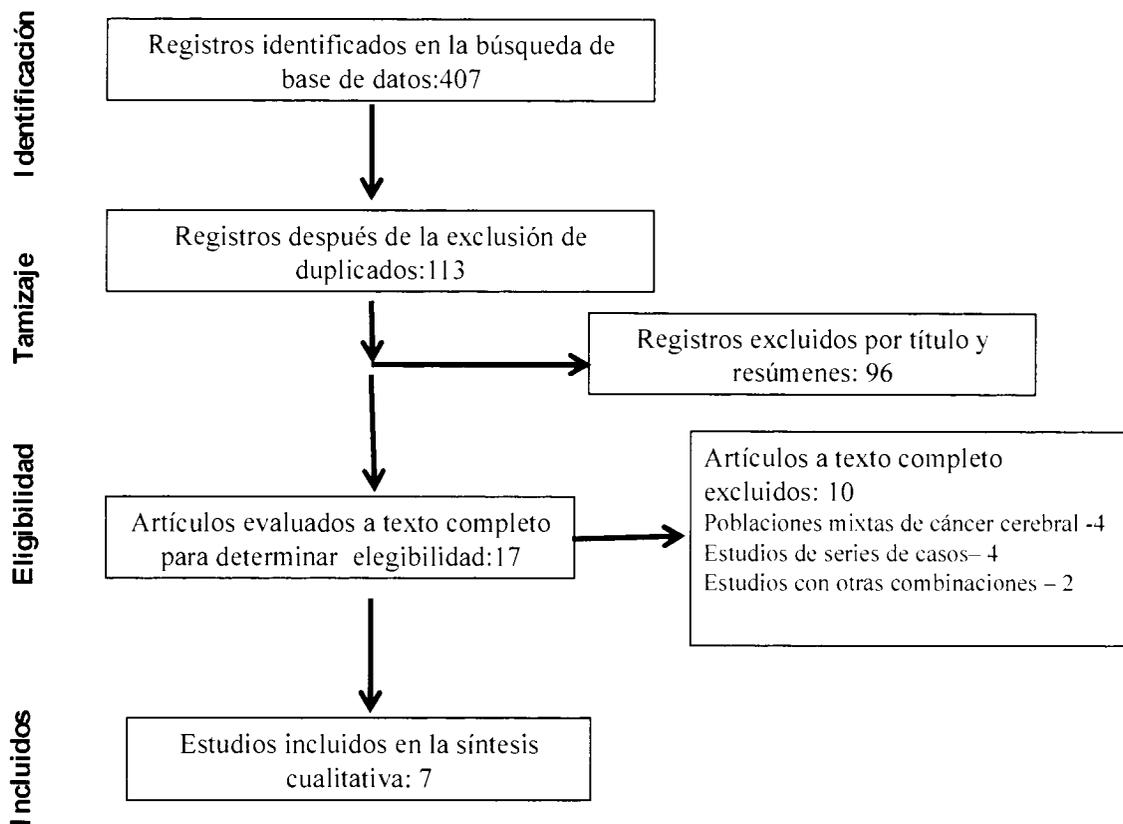
Se utilizaron los siguientes términos para la búsqueda de artículos científicos en las bases internacionales: "GBM", "glioblastoma multiforme", "high grade glioma", "second line therapy", "third line", "salvage treatment", "irinotecan", "bevacizumab", "avastin", "CPT 11".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para la selección de la literatura se consideraron los estudios que hayan evaluado los efectos de BVZ en el tratamiento de adultos con diagnóstico histopatológico de GBM con recurrencia o progresión irresecable y con tratamiento previo con temozolamida, comparado con el tratamiento con irinotecan. La selección de la evidencia se realizara en función de la jerarquía del diseño del estudio. Así, los estudios se seleccionaran en este orden progresivo: guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados controlados y ensayos clínicos.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA PARA ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de BVZ en comparación con irinotecan, en el tratamiento del GBM con recurrencia o progresión, irreseccable durante el tratamiento adyuvante con TMZ según la pregunta PICO. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías Clínicas: Se identificaron cuatro GPC sobre el manejo del glioblastoma recurrente.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: no se identificaron documentos de ETS para el uso de bevacizumab en el GBM recurrente. Se identificó una evaluación planeada por NICE, la cual fue retirada después de conocer la decisión de la EMA de no aprobar el uso de BVZ para la indicación de GBM recurrente.

Revisiones sistemáticas: no se identificó alguna revisión sistemática que haya evaluado el uso de BVZ en comparación con el de irinotecan en pacientes con GBM recurrente.

Ensayos clínicos: no se identificó algún ensayo que haya comparado el uso de BVZ con el tratamiento con irinotecan. En su lugar, se identificaron y se han incluido en esta evaluación tres ensayos. Uno de fase II no comparativo que usó BVZ, y otros dos estudios de fase II aleatorizados que compararon los efectos de BVZ con el régimen de BVZ + irinotecan. Este tipo de evidencia es considerada como indirecta por no responder directamente a la pregunta PICO de esta evaluación.

Ensayos Clínicos registrados: no se identificaron ensayos en progreso o aun sin publicar que puedan agregar información a la pregunta PICO de esta evaluación.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En el año 2011 el comité canadiense de recomendaciones para el glioblastoma (5), desarrolló recomendaciones para el manejo del glioblastoma recurrente o progresivo. En general, esta guía indica que el manejo del glioblastoma recurrente debe ser individualizado e incluir un equipo multidisciplinario.

Esta guía recomienda ofrecer a todos los pacientes elegibles la inclusión en ensayos clínicos disponibles de terapias sistémicas. En ausencia de un ensayo, la terapia sistémica, incluyendo el reto con temozolomida, o la terapia anti-angiogénica deben ser consideradas. Para esta última opción, la guía señalaba que la terapia combinada es aun experimental y la secuencia aún no ha sido establecida. El grado de estas recomendaciones es B, el cual significa que los desarrolladores de la guía consideraron la evidencia generalmente consistente, aunque proveniente de estudios de cualquier diseño.

La recomendación del reto con TMZ en casos de recurrencia se apoya en los resultados del ensayo TRIAL que examinó la respuesta a la terapia combinada con TMZ a bajas dosis en pacientes previamente tratados con dosis estándares de TMZ. Las mejores respuestas se observaron en aquellos pacientes que progresaron tempranamente (i.e., antes de completar los seis ciclos de terapia adyuvante -cada ciclo de 28 días- SLP 6 meses de 27.3%) y en los respondedores que progresaron después de más de 2 meses de haber completado la terapia adyuvante (SLP a los 6 meses del 35.7%). En cambio, los pacientes que progresaron mientras recibían la terapia adyuvante extendida con TMZ tuvieron una pobre respuesta (SLP a los 6 meses del 7.4%) por lo que serían candidatos a recibir una quimioterapia de rescate alternativa (6). En base a estos resultados, la indicación de reutilizar TMZ debe estar valorada en función al tiempo de la recurrencia, ya que los pacientes recurrentes no pueden ser considerados como un grupo homogéneo.

La recomendación del uso de terapias antiangiogénicas como el BVZ referencia al ensayo de fase II realizado por Friedman et al 2009. Brevemente, este estudio comparó BVZ 10 mg/kg solo o en combinación con irinotecan 340 mg/m² ó 125 mg/m² cada 2 semanas en 167 pacientes con glioblastoma, observándose una tasa de SLP a los 6 meses del 42.6% con la monoterapia y del 50.3% con la terapia combinada (7). Este estudio será descrito en mayor detalle en la sección de ensayos clínicos. La mediana de la duración de la respuesta fue de 4.3–5.6 meses. Otro desenlace evaluado fue la frecuencia del uso de esteroides, el cual se estabilizó o disminuyó con BVZ. Respecto a los efectos adversos observados, BVZ fue generalmente bien tolerado, aunque fueron comunes efectos adversos de grado ≥ 3 (46.4% en los pacientes del brazo con monoterapia); los eventos adversos incluyeron hipertensión, convulsiones y eventos tromboembólicos.

Se menciona que también han estudiado regímenes de BVZ con dosis alternativas (10 mg/kg cada 2 semanas, o 15 mg/kg cada 3 semanas mas irinotecan) con tasas de SLP a los 6 meses del 29% al 64%, aunque de diferentes diseños metodológicos (Kriesl 2009 (8), Vredenburgh 2007 (9), Zuniga 2009 (10)). Adicionalmente al uso como monoterapia, BVZ ha sido combinado con otras drogas en los casos de recurrencia. Recientemente, la combinación de BVZ y etopósido oral no fue más efectivo o más toxico que la monoterapia con BVZ (Reardon 2009 (11)).

Esta guía recomienda que el manejo del GBM recurrente deba ser multidisciplinario e individualizado. Recomienda como primera opción, la inclusión del paciente en un ensayo clínico. De no ser posible, recomienda el reuso de TMZ, y el uso de antiangiogénicos. El nivel de recomendación es de nivel B, el cual se refiere a evidencia generalmente consistente de estudios de cualquier diseño. Para estas recomendaciones se han agregado los pocos estudios existentes en el momento de la realización de la guía, además de mencionar que para ese momento la terapia combinada era aún experimental.

En el año 2014 la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO (European Society for Medical Oncology) (12) publicó un documento de guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del glioma de alto grado.

Esta guía señala que para los pacientes que progresan después de haber recibido quimioterapia previamente, no existe un régimen de quimioterapia establecido y los pacientes son mejor tratados dentro de protocolos clínicos de investigación.

La quimioterapia con PCV (procarbazona, lomustina y vincristina) o la monoterapia con nitrosoureas pueden lograr similares tasas de control del tumor comparadas con TMZ (Brada 2010 (13), Wick 2010 (14) y Batchelor 2013 (15)). Se ha observado altas tasas de respuesta y eliminación del uso de esteroides con la administración de BVZ (\pm irinotecan); sin embargo, el efecto es frecuentemente de corto plazo y se puede deber exclusivamente a cambios en la permeabilidad vascular; el efecto en la expectativa de vida permanece desconocido. Esta recomendación es de grado III C, significando que la información proviene de estudios de cohortes prospectivos, y la evidencia es insuficiente para determinar que la eficacia o el beneficio sobrepasa los riesgos o desventajas, como los eventos adversos, o costos; por lo tanto, la recomendación opcional (7,8).

La guía de los servicios de salud de Alberta, Canadá, publico en julio del 2014 una guía para el manejo de los gliomas de alto grado recurrentes (16). En esta guía se responden a cuatro preguntas incluyendo la siguiente de interés para la pregunta PICO de esta evaluación: *¿Cuál es el rol apropiado de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes adultos con gliomas recurrentes de alto grado?*



Esta guía recomienda en el caso de que el tumor sea irresecable considerar la quimioterapia sistémica usando una o más las siguientes opciones de tratamiento, siempre a consideración del oncólogo tratante: bevacizumab, etopósido, lomustina, tamoxifeno, temozolamida u otro agente según lo considere el clínico especialista.

Debido a la falta de ensayos aleatorizados en esta población de pacientes, no se han definido terapias estándares aun, y actualmente existe un debate acerca de los potenciales beneficios del tratamiento después de la recurrencia del tumor. El manejo de los gliomas de alto grado, como el GBM IV, es complejo y depende de la extensión de la enfermedad y la condición del paciente. El manejo de los pacientes debe ser individualizado e incluye un equipo multidisciplinario de neurocirujanos, neuropatólogos, radiólogos oncólogos, neurooncólogos y otros profesionales. Los siguientes factores deben ser considerados en el momento de determinar el tratamiento del paciente: la edad, el estatus de funcionalidad (ECOG score), extensión de la resección inicial, la respuesta a la terapia inicial, el tiempo desde el diagnóstico, y si la recurrencia es local o difusa. Adicionalmente, es importante definir los objetivos del tratamiento y sus efectos en el pronóstico y calidad de vida del paciente. Desafortunadamente, los pacientes con tumores cerebrales recurrentes son raramente curados y deben ser alentados a ser reclutados en ensayos clínicos disponibles.

La quimioterapia es la opción de tratamiento más común en pacientes con gliomas recurrentes de alto grado, especialmente si el tumor es irresecable. A pesar del amplio uso de la quimioterapia en esta población de pacientes, no se han establecido aún las combinaciones de drogas ni las secuencias, especialmente para los pacientes que recibieron previamente quimioterapia.

La temozolomida (TMZ) es el agente más estudiado en recurrencia del GBM (Chen 2013 (17)). Estos autores realizaron un metaanálisis para estimar la eficacia de TMZ en el tratamiento del GBM recurrente. La tasa de la SLP a los 6 meses fue del 27.8% (IC 95% 22.7-33.5%). La SG a los 6 meses y 12 meses fueron 65% (IC 95% 57.4-71.9%) y 34.4% (IC 95% 26.9-47.1%), respectivamente. Una reciente revisión sistemática de ECAs que investigó la eficacia de TMZ en gliomas recurrentes de alto grado encontró que TMZ no incrementa la SG comparada con quimioterapia en base a nitrosoúreas (HR 0.9, 95% IC, 0.76-1.06, p=0.2) pero sí incrementó la SLP en un análisis por subgrupo de pacientes con GBM IV (HR 0.68, IC 95 %, 0.51-0.90, p=0.008) (Hart 2013 (18)).

Antes de la aparición de TMZ, los regímenes a base de nitrosoúrea (e.g., carmustine, lomustina, y el régimen PCV [procarbazine, lomustina, y vincristina]) eran comúnmente usados para tratar a los gliomas de alto grado (5). A pesar de que esta guía incluye a bevacizumab como una opción más de las que pueden elegir los clínicos especialistas para el tratamiento, actualmente bevacizumab no es financiado por el programa de

beneficio de medicamentos de cáncer de los servicios de Salud de Alberta para el tratamiento de los pacientes con cáncer neurooncológico.

Al igual que las otras guías descritas, y debido a que no existe un régimen de quimioterapia establecido para los pacientes con gliomas de alto grado, se recomienda que los pacientes son mejor tratados dentro de protocolos de ensayos clínicos.

La **Asociación Europea de neuro-oncología EANO** (European Association Neuro-Oncology) (19) publicó en el 2014 unas guías para el diagnóstico y tratamiento de los gliomas anaplásicos y glioblastoma.

En esta guía se señala que los cuidados estándares para los pacientes con glioblastoma recurrente no están bien definidos y la decisión clínica se basa en las siguientes alternativas: regímenes a base de nitrosourea¹, retratamiento con temozolamida, y bevacizumab, son las opciones de farmacoterapia y cuando sea posible, se debe considerar el reclutamiento del paciente en ensayos clínicos. Esta recomendación en conjunto está clasificada como II B, que significa que las estrategias se han establecido como probablemente útiles y se requiere de al menos de un estudio convincente de clase II (i.e prospectivo o de cohorte pareado en una población representativa y con evaluación enmascarada de los desenlaces).

Solo entre el 20–30% de los pacientes con glioblastoma recurrente son candidatos para una segunda cirugía, la cual debe ser típicamente considerada cuando los pacientes tienen lesiones grandes y bien circunscritas que causan déficits neurológicos y cuando el intervalo entre las cirugías es más de 6 meses. El rol de la irradiación es incierto.

Las tres estrategias del tratamiento médico para el glioblastoma recurrente después de temozolomida con radioterapia concurrente seguido de temozolomida frecuentemente usadas en Europa incluyen los regímenes basados en nitrosoureas, regímenes con dosis alternativas de temozolomida, o bevacizumab. La actividad de lomustina ha sido confirmada en ensayos de fase III comparado con los grupos estándar de C-β enzastaurin (20) o el inhibidor del receptor de VEGF, cediranib (21) con una SLP a los 6 meses del 20%.

Estas tres opciones de tratamiento coinciden con las guías anteriormente descritas, resaltando la falta de estándares de tratamiento en casos de GBM recurrente y el nivel bajo de evidencia que requieren aun de estudios convincentes y bien diseñados.

¹ Incluye carmustina, lomustine, semostine, etilnitrosurea y estreptozocin

II. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Los efectos del uso de BVZ en pacientes con GBM recurrente ha sido evaluado únicamente en ensayos pequeños de fase II, desconociéndose la razón por la que no se ha progresado en el estudio de este medicamento, y no se han realizado a la fecha ensayos clínicos de fase III que son necesarios para establecer con un nivel aceptable de certidumbre la eficacia y seguridad de este medicamento en el tratamiento de la condición clínica específica de interés en el presente dictamen.

A continuación se detallan los estudios de fase II identificados:

Vredenburgh et al., 2007 (9) publicaron el primer ensayo de fase II no controlado en el que se usó BVZ en combinación con irinotecan en pacientes con GBM recurrente, con el objetivo de reportar los primeros resultados de la respuesta objetiva y la SLP a los 6 meses que justifiquen continuar la investigación de este régimen. Se utilizaron los datos del estudio de Yung et al (22) como la base histórica para el diseño de este estudio. El estudio de Yung et al., reportó que el tratamiento de los pacientes con GBM en la primera recaída con temozolomida producía una SLP a los 6 meses del 21% (IC 95% 13%-29%). Por lo tanto, si la SLP a los 6 meses con bevacizumab + irinotecan era al menos del 20%, entonces habría interés en continuar la investigación de este régimen. En cambio, si la SLP a los 6 meses era menor del 5%, no habría interés en mayor investigación.

Los pacientes incluidos tenían el diagnóstico histológico de GBM para el cual habían recibido TMZ y radiación previamente. Fueron dos cohortes de tratamiento, los primeros 23 pacientes recibieron cada 2 semanas BVZ (10 mg/kg) + irinotecan (340 mg/m² en pacientes que recibían drogas antiepilépticas y 125 mg/m² para pacientes que no reciben drogas antiepilépticas). Después de analizar esta primera cohorte se determinó que el régimen era seguro y activo, un segundo grupo de 12 pacientes fueron tratados y se cambió el régimen de irinotecan a cuatro dosis en 6 semanas en anticipación de un ensayo de fase III. La segunda cohorte recibió BVZ a 15 mg/kg endovenoso cada 21 días, el irinotecan fue administrado en los días 1, 8, 22 y 29 de un ciclo de 42 días. La respuesta al tratamiento fue determinada por dos investigadores de manera independiente utilizando los criterios de Macdonald en las imágenes de la RMN.

La SLP a los 6 meses fue del 46% (IC 95%, 32% a 66%). La SG a los 6 meses fue del 77% (IC 95%, 64% a 92%). La mediana de seguimiento fue de 68 semanas (15.5 meses). La mediana de la SG fue de 42 semanas (IC 95%, 35 a 60 semanas). Veinticuatro pacientes (68%) descontinuaron el régimen, ya sea por progresión de la enfermedad (13 pacientes, 37%) o por toxicidad (11 pacientes, 31%). Las razones para que descontinuaran el tratamiento por toxicidad fueron en orden de frecuencia las siguientes:

cuatro por complicaciones tromboembólicas, cuatro casos de fatiga de grado 2, dos casos de proteinuria de grado 2; y un caso cada uno de sepsis, hemorragia del SNC y úlceras de miembros inferiores.

Este es el primer reporte del primer ensayo de fase II del uso de BVZ en combinación con irinotecan para el tratamiento del GBM recurrente. Este estudio reporto una SLP a los 6 meses mayor que la considerada como el control histórico del estudio de Yung et al (46%) así como una alta tasa de respuesta radiológica objetiva. Debido a la similar eficacia y toxicidad observadas en las cohortes 1 y 2, se eligió el régimen de administración de la cohorte 1 de cada 2 semanas para ser utilizada en los estudios subsiguientes.

A pesar de todos los mecanismos biológicos propuestos de la actividad de este régimen, y frente a una toxicidad importante, era claro que se necesitaban mayores estudios para evaluar la eficacia y seguridad del uso de BVZ en combinación con irinotecan.

Friedman et al., 2009 (7) realizaron un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y no controlado con quimioterapia convencional o placebo, con el objetivo de examinar el efecto de bevacizumab solo y en combinación con irinotecan en pacientes con GBM con una primera recurrencia (81% de los casos) o segunda recurrencia (19% de los casos), después de haber fallado con TMZ.

Los criterios de elegibilidad incluyeron el diagnóstico histológico de GBM en la primera o segunda recurrencia confirmado con RMN, el tratamiento previo con TMZ y radioterapia estándar, una puntuación de Karnofsky ≥ 70 , una expectativa de vida mayor de 12 semanas, y funciones hematológicas, renales y hepáticas adecuadas. Los pacientes que requerían corticoesteroides debían recibir una dosis estable o en disminución por 5 o menos días antes de la RMN basal. Los criterios de exclusión fueron el tratamiento previo con proleprospan 20, con wafer de carmustina, irinotecan, o agentes anti-VEGF; evidencia por RMN de reciente hemorragia intracraneal, historia de coagulopatía o diátesis hemorrágica, tromboembolismo arterial menor de 6 meses e hipertensión no controlada.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir BVZ a la dosis de 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas (n=85 pacientes) o BVZ (10 mg/kg e.v) + irinotecan a la dosis de 340 mg/m² (si el paciente tomaba drogas antiepilépticas inductoras de enzimas EIAED, por sus siglas en inglés "enzyme-inducing antiepileptic drugs"), ó 125 mg/m² (si no tomaba EIAED) endovenoso por 90 minutos cada dos semanas (n=82 pacientes)

El desenlace primario reportado fue la SLP a los 6 meses, el cual fue definido como el porcentaje de pacientes que permanecieron vivos o libres de progresión a la semana 24 de seguimiento. Otro desenlace reportado fue la tasa de respuesta objetiva radiológica,

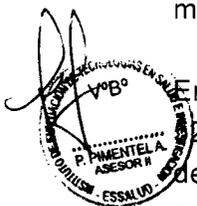
definida como la respuesta parcial o completa observada en dos exámenes consecutivos de RMN obtenidas con 4 o más semanas de diferencia entre ellas. La SG, la duración de la respuesta y la mediana de la SLP fueron considerados como desenlaces secundarios. La progresión y la respuesta objetiva la realizó un grupo de radiólogos independientes y cegados usando los criterios Macdonald. En base a datos históricos, se asumió que la SLP a los 6 meses con terapia de rescate de irinotecan era del 15%, y las tasas de respuesta objetiva del 5% con terapia de rescate y 10% con monoterapia con irinotecan.

Las tasas de SLP a los 6 meses fueron del 42.6% (IC 97.5%, 29.6%-55.5%) en el grupo de BVZ y de 50.3% (IC 97.5%, 36.8%-63.9%) en el grupo de BV + irinotecan. Veinticuatro pacientes (28.2%; IC 97.5%, 18.5%-40.3%) en el grupo de BVZ y 31 pacientes (37.8%; IC 97.5%, 26.5%-50.8%) en el grupo de BVZ + irinotecan, tuvieron una respuesta objetiva radiológica. Las tasas de respuesta objetivas después de una primera y segunda recurrencia fueron de 31.9% y 12.5%, respectivamente, para los pacientes en el grupo de BVZ; y 39.4% y 31.3%, respectivamente, para los pacientes del grupo de BVZ + irinotecan.

La mediana de la SLP fue de 4.2 meses (IC 95.0%, 2.9-5.8 meses) para el grupo de BVZ y de 5.6 meses (95.0% CI, 4.4-6.2 meses) para el grupo de BVZ + irinotecan. La mediana de la SLP para los pacientes con una primera y segunda recurrencia fue de 4.4 y 3.1 meses, respectivamente, en el grupo de BVZ y 5.5 y 5.6 meses, respectivamente, en el grupo de BVZ + irinotecan. La mediana de duración de la respuesta al tratamiento fue de 5.6 meses (IC 95.0%, 3.0-5.8 meses) en el grupo de BVZ y de 4.3 meses en el grupo de BVZ + irinotecan. La mediana de la SG desde la aleatorización fue de 9.2 meses (IC 95.0%, 8.2-10.7 meses) para el grupo de BVZ, y de 8.7 meses (IC 95.0%, 7.8-10.9 meses) para el grupo de BV + irinotecan.

En relación a la seguridad de los tratamientos, 39 pacientes (46.4%) en el grupo de BVZ y 22 pacientes (65.8%) en el grupo de BVZ + irinotecan, experimentaron eventos adversos de grado 3 o más de severidad, los más comunes fueron la hipertensión (8.3%) y la convulsión (6.0%) en el grupo de BVZ, y la convulsión (13.9%), la neutropenia (8.9%), y la fatiga (8.9%) en el grupo de BVZ + irinotecan. Los eventos adversos de cualquier grado de severidad fueron la fatiga (45.2%), cefalea (36.9%), y la hipertensión arterial (29.8%) en el grupo de BVZ; y fatiga (75.9%), diarrea (74.7%), y nauseas (67.1%) en el grupo de BV + irinotecan.

Los EA seleccionados como asociados con BVZ incluyeron el tromboembolismo arterial (grado ≥ 3 ; BVZ, 2.4%; BVZ+irinotecan, 2.5%), tromboembolismo venoso (BVZ, 3.6%; BVZ+irinotecan, 8.9%), y complicaciones de curación de heridas (grado ≥ 3 ; BVZ, 2.4%; BVZ+irinotecan, 1.3%). Se observaron dos casos de eventos de dehiscencia de herida de grado ≥ 3 relacionados con los sitios de la craneotomía. Dos pacientes (2.5%)



experimentaron perforación gastrointestinal y un paciente (1.3%) sufrió de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en el grupo de BVZ + irinotecan. Dos pacientes (2.4%) que recibieron BVZ solo experimentaron hemorragia intracraneal de grado 1, y tres (3.8%) pacientes que recibieron BVZ + irinotecan experimentaron hemorragia de grados de severidad de 1, 2, y 4, respectivamente. Cuatro pacientes en el grupo de BVZ descontinuaron el tratamiento debido a EA (4.8%), y 14 pacientes (17.7%) descontinuaron el tratamiento en el grupo de BVZ + irinotecan. Ocurrieron dos muertes (2.4%) asociadas con EA en el grupo de BVZ (como resultado de infección asociada a neutropenia y embolismo pulmonar), y una muerte (1.3%) asociada con EA (como resultado de convulsión) en el grupo de BVZ + irinotecan. El uso del régimen de monoterapia con BVZ y el combinado con BVZ + irinotecan presentan una toxicidad importante. Ambos regímenes están asociados con altas frecuencia de eventos adversos de gravedad importantes (3 y 4), con mayor predominancia en el grupo de BVZ con irinotecan (66%) respecto al grupo de BVZ solo (46.4%). La hipertensión y los eventos tromboembólicos fueron más comunes con el tratamiento con BVZ, y la afectación hematológica y fatiga, con el uso de irinotecan. Se observó además que la discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue mayor en el grupo de BVZ + irinotecan.

El estudio de Friedman es el segundo ensayo de fase II que evaluó el uso de BVZ, como monoterapia o en combinación con irinotecan en pacientes con GBM recurrente, observándose, que tanto el régimen de BVZ + irinotecan como el de BVZ solo, son activos sin diferencias significativas en la respuesta objetiva, la SLP a los 6 meses, y la SG. A pesar de tratarse de un estudio de pequeño tamaño y de fase II, en el que el objetivo es obtener resultados preliminares acerca de la eficacia y seguridad de una droga que justifiquen la progresión a un estudio de fase III; en este estudio se observó que la combinación de BVZ con irinotecan, respecto a BVZ, se asoció a mayor toxicidad que obligaron la discontinuación del tratamiento.

Kreisl et al 2009., (8) realizaron un ensayo fase II no controlado que examinó el efecto de BVZ en 48 pacientes con glioblastoma recurrente. Un ensayo conjunto evaluó el efecto de la adición de irinotecan inmediatamente después de la progresión del tumor mientras el paciente recibía BVZ.

Los criterios de elegibilidad incluyeron el diagnóstico histológico de GBM, el tratamiento previo con TMZ y radioterapia estándar, una puntuación de Karnofsky ≥ 60 , una expectativa de vida mayor de 2 meses, y funciones metabólicas y endocrinas adecuadas. Los pacientes que requerían corticoesteroides debían recibir una dosis estable o en disminución por 5 o menos días antes de la RMN basal. Los criterios de exclusión fueron el tratamiento previo con irinotecan más BVZ o agentes anti-VEGF, evidencia por RMN de reciente hemorragia intracraneal, o tratamiento con anticoagulantes.

Los pacientes recibieron BVZ a la dosis de 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas en un ciclo de 28 días (n=48 pacientes). Los pacientes con crecimiento del tumor progresivo a BVZ eran invitados a participar en un ensayo adjunto en el que seguían recibiendo BVZ (10 mg/kg e.v) y se agregaba irinotecan a la dosis de 340 mg/m² (si el paciente tomaba drogas antiepilépticas inductoras de enzimas EIAED (por sus siglas en inglés “*enzyme-inducing antiepileptic drugs*”), ó 125 mg/m² (si no tomaba EIAED) en un ciclo de 4 semanas.

El desenlace primario reportado fue la SLP a los 6 meses y los secundarios fueron las tasas de respuesta evaluada con RMN y TEP. El ensayo adicional se diseñó para investigar si los pacientes que experimentaban progresión de la enfermedad se beneficiarían con la adición de irinotecan (20 pacientes). Si tres o más de los 20 pacientes respondían después de 4 semanas con la combinación, entonces la terapia de BVZ con irinotecan podría ser considerada potencialmente efectiva.

Entre los eventos adversos más comúnmente reportados se incluyen los eventos tromboembólicos (12.5%), la hipertensión (12.5%), la hipofosfatemia (6%), y la trombocitopenia (6%). Se tuvieron que retirar a 6 pacientes (12.5%) del estudio debido a toxicidades asociadas con alguna de las drogas (5 eventos tromboembólicos, y una perforación intestinal). Treinta y cuatro pacientes (71%) y 17 pacientes (35%) lograron respuesta objetiva radiológica basada en los criterios de Macdonald, respectivamente. La mediana de la SLP fue de 16 semanas (IC 95%, 12–26 semanas); la SLP a los 6 meses fue 29 % (IC 95%, 18–48%); la mediana de la SG fue de 31 semanas (IC 95%, 21–54 semanas); y la SG a los 6 meses fue del 57% (IC 95%, 44–75%). De los 19 pacientes tratados con BVZ + irinotecan en progresión, ninguno obtuvo respuestas objetivas. Dieciocho pacientes (95%) experimentaron enfermedad progresiva en el segundo ciclo, y la mediana de la SLP fue de 30 días. Por lo tanto, en este estudio al no obtener el número mínimo de pacientes con respuesta objetiva, la terapia de BVZ con irinotecan podría ser considerada potencialmente inefectiva.

En este estudio de fase II se puede observar que la terapia sola con BVZ podría tener un efecto en la recurrencia del GBM, sobre la terapia combinada con irinotecan, con el cual ningún paciente obtuvo respuesta objetiva y el 95% progresó en el segundo ciclo. Sin embargo, la actividad beneficiosa potencial de BVZ requería ser confirmado en un ensayo de fase III, el cual no se ha realizado o está en progreso en el momento de esta evaluación.

Taal et al., 2014 (estudio BELOB) (23) realizaron un ensayo de fase II controlado con un grupo sin BVZ, con el objetivo de examinar el rol de BVZ en el tratamiento del glioblastoma. Aunque este ensayo no responde a la pregunta PICO de esta evaluación porque uso el régimen de BVZ con lomustina, se ha considerado por ser el único estudio de fase II en el que se agregó un brazo de tratamiento solo con quimioterapia sin BVZ

hasta para obtener datos preliminares que justifiquen la progresión de la investigación en un ensayo de fase III.

Los criterios de elegibilidad incluyeron el diagnóstico histológico de glioblastoma con una primera progresión después de quimioterapia con TMZ y radioterapia estándar, sin haber recibido previamente tratamiento con anti-VEGF o nitrosoureas, no haber recibido radioterapia dentro de los tres meses antes del diagnóstico de la progresión, tener ECOG de 0 a 2, y funciones hematológicas, renales y hepáticas adecuadas. Los criterios de exclusión fueron hipertensión no controlada, tromboembolismo arterial menor de 6 meses, y uso de anticoagulantes.

El estudio fue inicialmente diseñado como un ensayo de fase II de dos grupos y abierto para evaluar la actividad de BVZ solo o en combinación con lomustina. Después de la negativa de la EMA (24) para el uso de BVZ en el glioma recurrente, el ensayo fue modificado para incluir un grupo de control con lomustina solo, y de esta manera saber cuál es el probable beneficio de agregar BVZ a la terapia con lomustina. Después de la aprobación de la enmienda del protocolo, los pacientes fueron aleatorizados a los tres brazos siguientes: BVZ (n= 51 pacientes, 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas), BVZ + lomustina (n=47 pacientes) y lomustina (n=47 pacientes, 90 mg/m² hasta un máximo de 200 mg, por un máximo de seis ciclos de tratamiento). La respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad se evaluó usando los criterios RANO después de los primeros cuatro ciclos (25).

El desenlace principal fue la SG a los 9 meses y los secundarios la SLP a los 6 y 12 meses, la mediana de la SG, la SG a los 6 y 12 meses, la proporción de pacientes que lograron respuesta objetiva. La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte o la progresión de la enfermedad, esta última determinada de manera radiológica usando los criterios de RANO por los propios investigadores (25).

Para calcular el tamaño de la muestra necesaria para cada grupo de tratamiento, se consideró que una SG a los 9 meses del 35% demasiado baja para proseguir con la investigación y una SG de 55% como suficiente que amerite mayor investigación con el régimen correspondiente. Se calculó que se necesitaban un total de 44 pacientes en cada grupo. En base a estas asunciones, si 20 de 44 o más pacientes estaban aún vivos a los 9 meses en cualquiera de los grupos, se podría concluir que el tratamiento específico garantizaba mayor investigación en ensayos clínicos. Sin embargo, el estudio no tenía el poder suficiente para comparar los resultados entre los tres grupos de tratamiento. Todos los análisis se hicieron por intención a tratar.

Los grupos de tratamiento estaban bien balanceados en términos de factores pronósticos principales conocidos (i.e edad, estatus de funcionamiento, cirugía por recurrencia del tumor, uso de corticoesteroides al inicio y diámetro de la lesión). La mediana del número



de ciclos de tratamiento recibidos fue uno (rango IC: 1-3) para los pacientes en el grupo de lomustina, dos (1-3) en el grupo de BVZ, tres (2-7) en el grupo de BVZ y lomustina. La mayoría de los pacientes discontinuaron el tratamiento por progresión de la enfermedad (129/148, 87%), por toxicidad (5/148, 3.4%), seis por razones no conocidas (4%) y dos muertes durante el tratamiento (1%).

La SG a los 9 meses fue 43% (IC 95%, 29-57%) en el grupo de lomustina, 38% (IC 95%, 25-51%) en el grupo de BVZ, 59% (IC 95%, 43-72%) en el grupo de BVZ + lomustina. La SLP y la SG fueron más favorables en el grupo que combinó BVZ + lomustina que en los grupos de monoterapia (mediana de la SG fue de 11 meses (8-12 meses) en el grupo de BVZ con lomustina, 8 meses (6-9 meses) en el grupo de BVZ, y de 8 meses (6-11 meses) en el grupo de lomustina). A pesar de casi las dos quintas partes (38%) de los pacientes en el grupo de BVZ solo obtuvieron una respuesta objetiva al tratamiento, el cual comparado con el grupo de lomustina (5%), fue favorable; la SG del grupo de monoterapia con BVZ fue muy similar al del grupo de monoterapia con lomustina.

Después de los resultados de este estudio de fase II se diseñó un ensayo de fase III, el cual está actualmente en progreso (NCT01290939, ROCHE-EORTC-26101, EU-21103 (26)). Este estudio comparará BVZ + lomustina vs lomustina solo, para evaluar el beneficio de agregar BVZ al tratamiento con lomustina, en términos de la supervivencia global en pacientes con GBM recurrente operado y con no más de un tratamiento de quimioterapia. Este estudio dilucidará si el tratamiento de lomustina combinado con BVZ es más eficaz y seguro que la monoterapia con lomustina en este tipo de pacientes.

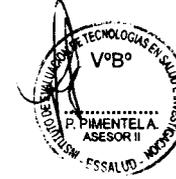


V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la evidencia disponible para responder a la pregunta sobre la eficacia y seguridad de BVZ en comparación a irinotecan, en el tratamiento de pacientes con GBM recurrente irresecable y que progresan usando TMZ. Al completar el análisis de evidencias se encontró que a junio del 2016 no se dispone de evidencia directa para responder a la pregunta PICO de esta evaluación. Hasta la fecha no se ha identificado algún estudio que haya comparado directamente el BVZ con irinotecan. Tampoco se sabe cuál es el beneficio adicional que ofrece BVZ a la quimioterapia comparada con la quimioterapia sola, o si la terapia con BVZ es más efectiva en combinación con quimioterapia comparada con BVZ solo.



Bevacizumab fue aprobado en el año 2009 por la FDA para el tratamiento del GBM recurrente de manera acelerada en base a un ensayo de fase II de un solo brazo, en el que se usó BVZ solo y en combinación con irinotecan en pacientes que progresaron. Sin embargo, la aplicación para su comercialización en Europa fue rechazada por la EMA en el mismo año. La EMA consideró que existían aún dudas sobre su actividad en el glioma recurrente, lo cual previno su registro con la información disponible en ese momento. Se debe hacer notar que desde entonces, no se ha progresado en la evaluación de este medicamento solo o en combinación con otros agentes, por medio de un ensayo clínico controlado fase III durante el tiempo transcurrido de siete años, tal como si está ocurriendo con el régimen de lomustina con BVZ. Las oportunidades para evaluar apropiadamente BVZ no han sido aprovechadas o han sido ignoradas. Esto actualmente ha conducido a diferencias considerables entre diferentes países respecto al acceso y el financiamiento de BVZ en los pacientes con glioma recurrente, por ejemplo el sistema de salud de Alberta expresa claramente en su guía de práctica clínica que aunque lo recomienda junto a otras alternativas, no está financiado para su uso nacional, mientras que NICE lo ha retirado de la evaluación de su costo efectividad en el Reino Unido.



Los pocos estudios que evaluaron BVZ no ofrecen información acerca del potencial beneficio en la eficacia y seguridad del medicamento comparado con irinotecan o algún otro régimen quimioterapéutico. En su lugar, los pocos ensayos de fase II solo aportaron con información probable de alguna actividad de BVZ, pero que hasta la fecha no han sido corroborados en subsecuentes estudios. Uno de los inconvenientes de los ensayos de fase II en los que se ha evaluado BVZ en glioma recurrente es la falta de un grupo de control sin BVZ. Debido a la ausencia de ensayos apropiadamente controlados se rechazó la aplicación del registro del uso de BVZ en Glioblastoma recurrente por la Agencia Europea de Medicamentos-EMA.

Una debilidad de los estudios que evaluaron el uso de BVZ que grupos de investigadores ha señalado, es la falta de uso de un desenlace final apropiado. El desenlace primario usado en los ensayos ha sido la SLP a los 6 meses, el cual es un desenlace subrogado que ha sido considerado importante para los agentes citotóxicos, pero es considerado inapropiado por algunos investigadores cuando se estudia agentes antiangiogénicos que modificaran la permeabilidad vascular y por lo tanto la evaluación de la imagen de la respuesta basada en el realce del contraste (Van den Bent 2009 (27) y Chen 2007 (17)). Al inhibir la señalización del VEGF se disminuye el realce de contraste del tumor incluso sin efecto antitumoral intrínseco. Se ha debatido si la respuesta observada de los pacientes con GBM tratados con BVZ es resultado de la reducción del tumor o quizá una normalización de la vasculatura del tumor y reducción del edema peritumoral. En línea a este problema, un panel internacional han venido revisando los criterios de Macdonald, utilizados ampliamente en la evaluación de la respuesta a la terapia de los gliomas malignos (28).



El uso de BVZ ha hecho notar una limitación particular de los criterios de Macdonald, el fenómeno de la “pseudo-respuesta.” Esto consiste en la mejora del realce del contraste el cual es probablemente debido a la normalización de la permeabilidad vascular pero no necesariamente refleja un efecto antitumoral verdadero (29). A pesar de una disminución continua del realce del contraste, algunos pacientes exhiben un incremento simultáneo del componente no captador de contraste del tumor, como es revelado en las imágenes de recuperación de inversión de fluido atenuado (FLAIR, por sus siglas en inglés: Fluid Attenuated Inversion Recovery) o de T2-weighted. Para reducir el impacto de esta limitación, los recientes criterios propuestos de la evaluación de la respuesta (RANO, por sus en inglés Response Assessment in Neuro-Oncology), también incluyen la hiperintensidad de FLAIR/T2 como un subrogado del componente no captador de contraste del tumor.



El estudio de Vredenburgh et al., 2007 tenía como objetivo evaluar si la SLP a los 6 meses del régimen de BVZ con irinotecan era al menos similar al obtenido con el tratamiento con TMZ, que ameritara continuar con la investigación. Dos años después se publicó el ensayo de fase II de Friedman et al 2009 en el que BVZ se comparó con la combinación de BVZ + irinotecan. Este estudio reportó una SLP a los 6 meses entre el 43% y 50%, una tasa de respuesta objetiva entre el 28 y 38%, y una mediana de la SG de 9.2 a 8.7 meses en los grupos que recibieron solo BVZ y la combinación de BVZ + irinotecan, respectivamente. El diseño aleatorizado del estudio solo previno el sesgo de selección y no hubo un plan formal para comparar los resultados entre los dos grupos de tratamiento. Por lo tanto, el estudio no fue diseñado o no tenía el poder suficiente para evaluar las diferencias de los desenlaces entre los dos tratamientos. En consecuencia, con este estudio no se podía dilucidar si la monoterapia con BVZ era igual, mejor o peor en eficacia y seguridad que el régimen de BCZ combinado con irinotecan.



Aunque se obtuvieron tasas de respuesta mayores, no existe evidencia contundente de que los regímenes de tratamiento conteniendo BVZ prolonguen la SG respecto a otras combinaciones de drogas incluyendo quimioterapia convencional (Norden 2009 (30)). La no correlación entre las altas tasas de respuesta objetiva reportadas para BVZ en glioblastoma recurrente y el modesto beneficio en la sobrevida global puede ser parcialmente explicado por el efecto limitado en el tamaño del tumor mismo. Otra incertidumbre alrededor de la probable eficacia de BVZ es que a pesar del hecho de que BVZ induce una mayor porcentaje de SLP a los 6 meses, el actual debate de la precisión de las actuales tecnologías de imágenes radiológicas para detectar el crecimiento del tumor sin captación incrementada de contraste, y una evaluación insuficiente del tiempo de progresión después del tratamiento con drogas antiangiogénicas, significan que la evaluación de la SLP a los 6 meses aun no es fiable en este escenario.

El GBM es una enfermedad devastadora con opciones de tratamiento limitadas. El uso de BVZ como monoterapia o en combinación, se encuentra aún en estudio, con el objetivo de ofrecer el mejor beneficio al paciente con el menor riesgo posible, pero todas se encuentran en fases preliminares (es decir ensayos de fase II) con mejoras en la SLP y mayores respuestas objetivas radiológicas a las observadas con quimioterapia basada en agentes alquilantes. Sin embargo, aún no se han observado mejoras en la SG en los pacientes con GBM. Se justifica la realización de más ensayos controlados para elucidar si los pacientes con GBM se benefician con el uso solo de BVZ o en combinación con otras drogas en términos de prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida. Actualmente, la SG parece ser el mejor desenlace final para futuros ensayos, debido a la dificultad de interpretar la SLP y la respuesta objetiva en pacientes con GBM tratados con agentes antiangiogénicos.

No existe un consenso general de los cuidados estándares en el glioblastoma recurrente, pero existe un grupo de opciones de tratamiento basada en nivel de evidencia de baja calidad metodológica u opiniones de expertos. Aunque, idealmente se están reclutando pacientes en ensayos clínicos, los numerosos estudios no controlados de BVZ en marcha, son muy poco probables de poder responder algunas de las preguntas respecto a la eficacia y seguridad. La ampliación del uso de BVZ incluso antes de la registración impide la posibilidad de conducir ensayos apropiados que podrían responder estas preguntas. En vez de realizar otro estudio no controlado, los esfuerzos se deben dirigir a diseñar protocolos bien diseñados que respondan a preguntas clínicas pertinentes tal como lo recomiendan las guías de práctica clínica descritas.

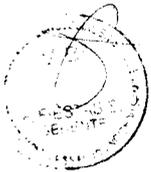
Ahora bien, a pesar de la ausencia de evidencia directa y la incertidumbre del beneficio de BVZ sobre irinotecan, se trata de un grupo de pacientes con pobre pronóstico y para los cuales no existe aún un consenso general de los cuidados estándares que deben recibir.

Las guías de práctica clínica en base a los pocos estudios y opinión de expertos recomiendan con el mismo bajo nivel de certeza, la inclusión del paciente en un ensayo clínico, la quimioterapia a base de nitrosoúreas como lomustina, o el reuso de TMZ. Sin embargo, en el caso de la población de interés de esta evaluación se deben considerar las siguientes particularidades que limitan la elección de estas opciones de tratamiento: Los pacientes diana de esta evaluación han progresado mientras estaban recibiendo ya la terapia adyuvante con TMZ, condición asociada con pobre respuesta en comparación con aquellos que progresan tempranamente. También se han recomendado terapias a base de lomustina u otras combinaciones de nitrosoúreas, pero, lomustine no está disponible en el mercado nacional. Por ello, debido a la progresión durante el uso de TMZ y la no disponibilidad de nitrosoúreas ampliamente usadas en otros contextos, se presenta la posibilidad de tratamiento de esquemas que incluyen BVZ. Debido a la muy baja calidad de evidencia encontrada que apoye el uso de BVZ para el tratamiento de GBM, se recurre a la opinión de expertos oncólogos de la Institución para establecer el potencial beneficio que significaría esta combinación en este tipo de pacientes.

Así, los expertos el Dr. Manuel Leiva, Dra. Patricia Pimentel y la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, opinaron que, aunque con un nivel alto de incertidumbre, este tipo de pacientes podría beneficiarse de la inclusión en un ensayo clínico o del uso de BVZ. Entre los argumentos que respaldan su opinión está el hecho que es una condición con alta mortalidad en el corto plazo, ha habido progresión al tratamiento convencional con TMZ. Por otro lado, aunque los inhibidores de la topoisomerasa 1, como el irinotecan, tienen un diferente mecanismo de citotoxicidad de los agentes alquilantes como las nitrosoúreas y la TMZ; en los pocos ensayos aleatorizados en los que se ha evaluado la combinación de BVZ con irinotecan se ha observado mayor frecuencia de toxicidad importante respecto al uso de BVZ solo. Además, los estudios disponibles no han mostrado que existan diferencias en los desenlaces evaluados. Por lo tanto, ante evidencia de mayor toxicidad con el uso combinado respecto a BVZ solo y la similitud en la actividad de ambos regímenes en los pacientes con GBM recurrente, de considerar el uso de BVZ, es más apropiado el uso como monoterapia en vez de su combinación con irinotecan.

Además, los clínicos especialistas oncólogos de la institución el Dr. Manuel Leiva, Dra. Patricia Pimentel y la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, manifestaron que en el Perú no existen estudios que estén reclutando pacientes con las características especificadas en la pregunta PICO, anulando de esta manera las tres opciones recomendadas en las guías para estos pacientes. Así, los especialistas opinaron que para este tipo de pacientes donde los médicos tratantes ya han utilizado todas las opciones de tratamiento disponibles para esta condición, incluyendo el tratamiento quirúrgico y la radioterapia, el BVZ solo o combinado con otro agente puede constituir una posibilidad de tratamiento, aunque ello depende de cada caso específico y a decisión del médico tratante, especialmente valorando la resistencia que pueda tener el paciente a los efectos adversos

serios que pueden generarse con esta combinación de medicamentos citotóxicos. Aunque concuerdan con la importancia de incluir a este tipo de pacientes dentro de un ensayo clínico, resaltan la ausencia de estudios que estén reclutando este tipo de pacientes en el Perú. Debido a ello, consideran que los pacientes que ya han agotado todas las opciones terapéuticas disponibles, y no existiendo en el mundo un consenso sobre el tratamiento que deben tener, y debido a su mal pronóstico, se les puede ofrecer una opción de quimioterapia con BVZ. Sin embargo, debido a la alta incertidumbre del efecto de este agente, es estrictamente necesario un monitoreo cercano para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar eventos tóxicos asociados.



VI. CONCLUSIONES

- Hasta el momento, no se ha identificado evidencia directa para responder si el uso de BVZ es más efectivo y seguro que irinotecan en el tratamiento de los pacientes con GBM recurrente, irreseccable y que progresó con el uso de TMZ. Hasta la fecha no se ha identificado algún estudio que haya comparado directamente ambos medicamentos.
- Contrariamente a la FDA, la EMA no aprobó el uso de BVZ en el GBM recurrente en Europa por considerar que existían aun dudas sobre su actividad. Se debe hacer notar que desde entonces, no se ha progresado en la evaluación del uso BVZ por medio de un ensayo clínico controlado fase III durante el tiempo transcurrido de siete años desde su aprobación en el 2009 por la FDA.



La aprobación acelerada de BVZ es probable que haya influenciado el desarrollo de futuras drogas. Eso alienta al desarrollo de estrategias más baratas de drogas basadas en protocolos de fase II, promoviendo el uso clínico a través de pre registros en vez de ensayos de fase III concluyentes que muestren un beneficio claro en desenlaces finales relevantes.

- El uso de BVZ solo se ha estudiado en ensayos de fase II sin grupo control adecuado. Los escasos estudios de fase II solo incluyeron dos brazos de tratamiento: uno con BVZ y otro en combinación con algún agente quimioterapéutico. Este diseño ha prevenido saber cuál es la diferencia en términos de eficacia y seguridad que ofrece BVZ al tratamiento con otro agente quimioterapéutico como el irinotecan, en pacientes con GBM recurrente.



- Existe controversia sobre si la respuesta objetiva radiológica sea un desenlace apropiado para medir la eficacia de los agentes antiangiogénicos como el BVZ, considerando que ellos modificarán la permeabilidad vascular y los criterios utilizados ampliamente por los estudios consideran la captación de contraste, sin que necesariamente esto signifique una reducción del tamaño del tumor.



No existe un consenso general de los cuidados estándares en el glioblastoma recurrente, pero existe un grupo de opciones de tratamiento basada en nivel de evidencia de baja calidad metodológica u opiniones de expertos. Aunque, idealmente se están reclutando pacientes en ensayos clínicos, los numerosos estudios no controlados de BVZ en marcha, son muy poco probables de poder responder algunas de las preguntas planteadas.

- Las guías de práctica clínica consultadas y referenciadas recomiendan con el mismo bajo nivel de certeza que los pacientes con GBM recurrentes hagan uso de una de tres estrategias, las que incluyen la administración de un medicamento dentro de un

ensayo de investigación, el uso de quimioterapia en base al agente de lomustina u otros nitrosoúreas, y el reuso de TMZ. Sin embargo, la población de interés de esta evaluación progresaron mientras recibían adyuvancia con TMZ, lo que se asocia con una pobre respuesta, y el agente de lomustina no se encuentra en el listado del petitorio de medicamentos, limitando las opciones para estos pacientes. Por ello, debido a la progresión durante el uso de TMZ y la no disponibilidad de nitrosoúreas ampliamente usadas en otros contextos y siguiendo la recomendación de expertos, aunque con un nivel alto de incertidumbre, este tipo de pacientes podría beneficiarse de la inclusión en un ensayo clínico o el uso de BVZ.



Los expertos clínicos de la institución consideran que estos pacientes ya han agotado todas las opciones terapéuticas disponibles, no existe en el mundo un consenso sobre el tratamiento que deben tener, y debido al alto riesgo de muerte sin tratamiento, se les ofrezca una opción de quimioterapia con BVZ. Sin embargo, debido a la alta incertidumbre del efecto de este medicamento, es estrictamente necesario un monitoreo cercano para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar eventos tóxicos asociados.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con BVZ el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente (según Anexo N°1):



1. Sobrevida global medida desde el diagnóstico de la enfermedad recurrente e irresecable con TMZ
2. Sobrevida global y sobrevida libre de progresión desde el inicio de tratamiento con BVZ
3. Eventos adversos según severidad de acuerdo al CTCAE
4. anormalidades clínicamente significativas de la función hematológica, hepática y renal; diarrea, hipertensión, edema, otros
5. Estado general según el ECOG



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC, 2007.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC- NCIC trial. *Lancet Oncology* 2009; **10**(5):459–66.
3. Khasraw M, Lassman A. Advances in the treatment of malignant gliomas. *Current Oncology Reports* 2010; **12**(1): 26–33.
4. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009 Nov; **14**(11):1131-8
5. Easaw JC, Mason WP, Perry J, et al. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Current Oncology*. 2011; **18**(3): e126-e136.
6. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase ii trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: rescue study. *J Clin Oncol* 2010; **28**:2051–7. □
7. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**:4733–40.
8. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10; **27**(5): 740-745.
9. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; **25**:4722–9.
10. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009; **91**:329–36.
11. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase ii study. *Br J Cancer* 2009; **101**:1986–94.
12. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; **25** Suppl 3:iii93-101
13. Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4601–4608.



14. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1168–1174.
15. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3212–3218.
16. Alberta Health services. Clinical practice guideline cns-009 version 1. Management of recurrent high-grade gliomas. July 2014.
17. Chen W, Delaloye S, Silverman DH, et al: Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluorothymidine positron emission tomography: A pilot study. *J Clin Oncol* 25:4714-4721, 2007.
18. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30; 4:CD007415
19. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):e395-403
20. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al: Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:1168-1174, 2010
21. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3212–18.
22. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588-593, 2000
23. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9):943-53.
24. European Medicines Agency. Questions and answers on on the recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Avastin. Nov 19, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500018390.pdf.
25. Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, et al. Response assessment in



recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. Neuro Oncol 2012; 14: 667–73.

26. Bevacizumab and Lomustine for Recurrent GBM. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01290939>
27. Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, et al: End point assessment in gliomas: Novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's criteria. J Clin Oncol 27:2905-2908, 2009
28. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol. 1990; 8:1277–1280
29. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. Curr Opin Neurol. 2009; 22:633–638.
30. Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, et al. An exploratory survival analysis of anti-angiogenic therapy for recurrent malignant glioma. J Neurooncol 2009; 92(2): 149-55



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el régimen de BVZ, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

| | |
|--|---|
| Diagnóstico/condición de salud | Pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme operado con quimio-radioterapia adyuvante con temozolamida, con recurrencia no quirúrgica, y ECOG 0-2 |
| Grupo etario | Adultos |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente | Cuatro meses, sujeto a resultados de evaluación de respuesta para valorar continuidad de uso |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento | <ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG: 0 a 2 2. Adecuada función hematológica y bioquímica, no alteraciones del perfil de coagulación, no signos de sangrado activo, no hipertensión arterial y esperanza de vida mayor a 3 meses (criterio establecido por medico solicitante en la Historia Clínica) |
| Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento | <ol style="list-style-type: none"> 1. Tomografía o RMN cerebral basal 2. Pruebas de función hematológica 3. Pruebas de función hepática 4. Pruebas de función renal 5. Pruebas de coagulación 6. Reporte neuroquirúrgico que acredite irresecabilidad 7. Reporte de tratamiento con radioterapia 8. Reporte de tratamiento de quimioterapia (incluye acreditación de uso de temozolamida) 9. No evidencia clínica de sangrado activo por historia clínica 10. presión arterial controlada 11. ECOG basal |



Presentar la siguiente información debidamente documentada cada tres meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-003ESSALUD-2015

1. Tomografía o Resonancia Magnética Nuclear cerebral (evaluación según RECIST)
2. ECOG
3. Eventos adversos según CTCAE (common terminology criteria for adverse events)
4. Pruebas de función hematológica, renal, hepática, coagulación, y presión arterial

