



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Efectividad y seguridad de temozolamida, en monoterapia o como terapia combinada con radioterapia, comparada con radioterapia o bevacizumab para gliomas malignos

Reporte N° 130

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Sergio Alberto Loaiza Cardona (MD). MSc. en Ciencias Clínica. Clínica Las Américas.

Paola Andrea Arenas Rios (Enf). MSc. en Epidemiología. Clínica Las Américas.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, PhD(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ricardo Bruges, Oncólogo Clínico, Instituto Nacional de Cancerología.

Adriana Garzón, Presidenta Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).

Patricia Tamayo, Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).

Martha Lucía Gualtero, Presidenta OICA (Observatorio Interinstitucional de Cáncer de Adultos)

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la doctora Jenny Clavijo por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Esperanza Peña Enfermera, MSc. en Administración Pública, MSc. Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Loaiza S, Arenas P, Parejo K, Vanegas E, Bruges R, Garzón A, Tamayo P, Gualtero M. Efectividad y seguridad de temozolamida, en monoterapia o como terapia combinada con radioterapia, comparada con radioterapia o bevacizumab para gliomas malignos. Reporte N° 130. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| 1. Condición de salud y tecnologías de interés | 11 |
| 1.1 Condición de salud de interés | 11 |
| 1.2 Tecnologías en salud de interés..... | 11 |
| 1.2.1 Clasificación ATC..... | 11 |
| 1.2.2 Información acerca del medicamento | 11 |
| 1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA..... | 13 |
| 1.2.4 Fuentes de financiación:..... | 14 |
| 1.2.5 Otras fuentes de información | 14 |
| 2. Preguntas de evaluación..... | 15 |
| 2.1 Formulación de las preguntas de evaluación | 15 |
| 2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación..... | 15 |
| 2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces | 16 |
| 3. Métodos | 17 |
| 3.1 Criterios de elegibilidad | 17 |
| 3.1.1 Criterios de inclusión | 17 |
| 3.1.2 Criterios de exclusión | 18 |
| 3.2 Búsqueda de evidencia..... | 18 |
| 3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas..... | 19 |
| 3.2.2 Otros métodos de búsqueda | 19 |
| 3.2.3 Gestión documental..... | 19 |
| 3.3 Tamización de referencias y selección de estudios | 20 |
| 3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia..... | 20 |
| 3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia | 21 |
| 4. Resultados | 22 |
| 4.1 Búsqueda de evidencia..... | 22 |
| 4.2 Tamización de referencias y selección de estudios | 22 |
| 4.3 Calidad de la evidencia..... | 22 |
| 4.4 Síntesis de la evidencia..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 4.5 Descripción de los estudios | 22 |
| 4.6 Efectividad y seguridad | 23 |
| 5. Discusión..... | 24 |
| 6. Conclusiones..... | 27 |
| Referencias bibliográficas..... | 28 |
| Anexos | 30 |
| Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés..... | 30 |
| Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces..... | 36 |
| Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. | 37 |
| Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>)..... | 50 |
| Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación. | 51 |
| Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión. | 52 |
| Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR)..... | 61 |
| Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia..... | 62 |
| Anexo 9. Glosario..... | 67 |

Lista de abreviaturas y siglas

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| HR | Hazard Ratio |
| IC | Intervalo de Confianza |
| MGMT | O6-metilguanina-ADN metiltransferasa |
| SNC | Sistema Nervioso Central |

Resumen ejecutivo

Introducción: en países desarrollados la incidencia de tumores malignos del SNC es de 7,27 casos por cada 100.000 habitantes. Los gliomas representan el 28 % de todas las neoplasias del SNC y el 80% de los tumores malignos. Estos últimos son más frecuentes en hombres (55%) que en mujeres (45%), y su subtipo histológico más común es el glioblastoma (3.19 casos por cada 100.000 habitantes). El estándar actual de tratamiento para las neoplasias cerebrales consiste, para los casos en los que es posible, de una resección del tumor, seguido por un tratamiento concurrente de radioterapia y temozolamida. La administración de radioterapia, en ciclos diarios de 2 Gy hasta completar un 60 Gy, ligada a dosis diarias de temozolamida, y seguida por ciclos mensuales de esta última al término de la Radioterapia, se denomina Protocolo Stupp.

Objetivo: examinar los beneficios y riesgos del uso de la temozolamida en pacientes con gliomas malignos, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

Metodología: a partir de la pregunta PICO se establecieron los criterios de elegibilidad para la realización de la búsqueda de la evidencia científica (a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas), se realizó la tamización y selección de la evidencia evaluando su calidad y posteriormente se realizó la extracción de datos y la síntesis de la evidencia.

Resultados: tres experimentos clínicos, abarcando un total de 745 pacientes, que evaluaron la temozolamida en combinación con radioterapia y en comparación con Radioterapia sola, para el tratamiento del glioblastoma multiforme. La temozolamida aumento Supervivencia Global [hazard ratio (HR) 0,60; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,46 a 0,79; valor de p 0,0003] y el aumento de la Supervivencia Libre de Progresión (HR 0,63, IC del 95%: 0,43 a 0,92; valor P 0,02), en comparación con la radioterapia sola.

Conclusiones: cuando la temozolamida se administra tanto en fases concomitante y adyuvante, es una terapia primaria eficaz para los glioblastomas malignos en comparación con la Radioterapia sola. Estos efectos se expresan tanto en la Supervivencia Global como en la Supervivencia Libre de Progresión.

Introducción

Las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) se definen como los procesos tumorales, benignos o malignos, que se originan, o afectan de forma secundaria, el tejido cerebral, la medula espinal o las meninges. Una categoría de neoplasias cerebrales son los Gliomas Malignos, los cuales comprenden los tumores malignos que se derivan de las células de la Glía (Astrocitos, Oligodendrocitos y Ependimocitos). Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud los Gliomas Malignos se catalogan, por su alto nivel de malignidad, como tumores grados III y IV. Los tumores grados I y II presentan un transcurso benigno, pero con el tiempo algunos tumores grado II pueden transformarse en tumores grado III o IV.

En países desarrollados la incidencia de tumores malignos del SNC es de 7,27 casos por cada 100.000 habitantes. Los Gliomas representan el 28 % de todas las neoplasias del SNC y el 80% de los tumores malignos. Estos últimos son más frecuentes en hombres (55%) que en mujeres (45%), y su subtipo histológico más común es el glioblastoma (3.19 casos por cada 100.000 habitantes) (1). Dada la alta letalidad de estos tumores y su mayor frecuencia en pacientes ancianos, no existen reportes incuestionables de la carga de la enfermedad generada por esta patología.

En Colombia, de acuerdo a las estadísticas de Globocan para el año 2012, la incidencia de tumores del SNC es de 6 casos por 100.000 habitantes y una prevalencia a 5 años de 11.5 pacientes por igual número de habitantes (2). Según los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), el promedio de pacientes diagnosticados con tumores malignos de cerebro en Colombia, entre los años 2009 y 2013, fue de 665. El 60.1 % de los casos reportados han sido en pacientes con 45 años o más de edad.

El estándar actual de tratamiento para las neoplasias cerebrales consiste, para los casos en los que es posible, de una resección del tumor, seguido por un tratamiento concurrente de radioterapia y temozolamida. La administración de Radioterapia, en ciclos diarios de 2 Gy hasta completar un 60 Gy, ligada a dosis diarias de temozolamida, y seguida por ciclos mensuales de esta última al término de la radioterapia, se denomina Protocolo Stupp.

El Protocolo Stupp ha mostrado incrementar en varios meses la esperanza de vida de los pacientes con gliomas malignos con respecto a los pacientes que sólo reciben Radioterapia. Sin embargo, se ha reportado que el estado de metilación del promotor del gen de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), modifica su sensibilidad a la Temozolamida (3).

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de la temozolamida para el tratamiento de pacientes con gliomas malignos, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

Las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) se definen como los procesos tumorales, benignos o malignos, que se originan, o afectan de forma secundaria, el tejido cerebral, la medula espinal o las meninges. Una categoría de neoplasias cerebrales son los gliomas malignos, los cuales comprenden los tumores malignos que se derivan de las células de las Glía (Astrocitos, Oligodendrocitos y Ependimocitos). Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud los gliomas malignos se catalogan, por su alto nivel de malignidad, como tumores grados III y IV. Los tumores grados I y II presentan un transcurso benigno, pero con el tiempo algunos tumores grado II pueden transformarse en tumores grado III o IV.

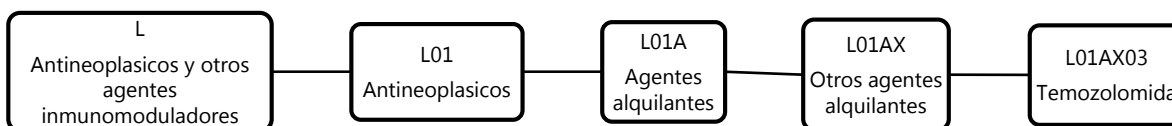
1.2 Tecnologías en salud de interés

La temozolamida es un medicamento antineoplásico empleado solo o en combinación con radioterapia, utilizado para el tratamiento de tumores cerebrales de nuevo diagnóstico o formas específicas de tumores cerebrales.

1.2.1 Clasificación ATC

Pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, específicamente al grupo de otros agentes alquilantes. En la Figura No.1, se observa la estructura del grupo al cual pertenece esta tecnología.

Figura 1. Estructura del grupo de agentes alquilantes



Fuente: construcción propia (4)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un agente alquilante, a pH fisiológico se convierte a monometiltiazenoimidazol carboxamida (MTIC) que es un metabolito activo de la dacarbazina; a diferencia de la dacarbazina, la formación del MTIC no requiere activación metabólica (hígado). Es probable que la citotoxicidad del MTIC sea consecuencia, de una

alquilación en la posición O6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N7. El grado de formación de MTIC y su contribución general a la citotoxicidad no están claros, es probable que las lesiones citotóxicas que se desarrollen posteriormente conlleven una reparación aberrante del metilo añadido(5, 6).

Dosificación y forma de administración: en astrocitoma cerebral anaplásico, se recomienda 150mg/m², intravenoso, por cinco días cada 28 días, de acuerdo al conteo de neutrófilos y el plaquetas, las dosis se pueden aumentar hasta 200mg/m². En Glioma cerebral multiforme, se inicia primero una fase concomitante con radioterapia, administrando 75mg/m² durante 42 días; al finalizar esta etapa se esperan cuatro semanas y se inicia la fase monoterapia que consiste en administrar 150mg/m² durante 5 días, cada 28 días, por 6 ciclos(5, 6).

Precauciones: mielosupresión, pancitopenia, anemia aplásica, el riesgo se aumenta en pacientes geriátricos, síndrome mielodisplásico, leucemia, hepatotoxicidad, evitar el embarazo, neumonía(5, 6).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a temozolamida, dacarbazina o a sus excipientes(5, 6).

Reacciones adversas: en pacientes con glioma de nuevo diagnóstico:

- Muy frecuentes: pérdida del apetito, dolor de cabeza, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio.
- Frecuentes: infecciones orales, infección de heridas; neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia; aumento de azúcar en sangre, pérdida de peso; cambios en el estado mental o en el estado de alerta, ansiedad y/o depresión, somnolencia, dificultad para hablar, alteración del equilibrio, mareos, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, incapacidad para dormir o permanecer dormido, sensación de hormigueo, moratones, agitación, visión anormal o borrosa, visión doble, pérdida de audición; dificultad para respirar, tos; trombosis en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas; diarrea, dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas, dificultad para tragar, sequedad de boca; irritación o enrojecimiento de la piel, sequedad cutánea, picor, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, dolores musculares, micción frecuente, dificultad para controlar la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, alteración del gusto, alteración en las pruebas de la función hepática.
- Poco frecuentes: síntomas pseudogripales, manchas rojas debajo de la piel, nivel bajo de potasio en sangre, aumento de peso, cambios de humor, alucinaciones y pérdida de memoria, parálisis parcial, fallo en la coordinación, disminución en la sensibilidad, pérdida parcial de visión, ojos secos o doloridos, sordera, infección del oído medio,

pitidos, dolor de oídos, palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), trombosis pulmonar, presión sanguínea elevada, neumonía, inflamación de las fosas nasales, bronquitis, resfriado o gripe, distensión estomacal, dificultad para controlar los movimientos del intestino, hemorroides, exfoliación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, daño muscular, dolor de espalda, dificultad en la micción, sangrado vaginal, impotencia sexual, periodos menstruales abundantes o ausentes, irritación vaginal, dolor de mamas, sofocos, escalofríos, cambio de color de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, alteraciones dentales. (5, 6).

En glioma recurrente o progresivo:

- Muy frecuentes: neutropenia o linfopenia, trombocitopenia, pérdida de apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, estreñimiento, cansancio.
- Frecuentes: pérdida de peso, tendencia al sueño, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, molestias gástricas, erupción cutánea, picor, pérdida de pelo, fiebre, debilidad, escalofríos, sensación de malestar, dolor, alteración del gusto.
- Poco frecuentes: pancitopenia, anemia, leucopenia.
- Raras: tos, infecciones como neumonía.
- Muy raras: enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, reacciones alérgicas(5, 6).

Consideraciones de manejo: Debe ser prescrito sólo por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales. Requiere seguimiento, puede ser empleado en hospitalización o de forma ambulatoria.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

La búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014) evidenció diez y nueve registros sanitarios vigentes, para tabletas de 5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg, 250mg y uno de 100mg inyectable, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (7). En el anexo No.1, se presentan los registros sanitarios vigentes para el medicamento de acuerdo a la indicación de la ETE.

Indicación aprobada: *tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.*(7)

1.2.4 Fuentes de financiación:

Temozolomida no está cubierto por el POS, se cubre a través de recobros y gastos de bolsillo

1.2.5 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia poscomercialización, la cual se presenta en el Cuadro No. 1.

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia poscomercialización para temozolamida

| Agencia Sanitaria | Fecha | Observación | Fuente |
|-------------------|----------------|---|---|
| FDA | Mayo 2014 | Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa y fatal en pacientes que toman Temozolamida. Debe hacerse seguimiento, al inicio del tratamiento y entre cada dos y cuatro semanas hasta terminar el tratamiento. | http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm211909.htm |
| | Abril 2010 | Se ha reportado casos de pneumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. | |
| INVIMA | | No se evidenció información | https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf |
| EMA | | No se evidenció información relacionada con alertas o tópicos de seguridad relacionados con el principio activo. | http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=valganciclovir&btnG=Search&mid=WC0b01ac058001d129 |
| MHRA | Diciembre 2013 | Se han reportado casos de daño hepático, incluyendo casos fatales. La toxicidad hepática puede ocurrir al inicio, semanas después de haber iniciado el tratamiento o incluso después de haberlo terminado. Debe hacerse seguimiento a la función hepática, al inicio, después de cada ciclo; en el caso de pacientes que reciban ciclos de 42 días el seguimiento debe hacerse a la mitad del ciclo. En caso de encontrar anomalías en las pruebas debe establecerse el riesgo beneficio. | http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON364176 |

Fuente: Construcción propia con base en (5, 8-10)

2. Preguntas de evaluación

2.1 Formulación de las preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta, se identificaron los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos (clasificación ATC), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Posteriormente, se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica, revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura. La pregunta formulada inicialmente fue:

En pacientes mayores de 3 años de ambos sexos con diagnóstico *de novo* de gliomas malignos ¿cuál es la efectividad y seguridad de la temozolamida en fase concomitante y en fase de monoterapia comparado con radioterapia (fase concomitante) y bevacizumab (fase monoterapia)?

2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue reformulada y validada mediante consulta con actores clave incluyendo médicos oncólogos y representantes de pacientes. La pregunta PICO definitiva fue:

En pacientes mayores de 3 años de ambos sexos con diagnóstico *de novo* de Gliomas Malignos ¿cuál es la efectividad y seguridad de la temozolamida, concomitante con radioterapia y como monoterapia, comparado con radioterapia sola y bevacizumab?

Tanto la pregunta PICO final y el protocolo de la evaluación fueron publicados en la página web del IETS para recibir comentarios por parte de los diferentes actores.

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

| | |
|-------------------------------|--|
| P I C O T | Pacientes mayores de 3 años de ambos sexos con diagnóstico de novo de Gliomas Malignos |
| | Temozolamida, concomitante con radioterapia y como monoterapia |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radioterapia ▪ Bevacizumab |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supervivencia libre de progresión ▪ Tiempo a progresión del tumor ▪ Supervivencia global ▪ Eventos adversos ▪ Calidad de vida ▪ Capacidad funcional neurológica y cognitiva |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supervivencia libre de progresión ▪ Tiempo a progresión del tumor ▪ Supervivencia global |

2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces

La importancia relativa de los desenlaces descritos se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (cuadro3).

Cuadro 3. metodología propuesta por el GRADE Working Group.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|--|---|---|--|---|---|
| Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE). | | | Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE). | | | Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE). | | |

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas (Ver anexo 2).

3. Métodos

3.1 Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1 Criterios de inclusión

Población

- Pacientes mayores de 3 años de ambos sexos con diagnóstico de novo de Gliomas Malignos

Subgrupos

- Niños, Adultos, Adultos Mayores, Pacientes con metilación del promotor de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT)

Tecnología de interés

- Temozolamida

Comparadores

- Radioterapia
- Bevacizumab

Desenlaces

- Supervivencia libre de progresión
- Tiempo a progresión del tumor
- Supervivencia global
- Eventos adversos
- Calidad de vida
- Capacidad funcional neurológica y cognitiva

Tiempo

Para el desenlace de supervivencia global y libre de progresión se tuvo en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
 - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. En caso de haberse identificado revisiones sistemáticas y que estas requirieran de una actualización (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la inclusión de nuevos estudios primarios estuvo restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
 - Estudios que reportaron datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
 - Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

Se aplicó la actualización de una revisión sistemática (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinó con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que fue objeto de la actualización.

3.1.2 Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se delimitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación, excepto cuando se trató de la actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos, la búsqueda se restringió a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

3.2.2 Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico (Anexo 3).

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.3 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (Sergio Loaiza y Paola Arenas), examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisaron el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.
- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas que obtuvieron el mejor puntaje en su evaluación con AMSTAR. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje con AMSTAR, se tomó como fuente de evidencia la revisión que tuvo la fecha de búsqueda más reciente de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se incluyó más de una revisión si la evidencia provista por cada publicación era complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentaron en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1 Búsqueda de evidencia

A partir de los criterios de inclusión se identificaron 90 referencias en las bases de datos electrónicos, de las cuales 22 referencias cumplían criterios de elegibilidad y posterior a su tamización y revisión de texto completo se incluyeron 6 estudios para la evaluación de tecnología interés (Anexo 4).

4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización y la referencia de los estudios se realizaron a partir de los criterios de inclusión y la calidad de la evidencia, las principales razones por las que se excluyeron algunos estudios para la evaluación de la tecnología fueron (ver anexo 5 y 6):

- No se evalúa la eficacia y seguridad de la temozolamida
- Artículo publicado en un idioma distinto a inglés o español
- Estudio con muy bajo nivel de evidencia
- Revisión no sistemática de la literatura

4.3 Calidad de la evidencia

De acuerdo con lo propuesto en la metodología se utilizó en este caso la herramienta AMSTAR para la evaluación de los estudios (ver Anexo 7)

4.4 Síntesis de la evidencia

Para la evaluación de la tecnología interés, se incluyeron 2 revisiones sistemáticas y 4 meta-análisis, la calidad de evidencia para estos estudios según la herramienta de AMSTAR es media. El resumen cuantitativo de la evidencia fue tomado del meta-análisis con mayor calidad dentro de los estudios incluidos.

4.5 Descripción de los estudios

Para la descripción de las características de los estudios incluidos para la evaluación de la tecnología de interés se empleó como herramienta una con los siguientes campos: Tipo de revisión, población, subgrupos, comparaciones, desenlaces, número de estudios (diseño) y pacientes incluidos, bases de datos consultadas, fuentes de literatura gris, fecha de búsqueda, rango de fecha de búsqueda, restricciones de lenguaje, otros límites empleados, calidad de los estudios primarios, fuentes de financiación, conclusiones (Anexo 8)

4.6 Efectividad y seguridad

Un número significativo de meta-análisis y revisiones sistemáticas se han realizado para evaluar la efectividad de temozolamida en los pacientes con glioblastomas. En el año 2013, Hart y colaboradores desarrollaron un meta-análisis dentro de la Colaboración Cochrane. Esta es la revisión sistemática para evaluar la efectividad de la temozolamida en gliomas malignos, de mejor calidad y más completa desarrollada a la fecha (12).

Dentro de los estudios analizados, se identificaron tres experimentos clínicos, abarcando un total de 745 pacientes, que evaluaron la temozolamida en combinación con radioterapia y en comparación con radioterapia sola, para el tratamiento del glioblastoma multiforme. La temozolamida aumentó la Supervivencia Global [hazard ratio (HR) 0,60; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,46 a 0,79; valor de p 0,0003] y aumentó de la Supervivencia Libre de Progresión (HR 0,63, IC del 95%: 0,43 a 0,92; valor P 0,02), en comparación con la radioterapia sola. No obstante, estos beneficios sólo parecen a surgir cuando la temozolamida y la radioterapia se administran en dos fases concomitantes y adyuvantes de tratamiento. De otro lado, la prolongación en la supervivencia y el retraso en la progresión no afecta a la calidad de vida, pero sí pareciera incrementa los eventos adversos (12).

Para el glioblastoma recurrente, dos experimentos clínicos que involucraron un total de 672 pacientes, encontraron que la temozolamida no aumentó la Supervivencia Global (HR 0,9; IC del 95%: 0,76 a 1,06; valor P 0,2), pero sí aumentó la Supervivencia Libre de Progresión en un análisis de subgrupos en pacientes con tumores de grado IV (HR 0,68, IC del 95%: 0,51 a 0,90; valor de p 0,008). No hubo diferencias estadísticamente significativas para los eventos adversos presentados por los grupos comparados (12).

5. Discusión

La evidencia existente proviene de revisiones sistemáticas que, aunque correctamente desarrolladas, están basadas en estudios primarios con aparente alto riesgo de sesgos, particularmente por el inadecuado ocultamiento de las secuencias aleatorias de los pacientes y de las intervenciones recibidas. No obstante, este efecto negativo originado por el inadecuado cumplimiento de los principios metodológicos básicos de los experimentos clínicos, se neutraliza por el hecho de que los desenlaces primarios evaluados, como la mortalidad, son plenamente objetivos. Algo similar ocurre para algunos eventos adversos. No obstante, subsisten algunos vacíos para los desenlaces cuyo cuerpo de evidencia aun es precario y su naturaleza es subjetiva, como la calidad de vida.

La solución de las controversias sobre el diseño de estudios adecuados para los Glioblastomas puede permitir una implementación más precisa y eficaz de las terapias experimentales en la práctica clínica.

Un número significativo de meta-análisis y revisiones sistemáticas se han realizado para evaluar la efectividad de la temozolamida en los pacientes con Glioblastomas. En el año 2013, Hart y colaboradores desarrollaron un meta-análisis dentro de la Colaboración Cochrane. Este es la revisión sistemática para evaluar la efectividad de la temozolamida en gliomas malignos, de mejor calidad y más completa desarrollada a la fecha. En el estudio se incluyeron 8 experimentos clínicos seleccionados a partir de 3293 estudios identificados a través de la búsqueda en 4 sistemas administradores de bases de datos bibliográficas, búsqueda manual para detectar resúmenes de conferencias y el contacto con neuro-oncólogos para identificar estudios en marcha o no publicados. Al desangrar los hallazgos de este estudio se pueden resaltar los siguientes aspectos (12).

Dentro de los estudios analizados, se identificaron tres experimentos clínicos, abarcando un total de 745 pacientes, que evaluaron la temozolamida en combinación con radioterapia y en comparación con radioterapia sola, para el tratamiento del glioblastoma multiforme. De acuerdo a estos estudios, cuando la temozolamida se administra tanto en fases concomitante y adyuvante, es una terapia primaria eficaz para los Glioblastomas Malignos en comparación con la Radioterapia sola. No obstante, estos beneficios sólo parecen surgir cuando la temozolamida y la Radioterapia se administran en dos fases concomitantes y adyuvantes de tratamiento. De otro lado, la prolongación en la supervivencia y el retraso en la progresión no afecta a la calidad de vida, pero sí pareciera incrementar los eventos adversos; el riesgo de complicaciones hematológicas, la fatiga y las infecciones se incrementaron con la administración de temozolamida; asimismo, un experimento clínico

encontró que la temozolamida no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la calidad de vida (12).

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de la reciente revisión sistemática efectuada por Yang y colaboradores. Sin embargo, aunque la Radioterapia y la temozolamida mejoran los resultados de Supervivencia en pacientes con Glioblastomas Malignos, los autores llaman la atención respecto a que el pronóstico de estos pacientes sigue siendo extremadamente pobre. Por ello, la investigación de otros regímenes, como la Radiación Hipo-fraccionada concurrente y adyuvante a la Temozolamida y la adición de otros agentes, como el Bevacizumab, a la Radioterapia estándar y a la Temozolamida, se justifica para mejorar aún más el tratamiento de este tipo de tumores (13).

Para el glioblastoma recurrente, dos experimentos clínicos que involucraron un total de 672 pacientes, encontraron que la temozolamida no aumentó la Supervivencia Global pero sí aumentaron Supervivencia Libre de Progresión en un análisis de subgrupos en pacientes con tumores de grado IV. No hubo diferencias estadísticamente significativas para los eventos adversos presentados por los grupos comparados. En general, la temozolamida en comparación con la quimioterapia estándar, mejora el Tiempo hasta la Progresión, y puede tener beneficios en la calidad de vida al no incrementar la incidencia de los efectos adversos (12).

Para el subgrupo de adultos mayores, la temozolamida sola parece comparable a la Radioterapia en términos de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión, pero con una incidencia superior de eventos adversos. Dos experimentos clínicos, con un total de 664 pacientes en conjunto, al comparar la temozolamida sola versus Radioterapia sola, no encontraron diferencias estadísticamente significativas para la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión. Aunque, la calidad de vida no parece diferir entre los grupos, ciertos eventos adversos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes a quienes se les administro temozolamida (12).

En dos meta-análisis realizado por Yin y colaboradores, publicados entre el 2013 y 2014, que involucraron respectivamente 5 (956 pacientes) y 16 (1765 pacientes) experimentos clínicos, se obtuvieron resultados consistentes con los reportados por Hart y colaboradores (14, 15). Aunque las toxicidades fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron temozolamida, el meta-análisis con el mayor número de pacientes reportó que estas se mantuvieron dentro de un nivel aceptable. Los investigadores resaltan la necesidad de realizar experimentos clínicos futuros para justificar una conclusión definitiva. Adicionalmente, otro meta-análisis desarrollado por los mismos autores, reveló la posible

utilidad de realizar, especialmente en pacientes con Glioblastomas de edad avanzada, pruebas de rutina para determinar el estado del promotor de la enzima MGMT. Los mismos autores reconocen la importancia de desarrollar estudios adicionales para justificar la realización de la prueba en los pacientes más jóvenes (16).

Una revisión sistemática realizada por el mismo grupo de Yin, examinó la efectividad de una amplia variedad de terapias para el tratamiento de pacientes con Glioblastomas Malignos, y dentro de las que se incluye el bevacizumab. Los autores aclararon que, a la fecha, las terapias utilizadas en los experimentos clínicos no lograban justificar un cambio en la atención estándar. Varios reportes sugerían que nuevos tratamientos quirúrgicos, Radioterapia de corto curso, la temozolamida sola, nuevos dispositivos anti-tumorales y el Bevacizumab podrían útiles sólo en algunos subgrupos de pacientes. El perfeccionamiento de los esquemas de tratamiento con temozolamida, además del desarrollo de terapias dirigidas y el empleo de combinaciones agresivas de múltiples drogas, están siendo estudiados para establecer la eficacia favorable, la toxicidad aceptable y la mejor calidad de vida para los pacientes (17).

6. Conclusiones

- Efectividad

Cuando la temozolamida se administra tanto en fases concomitante y adyuvante, es una terapia primaria eficaz para los Glioblastomas Malignos en comparación con la radioterapia sola. Estos efectos se expresan tanto en la Supervivencia Global como en la Supervivencia Libre de Progresión.

En el glioma maligno recurrente, la temozolamida pareciera no incrementar la Supervivencia Global, aunque presenta efectos positivos sobre Supervivencia Libre de Progresión.

En los adultos mayores, el beneficio de administrar temozolamida sola parece comparable a la radioterapia sola, esto en términos de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión.

- Seguridad

El efecto de la temozolamida en la prolongación de la supervivencia y el retraso en la progresión del tumor no afecta la calidad de vida en general, pero sí pareciera incrementar los eventos adversos, algo que ocurre en mayor medida en los pacientes ancianos. Lo anterior aplica tanto para los glioblastomas malignos *de novo* como para los tumores recurrentes.

Referencias bibliográficas

1. Ostrom QT GH, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol.* 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
2. Ferlay J SI, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2014.
3. Kirkpatrick JP YF-F, Sampson JH. Radiotherapy and radiosurgery for tumors of the central nervous system. *Surg Oncol Clin N Am.* 2013;22 (3):445-61.
4. INVIMA. Listado Código Unico de Medicamentos 2013 [cited 2013 4 DE NOVIEMBRE DE 2011]. Available from: http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806:listado-codigo-unico-de-medicamentos&catid=213:consultas-registros-y-documentos-asociados&Itemid=429.
5. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Temodal - Temozolamida. Human Medicines: 2014.
6. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
7. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
8. FDA. Safety Information - Temodar (temozolomide) capsules and for injection [WebContent]. Food and Drug administration: Office of the Commissioner; 2014 [25/11/14]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm211909.htm>.
9. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
10. MHRA MaHpRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 OCTuber 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.

11. EMA EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Sorafenib. 2014 18/6/2014. Report No.
12. Hart MG GR, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews 2013 (4).
13. Yang L-J ZC-F, Lin Z-X. Temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: A systematic review. Cancer Investigation 2014. 2014;32(2):31-6.
14. Yin A-A ZL-H, Cheng J-X, Dong Y, Liu B-L, Han N, Zhang X. Radiotherapy Plus Concurrent or Sequential Temozolomide for Glioblastoma in the Elderly: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2013;8(9).
15. Yin A-A CS, Dong Y, Zhang L-H, Liu B-L, Cheng J-X, Zhang X. A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. Journal of Neuro-Oncology 2014;116(2):315-24.
16. Yin A-A ZL-H, Cheng J-X, Dong Y, Liu B-L, Han N, Zhang X. The predictive but not prognostic value of MGMT promoter methylation status in elderly glioblastoma patients: A meta-analysis. . PLoS ONE 2014;9(1).
17. Yin A-A CJ-X, Zhang X, Liu B-L. The treatment of glioblastomas: A systematic update on clinical Phase III trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013; 87(3):265-82.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|-------------------------|----------------------------|--|--|---------------------------------|
| INVIMA 2011M-0000044-R1 | TEMODAL® Cápsulas 5mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: caja con frasco de vidrio ámbar tipo I, cierre polipropileno/polietileno, cierre a presión x 5, 20 cápsulas caja x 5, 20 sachets (laminado polietileno tereftalato / foil de polietileno de baja densidad) con 1 cápsula cada uno | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |
| INVIMA 2011 M-014897-R1 | TEMODAL® Cápsulas 20mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 20mg Vía de administración: Oral Presentación: caja con frasco de vidrio ámbar tipo I, cierre polipropileno/polietileno, cierre a presión x 5, 20 cápsulas caja x 5, 20 sachets (laminado polietileno tereftalato / foil de polietileno de baja densidad) con 1 cápsula cada uno | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |
| INVIMA 2011M-0000094-R1 | TEMODAL® Cápsulas 100mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 100mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja cartulina con frasco de vidrio color ámbar tipo 1 x 5, 20 cápsulas caja x 5, 20 sachets x 1 capsula en (laminado de polietileno tereftalato/foil | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|----------------------------|-------------------------------|---|--|---------------------------------|
| | | en polietileno de baja densidad) | | |
| INVIMA 2009M-0009548 | TEMODAL® Cápsulas 140mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 140mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja plegadiza más frasco de vidrio ámbar tipo I y tapa de PP x 5, 20 cápsulas duras caja x 5, 20 sachets con 1 cápsula cada uno | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |
| INVIMA 2009M-0009549 | TEMODAL® Cápsulas 180mg | Forma farmacéutica: Sin clasificar Concentración: 180mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja plegadiza más frasco de vidrio ámbar tipo I y tapa de PP x 5, 20 cápsulas duras caja x 5, 20 sachets con 1 cápsula cada uno | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |
| INVIMA 2010 M-014875-R1 | TEMODAL® Cápsulas 250mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 250mg Vía de administración: Oral Presentación: caja con frasco de vidrio ámbar tipo I, cierre polipropileno/polietileno, cierre a presión x 5, 20 cápsulas caja x 5, 20 sachets (laminado polietileno tereftalato / foil de polietileno de baja densidad) con 1 cápsula cada uno | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Merck Sharp y Dohme Corporation |
| INVIMA 2010M-0010658 | TEMODAL® IV | Forma farmacéutica: PL – Polvo liofilizado Concentración: 100mg Vía de administración: Intravenosa Presentación: | Está indicado para el tratamiento de pacientes con: glioblastoma multiforme recién diagnosticado concomitante con radioterapia, y luego con tratamiento coadyuvante. | Merck Sharp y Dohme Corporation |

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|----------------------|------------------|---|--|----------------------|
| | | Caja con un frasco vial de vidrio | Gliomas malignos, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de la terapia estándar. Melanoma maligno metastásico avanzado, como primera línea de tratamiento. | |
| INVIMA 2013M-0014571 | TEDOLIX® 5mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con un frasco blanco de polietileno de alta densidad con tapa blanca de polietileno de alta densidad tipo rosca por 5, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado | PROCAPS S.A. |
| INVIMA 2013M-0014630 | TEDOLIX® 20mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 20mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con un frasco blanco de polietileno de alta densidad con tapa blanca de polietileno de alta densidad tipo rosca por 5, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | PROCAPS S.A. |
| INVIMA 2013M-0014642 | TEDOLIX® 100mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 100mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con un frasco blanco de polietileno de alta densidad con tapa blanca de polietileno de alta densidad tipo rosca por 5, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | PROCAPS S.A. |
| INVIMA 2013M-0014643 | TEDOLIX® 250mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales | PROCAPS S.A. |

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|-------------------------|------------------------------------|---|--|---------------------------|
| | | Concentración: 250mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con un frasco blanco de polietileno de alta densidad con tapa blanca de polietileno de alta densidad tipo rosca por 5 cápsulas | como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | |
| INVIMA 2013M-0014794 | HB ONCOBRAIN® 5mg Cápsulas | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco de vidrio ámbar tipo III y tapa en PP/PE con gel desecante conteniendo 5 cápsulas. | Temozolamida está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento de monoterapia; En niños a partir de los tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que hayan demostrado recurrencia o progresión después de la terapia estándar | HB Human Bioscience S.A.S |
| INVIMA 2013M-0014795 | HB ONCOBRAIN® 20mg Cápsulas | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 20mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco de vidrio ámbar tipo III y tapa en PP/PE con gel desecante conteniendo 5 cápsulas. | Temozolamida está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento de monoterapia; En niños a partir de los tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que hayan demostrado recurrencia o progresión después de la terapia estándar | HB Human Bioscience S.A.S |
| INVIMA 2013M-0014632 | HB ONCOBRAIN® 100mg Cápsulas | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 100mg Vía de administración: | Temozolamida está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, concomitante con | HB Human Bioscience S.A.S |

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|-------------------------|------------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| | | Oral Presentación: Caja con frasco de vidrio ámbar tipo III con 5, 20 cápsulas. | radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento de monoterapia; En niños a partir de los tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que hayan demostrado recurrencia o progresión después de la terapia estándar | |
| INVIMA 2014M-0015017 | TEMOZOLAMID A Cápsulas 5mg | Forma farmacéutica: TN – Tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco ámbar de vidrio tipo I con cierre en polipropileno (PP) a prueba de niños que contiene 5, 14 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Fresenius Kabi Oncology LTDA |
| INVIMA 2014M-0015244 | TEMOZOLAMID A Cápsulas 20mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 20mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco ámbar de vidrio tipo I con cierre (tapa) en polipropileno a prueba de niños que contiene 5, 14, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Fresenius Kabi Oncology Limited |
| INVIMA 2014M-0014987 | TEMOZOLAMID A Cápsulas 100mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 100mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco ámbar de vidrio tipo I con cierre en polipropileno a prueba de | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Fresenius Kabi Oncology Limited |

| Registro Sanitario | Nombre comercial | Consideraciones Farmacéuticas | Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada | Titular del registro |
|-------------------------|------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| | | niños que contiene 5, 14, 20 cápsulas | | |
| INVIMA 2014M-0015047 | TEMOZOLAMID A Cápsulas 140mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 140mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco ámbar de vidrio tipo I con cierre (tapa) en polipropileno a prueba de niños que contiene 5, 14, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Fresenius Kabi Oncology Limited |
| INVIMA 2014M-0015017 | TEMOZOLAMID A Cápsulas 180mg | Forma farmacéutica: CD – Cápsula dura Concentración: 180mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja con frasco ámbar de vidrio tipo I con cierre (tapa) en polipropileno a prueba de niños que contiene 5, 14, 20 cápsulas | Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado. | Fresenius Kabi Oncology Limited |

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

| Desenlace | Puntuación media del grupo |
|---|----------------------------|
| Supervivencia Libre de Progresión | 8.25 |
| Supervivencia Global | 7.5 |
| Tiempo hasta la Progresión del Tumor | 0 |
| Eventos Adversos | 7 |
| Calidad de Vida | 0 |
| Capacidad Funcional Neurológica y Cognitiva | 7 |

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

| Reporte de búsqueda electrónica No. 1 | | |
|---------------------------------------|---|---------|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | MEDLINE | |
| Plataforma | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | 14/11/2014 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2010-2014 | |
| Restricciones de lenguaje | Inglés | |
| Otros límites | Revisiones Sistemáticas / Meta-análisis | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | #20 "Search (((malignant glioma) AND (((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol)) AND (((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy)) AND ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 56 |
| | #19 "Search (((malignant glioma) AND (((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol)) AND (((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy)) AND ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival) Filters: Meta-Analysis; published in the last 5 years" | 11 |
| | #18 "Search (((malignant glioma) AND (((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol)) AND (((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy)) AND ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival) Filters: published in the last 5 years" | 1826 |
| | #17 "Search (((malignant glioma) AND (((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol)) AND (((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy)) AND ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival)" | 6568 |
| | #16 "Search ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival" | 3361234 |
| | #15 "Search ((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy" | 456765 |

| | | |
|-----------------------------------|---|---------|
| | #14 "Search ((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol" | 275117 |
| | #13 "Search tumor progression" | 167277 |
| | #12 "Search adverse effects" | 1823041 |
| | #11 "Search cognitive function" | 123864 |
| | #10 "Search neurological outcome" | 32859 |
| | #9 "Search overall survival" | 1354978 |
| | #8 "Search progression free survival" | 82011 |
| | #7 "Search quality of life" | 232075 |
| | #6 "Search bevacizumab" | 10063 |
| | #5 "Search placebo" | 176160 |
| | #4 "Search stupp protocol" | 43 |
| | #3 "Search radiotherapy" | 272674 |
| | #2 "Search temozolomide" | 3978 |
| | #1 "Search malignant glioma" | 68189 |
| Referencias identificadas | 56 | |
| Referencias sin duplicados | 56 | |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | MEDLINE | |
| Plataforma | PubMed | |
| Fecha de búsqueda | 14/11/2014 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2010-2014 | |
| Restricciones de lenguaje | Inglés | |
| Otros límites | Revisiones Sistemáticas / Meta-análisis | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | #72 "Search ((((((malignant glioma) AND (((temozolomide) OR radiotherapy) OR stupp protocol)) AND (((placebo) OR bevacizumab) OR radiotherapy)) AND ((((((quality of life) OR progression free survival) OR neurological outcome) OR cognitive function) OR adverse effects) OR tumor progression) OR overall survival)) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) AND ((((((""Glioma/drug therapy""[Majr] OR ""Glioma/epidemiology""[Majr] OR ""Glioma/radiotherapy""[Majr] OR ""Glioma/rehabilitation""[Majr] OR ""Glioma/therapy""[Majr]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) AND (((temozolomide AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (((""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Mair] OR | 3 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | |
|---------------------------------------|---|
| | <p> ""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) AND ((((((""Placebos/therapeutic use""[Majr] OR ""Placebos/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) OR (""bevacizumab"" [Supplementary Concept] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) OR (((""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) AND ((((((""Quality of Life/psychology""[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) OR (""Disease-Free Survival""[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) OR (((""Neurobehavioral Manifestations/complications""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/diagnostic use""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/drug therapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/epidemiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/etiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pathology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pharmacology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/radiotherapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/rehabilitation""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/statistics and numerical data""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])))) OR (""adverse effects"" [Subheading] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat]))))" </p> |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|--|---|
| #71 | <p>"Search (((((("Glioma/drug therapy"[Majr] OR "Glioma/epidemiology"[Majr] OR "Glioma/radiotherapy"[Majr] OR "Glioma/rehabilitation"[Majr] OR "Glioma/therapy"[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) AND (((temozolomide AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) OR ((("Radiotherapy/administration and dosage"[Majr] OR "Radiotherapy/adverse effects"[Majr] OR "Radiotherapy/complications"[Majr] OR "Radiotherapy/therapeutic use"[Majr] OR "Radiotherapy/therapy"[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) AND (((((("Placebos/therapeutic use"[Majr] OR "Placebos/therapy"[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) OR ("bevacizumab"[Supplementary Concept] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) OR ((("Radiotherapy/administration and dosage"[Majr] OR "Radiotherapy/adverse effects"[Majr] OR "Radiotherapy/complications"[Majr] OR "Radiotherapy/therapeutic use"[Majr] OR "Radiotherapy/therapy"[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) AND (((("Quality of Life/psychology"[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) OR ("Disease-Free Survival"[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat]))) OR ((("Neurobehavioral Manifestations/complications"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/diagnostic use"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/drug therapy"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/epidemiology"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/etiology"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/pathology"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/pharmacology"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/radiotherapy"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/rehabilitation"[Majr] OR "Neurobehavioral Manifestations/statistics"</p> | 3 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|---|-------|
| | and numerical data""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""adverse effects"" [Subheading] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | |
| #70 | "Search ((((((""Quality of Life/psychology""[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""Disease-Free Survival""[Majr] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (((""Neurobehavioral Manifestations/complications""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/diagnostic use""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/drug therapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/epidemiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/etiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pathology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pharmacology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/radiotherapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/rehabilitation""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/statistics and numerical data""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""adverse effects"" [Subheading] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 15287 |
| #69 | "Search ((((((""Placebos/therapeutic use""[Majr] OR ""Placebos/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (""bevacizumab"" [Supplementary Concept] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (((""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Majr] OR | 293 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|---|---------|
| | <p>""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years"</p> | |
| #68 | <p>"Search ((temozolomide AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) OR (((""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""last 5 years""[PDat])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years"</p> | 169 |
| #67 | "Search neoplasm progression" | 145855 |
| #64 | "Search ""adverse effects"" [Subheading]" | 1721506 |
| #63 | <p>"Search ""adverse effects"" [Subheading] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years"</p> | 14656 |
| #61 | <p>"Search (""Neurobehavioral Manifestations/complications""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/diagnostic use""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/drug therapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/epidemiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/etiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pathology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pharmacology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/radiotherapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/rehabilitation""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/statistics and numerical data""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr])")"</p> | 85269 |
| #60 | <p>"Search (""Neurobehavioral Manifestations/complications""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/diagnostic use""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/drug therapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/epidemiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/etiology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr])")"</p> | 532 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|---|-------|
| | Manifestations/pathology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/pharmacology""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/radiotherapy""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/rehabilitation""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/statistics and numerical data""[Majr] OR ""Neurobehavioral Manifestations/therapy""[Majr]) Filters: Meta- Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | |
| #57 | "Search ""Survival/statistics and numerical data""[Majr]" | 0 |
| #56 | "Search ""Survival/statistics and numerical data""[Majr] Schema: all Filters: Meta- Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 0 |
| #55 | "Search ""Survival/statistics and numerical data""[Majr] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 0 |
| #52 | "Search ""Disease-Free Survival""[Majr]" | 151 |
| #51 | "Search ""Disease-Free Survival""[Majr] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 4 |
| #49 | "Search ""Quality of Life/psychology""[Majr]" | 9026 |
| #48 | "Search ""Quality of Life/psychology""[Majr] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 161 |
| #46 | "Search ""bevacizumab"" [Supplementary Concept]" | 6569 |
| #45 | "Search ""bevacizumab"" [Supplementary Concept] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 179 |
| #42 | "Search (""Placebos/therapeutic use""[Majr] OR ""Placebos/therapy""[Majr])" | 826 |
| #41 | "Search (""Placebos/therapeutic use""[Majr] OR ""Placebos/therapy""[Majr]) Filters: Meta- Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 23 |
| #37 | "Search (""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr])" | 14886 |
| #36 | "Search (""Radiotherapy/administration and dosage""[Majr] OR ""Radiotherapy/adverse effects""[Majr] OR ""Radiotherapy/complications""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapeutic use""[Majr] OR ""Radiotherapy/therapy""[Majr]) Filters: Meta- | 92 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 2 | | |
|---------------------------------------|---|-------|
| | Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | |
| #33 | "Search radiotherapy Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 2290 |
| #32 | "Search ""temozolomide"" [Supplementary Concept]" | 2539 |
| #31 | "Search ""temozolomide"" [Supplementary Concept] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 30 |
| #29 | "Search ""temozolomide hexyl ester"" [Supplementary Concept]" | 1 |
| #28 | "Search ""temozolomide hexyl ester"" [Supplementary Concept] Schema: all Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 0 |
| #27 | "Search ""temozolomide hexyl ester"" [Supplementary Concept] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 0 |
| #25 | "Search temozolomide Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 77 |
| #23 | "Search (""Glioma/drug therapy""[Majr] OR ""Glioma/epidemiology""[Majr] OR ""Glioma/radiotherapy""[Majr] OR ""Glioma/rehabilitation""[Majr] OR ""Glioma/therapy""[Majr])" | 16169 |
| #22 | "Search (""Glioma/drug therapy""[Majr] OR ""Glioma/epidemiology""[Majr] OR ""Glioma/radiotherapy""[Majr] OR ""Glioma/rehabilitation""[Majr] OR ""Glioma/therapy""[Majr]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years" | 136 |
| Referencias identificadas | | 3 |
| Referencias sin duplicados | | 0 |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 3 | |
|---------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | EMBASE (Incluye Cochrane Library) |
| Plataforma | Elsevier |
| Fecha de búsqueda | 15/11/2014 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2010-2014 |
| Restricciones de lenguaje | Inglés |
| Otros límites | Revisiones Sistemáticas / Meta-análisis |

| | | | |
|--|----|---|--------|
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 17 | 'malignant glioma'/exp OR 'malignant glioma' AND ('temozolamide' AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND [2010-2014]/py)) AND ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py OR ('bevacizumab' AND [2010-2014]/py)) AND ('quality of life' AND [2010-2014]/py OR ('progression free survival' AND [2010-2014]/py) OR ('overall survival' AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (cognitive AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (adverse AND effects AND [2010-2014]/py) OR (time AND to AND tumor AND [2010-2014]/py)) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py, | 44 |
| | 16 | malignant glioma'/exp OR 'malignant glioma' AND [2010-2014]/py AND ('temozolamide' AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND [2010-2014]/py)) AND ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py OR ('bevacizumab' AND [2010-2014]/py)) AND ('quality of life' AND [2010-2014]/py OR ('progression free survival' AND [2010-2014]/py) OR ('overall survival' AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (cognitive AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (adverse AND effects AND [2010-2014]/py) OR (time AND to AND tumor AND [2010-2014]/py)), | 2759 |
| | 15 | quality of life' AND [2010-2014]/py OR ('progression free survival' AND [2010-2014]/py) OR ('overall survival' AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (cognitive AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (adverse AND effects AND [2010-2014]/py) OR (time AND to AND tumor AND [2010-2014]/py) | 447185 |
| | 14 | 'radiotherapy' AND [2010-2014]/py OR ('bevacizumab' AND [2010-2014]/py) | 148081 |
| | 13 | 'temozolamide' AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND [2010-2014]/py), | 130797 |
| | 12 | time AND to AND tumor AND [2010-2014]/ | 110766 |
| | 11 | adverse AND effects AND [2010-2014]/py | 110839 |
| | 10 | cognitive AND functional AND status AND [2010-2014] | 4835 |
| | 9 | neurological AND functional AND status AND [2010-2014] | 2163 |
| | 8 | 'overall survival' AND [2010-2014]/ | 100959 |
| | 7 | 'progression free survival' AND [2010-2014] | 36173 |

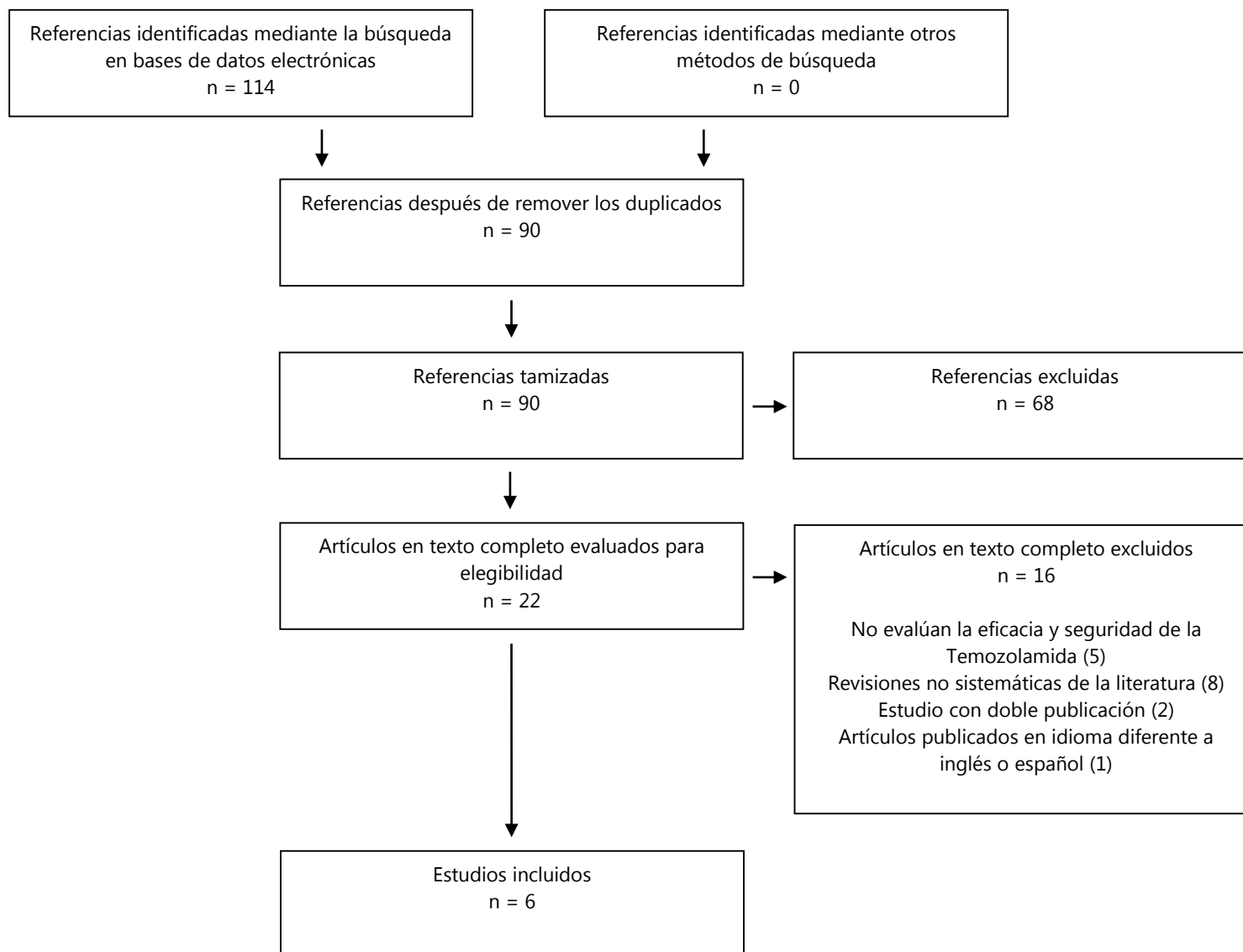
| | | |
|-----------------------------------|---|--------|
| | 6 'quality of life' AND [2010-2014]/ | 145702 |
| | 5 'bevacizumab' AND [2010-2014] | 21603 |
| | 4 stupp AND protocol AND [2010-2014]/py | 113 |
| | 3 'radiotherapy' AND [2010-2014]/py, | 130667 |
| | 2 'temozolamide' AND [2010-2014]/py | 207 |
| | 1 'malignant glioma'/exp OR 'malignant glioma' AND [2010-2014]/py | 19812 |
| Referencias identificadas | 44 | |
| Referencias sin duplicados | 34 | |

| Reporte de búsqueda electrónica No. 4 | | |
|--|---|----|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | EMBASE (Incluye Cochrane Library) | |
| Plataforma | Elsevier | |
| Fecha de búsqueda | 15/11/2014 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2010-2014 | |
| Restricciones de lenguaje | Inglés | |
| Otros límites | Revisiones Sistemáticas / Meta-análisis | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 33 malignant glioma'/exp OR 'malignant glioma' AND ('temozolamide' AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND [2010-2014]/py)) AND ('radiotherapy' AND [2010-2014]/py OR ('bevacizumab' AND [2010-2014]/py)) AND ('quality of life' AND [2010-2014]/py OR ('progression free survival' AND [2010-2014]/py) OR ('overall survival' AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (cognitive AND functional AND status AND [2010-2014]/py) OR (adverse AND effects AND [2010-2014]/py) OR (time AND to AND tumor AND [2010-2014]/py)) AND 'glioblastoma'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py AND ('temozolamide' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2009-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)) AND ('bevacizumab'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)) AND ('quality of life'/de AND ([cochrane review]/lim OR | 11 |

| | | |
|----|---|-------|
| | [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim AND [2010-2014]/py OR ('overall survival'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('cognition'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (effects AND adverse AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('tumor growth'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)),11,15 Nov 2014 | |
| 32 | glioblastoma'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py AND ('temozolamide' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2009-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)) AND ('bevacizumab'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)) AND ('quality of life'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py OR ('overall survival'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('cognition'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (effects AND adverse AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('tumor growth'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py)), | 11 |
| 31 | quality of life'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py OR ('overall survival'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (neurological AND functional AND status AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('cognition'/de AND ([cochrane review]/lim OR | 14181 |

| | | |
|-----------------------------------|--|------|
| | [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim AND [2010-2014]/py) OR (effects AND adverse AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR ('tumor growth'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py), | |
| 30 | 'bevacizumab'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py), | 1180 |
| 29 | 'temozolamide' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2009-2014]/py OR ('radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) OR (stupp AND protocol AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py) | 587 |
| 28 | 'tumor growth'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 209 |
| 27 | effects AND adverse AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 6782 |
| 26 | 'cognition'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 1271 |
| 25 | neurological AND functional AND status AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 34 |
| 24 | 'overall survival'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 2776 |
| 23 | 'quality of life'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 4493 |
| 22 | ,stupp AND protocol AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 1 |
| 21 | 'radiotherapy'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 585 |
| 20 | 'bevacizumab'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 605 |
| 19 | 'temozolamide' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2009-2014]/py | 1 |
| 18 | 'glioblastoma'/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py | 188 |
| Referencias identificadas | | 11 |
| Referencias sin duplicados | | 0 |

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews 2013 4 (CD007415)

Yang L-J, Zhou C-F, Lin Z-X. Temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: A systematic review. Cancer Investigation 2014 32:2 (31-36)

Yin A-A, Zhang L-H, Cheng J-X, Dong Y, Liu B-L, Han N, Zhang X. The predictive but not prognostic value of MGMT promoter methylation status in elderly glioblastoma patients: A meta-analysis. PLoS ONE 2014 9:1 Article Number e85102.

Yin A-A, Cai S, Dong Y, Zhang L-H, Liu B-L, Cheng J-X, Zhang X. A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. Journal of Neuro-Oncology 2014 116:2 (315-324)

Yin A-A, Zhang L-H, Cheng J-X, Dong Y, Liu B-L, Han N, Zhang X. Radiotherapy Plus Concurrent or Sequential Temozolomide for Glioblastoma in the Elderly: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2013 8:9 Article Number e74242

Yin A-A, Cheng J-X, Zhang X, Liu B-L. The treatment of glioblastomas: A systematic update on clinical Phase III trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013 87:3 (265-282)

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Swartz AM, Li QJ, Sampson JH. Rindopepimut: a promising immunotherapeutic for the treatment of glioblastoma multiforme. *Immunotherapy*. 2014 Jun;6(6):679-90. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Messali A, Villacorta R, Hay JW. A review of the economic burden of glioblastoma and the cost effectiveness of pharmacologic treatments. *Pharmacoeconomics*. 2014 Dec;32(12):1201-12. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ; AANS/CNS Joint Guidelines Committee. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2014 Jul;118(3):489-99. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Kukreja S, Ambekar S, Sin AH, Nanda A. Cumulative survival analysis of patients with spinal myxopapillary ependymomas in the first 2 decades of life. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Apr;13(4):400-7. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Morshed RA, Cheng Y, Auffinger B, Wegscheid ML, Lesniak MS. The potential of polymeric micelles in the context of glioblastoma therapy. *Front Pharmacol*. 2013 Dec 30;4:157. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Simonetti G, Trevisan E, Silvani A, Gaviani P, Botturi A, Lamperti E, Beecher D, Bertero L, Bosa C, Salmaggi A. Safety of bevacizumab in patients with malignant gliomas: a systematic review. *Neurol Sci*. 2014 Jan;35(1):83-9. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Beauchesne P. Three-times daily ultrafractionated radiation therapy, a novel and promising regimen for glioblastoma patients. *Cancers (Basel)*. 2013 Sep 25;5(4):1199-211. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1842-50. REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Jiang G, Li RH, Sun C, Jia HY, Lei TC, Liu YQ. Efficacy and safety between temozolomide alone and temozolomide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014 Jan;35(1):315-22. TRATA DE OTRA TIPO DE TUMORES

Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2013 Dec;115(3):317-22. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Feldman WB, Clark AJ, Safaee M, Ames CP, Parsa AT. Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: distinct outcomes in adults versus children: a systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2013 Oct;19(4):471-6. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. *Neuro Oncol.* 2013 Nov;15(11):1532-42. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Babu R, Hatef J, McLendon RE, Cummings TJ, Sampson JH, Friedman AH, Adamson C. Clinicopathological characteristics and treatment of rhabdoid glioblastoma. *J Neurosurg.* 2013 Aug;119(2):412-9. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Deling L, Nan J, Yongji T, Shuqing Y, Zhixian G, Jisheng W, Liwei Z. Intraventricular ganglioglioma prognosis and hydrocephalus: the largest case series and systematic literature review. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Jul;155(7):1253-60. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Discov Med.* 2013 Apr;15(83):221-30. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Veeravagu A, Jiang B, Ludwig C, Chang SD, Black KL, Patil CG. Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD009319. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Cage TA, Clark AJ, Aranda D, Gupta N, Sun PP, Parsa AT, Auguste KI. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr.* 2013 Jun;11(6):673-81. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, Demakas JJ, Fairbanks RK, Cooke BS, Lamm AF, Lee CM. Clinical outcomes of gamma knife radiosurgery in the salvage treatment of patients with recurrent high-grade glioma. *World Neurosurg.* 2013 Dec;80(6):872-8. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

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.* 2013 May;139(5):719-26. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Zinn PO, Colen RR, Kasper EM, Burkhardt JK. Extent of resection and radiotherapy in GBM: A 1973 to 2007 surveillance, epidemiology and end results analysis of 21,783 patients. *Int J Oncol.* 2013 Mar;42(3):929-34. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Reddy GD, Sen AN, Patel AJ, Bollo RJ, Jea A. Glioblastoma of the cerebellum in children: report of five cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2013 May;29(5):821-32. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2013 Apr;118(4):859-65. doi: 10.3171/2012.10.JNS12169. Epub 2012 Nov 23. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Kleinberg L. Polifeprosan 20, 3.85% carmustine slow-release wafer in malignant glioma: evidence for role in era of standard adjuvant temozolomide. *Core Evid.* 2012;7:115-30. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Scaringi C, Minniti G, Caporello P, Enrici RM. Integrin inhibitor cilengitide for the treatment of glioblastoma: a brief overview of current clinical results. *Anticancer Res.* 2012 Oct;32(10):4213-23. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Narayan RS, Fedrigo CA, Stalpers LJ, Baumert BG, Sminia P. Targeting the Akt-pathway to improve radiosensitivity in glioblastoma. *Curr Pharm Des.* 2013;19(5):951-7. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol.* 2012 Sep;85(1017):e770-81. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Shen C, Bao WM, Yang BJ, Xie R, Cao XY, Luan SH, Mao Y. Cognitive deficits in patients with brain tumor. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jul;125(14):2610-7. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):916-26. Epub 2012 Aug 8. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Trikalinos TA, Olkin I. Meta-analysis of effect sizes reported at multiple time points: a multivariate approach. *Clin Trials.* 2012 Oct;9(5):610-20. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M. Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anticancer Drugs.* 2012 Nov;23(10):1099-106. REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Spinelli GP, Miele E, Lo Russo G, Miscusi M, Codacci-Pisanelli G, Petrozza V, Papa A, Frati L, Della Rocca C, Gulino A, Tomao S. Chemotherapy and target therapy in the management of adult high- grade gliomas. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012 Oct;12(8):1016-31. REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Shahideh M, Fallah A, Munoz DG, Loch Macdonald R. Systematic review of primary intracranial glioblastoma multiforme with symptomatic spinal metastases, with two illustrative patients. J Clin Neurosci. 2012 Aug;19(8):1080-6. REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Lombardi G, Zustovich F, Farina P, Polo V, Farina M, Puppa AD, Bertorelle R, Gardiman MP, Berti F, Zagonel V. Cilengitide in bevacizumab-refractory high-grade glioma: two case reports and critical review of the literature. Anticancer Drugs. 2012 Aug;23(7):749-53. REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Mattox AK, Lark AL, Adamson DC. Marked response of gliomatosis cerebri to temozolomide and whole brain radiotherapy. Clin Neurol Neurosurg. 2012 May;114(4):299-306. ESTUDIO CON MUY BAJO NIVEL DE EVIDENCIA

Weller M, Stupp R, Hegi M, Wick W. Individualized targeted therapy for glioblastoma: fact or fiction? Cancer J. 2012 Jan-Feb;18(1):40-4. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Hegi ME, Janzer RC, Lambiv WL, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Hartmann C, von Deimling A, Martinet D, Besuchet Schmutz N, Diserens AC, Hamou MF, Bady P, Weller M, van den Bent MJ, Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R, Mokhtari K, Wesseling P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Presence of an oligodendroglioma-like component in newly diagnosed glioblastoma identifies a pathogenetically heterogeneous subgroup and lacks prognostic value: central pathology review of the EORTC_26981/NCIC_CE.3 trial. Acta Neuropathol. 2012 Jun;123(6):841-52. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Gunjur A, Lau E, Taouk Y, Ryan G. Early post-treatment pseudo-progression amongst glioblastoma multiforme patients treated with radiotherapy and temozolomide: a retrospective analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011 Dec;55(6):603-10. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Shah AH, Madhavan K, Heros D, Raper DM, Iorgulescu JB, Lally BE, Komotar RJ. The management of incidental low-grade gliomas using magnetic resonance imaging: systematic review and optimal treatment paradigm. Neurosurg Focus. 2011Dec;31(6):E12. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Lam N, Chambers CR. Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma in a Canadian province: efficacy versus effectiveness and the impact of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase promoter methylation. J Oncol Pharm Pract. 2012 Jun;18(2):229-38. ESTUDIO CON MUY BAJO NIVEL DE EVIDENCIA

Dong J, Huang Q. Targeting glioma stem cells: enough to terminate gliomagenesis? Chin Med J (Engl). 2011 Sep;124(17):2756-63. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Tabatabai G, Tonn JC, Stupp R, Weller M. The role of integrins in glioma biology and anti-glioma therapies. *Curr Pharm Des.* 2011;17(23):2402-10. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Tsung AJ, Prabhu SS, Lei X, Chern JJ, Benjamin Bekele N, Shonka NA. Cerebellar glioblastoma: a retrospective review of 21 patients at a single institution. *J Neurooncol.* 2011 Dec;105(3):555-62. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Olson RA, Brastianos PK, Palma DA. Prognostic and predictive value of epigenetic silencing of MGMT in patients with high grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2011 Nov;105(2):325-35. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD007294 NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Pichler J, Marosi C. [Drug therapy of patients with recurrent glioblastoma: is there any evidence?]. *Wien Med Wochenschr.* 2011 Jan;161(1-2):26-31. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Clavier JB, Voirin J, Kehrli P, Noël G. [Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas]. *Cancer Radiother.* 2010 Dec;14(8):739-54. PUBLIDADO EN UN IDIOMA DISTINTO A INGLÉS O ESPAÑOL

Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W; European Federation of Neurological Societies. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1124-33. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Chan MD, Tatter SB, Lesser G, Shaw EG. Radiation oncology in brain tumors: current approaches and clinical trials in progress. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010 Aug;20(3):401-8. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Wick W, Weller M. [Anaplastic glioma. Neuropathology, molecular diagnostics and current study concepts]. *Nervenarzt.* 2010 Aug;81(8):928-30, 932-5. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

De Witt Hamer PC. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: a systematic review of clinical studies. *Neuro Oncol.* 2010 Mar;12(3):304-16. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Maucort-Boulch D, Baron MH, Pommier P, Weber DC, Mizoe JE, Rochat J, Boissel JP, Balosso J, Tsujii H, Amsallem E. Rationale for carbon ion therapy in high-grade glioma based on a

review and a meta-analysis of neutron beam trials. Cancer Radiother. 2010 Jan;14(1):34-41.
NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Han SJ, Yang I, Otero JJ, Ahn BJ, Tihan T, McDermott MW, Berger MS, Chang SM, Parsa AT. Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30 consecutive patients. J Neurosurg. 2010 May;112(5):990-6. NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Primary spinal cord glioblastoma: A systematic review. Bhatia A., Zhang Q., Lok E., Wong E.T. Journal of Clinical Oncology 2014 32:15 SUPPL. 1 NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Optimal glioblastoma treatment in elderly patients: A systematic review. Simonetti G., Petruzzi A., Gaviani P., Botturi A., Lamperti E., Salmaggi A., Silvani A. European Journal of Neurology 2014 21 SUPPL. 1 (273) RESUMEN DE UN EVENTO Y NO UNA PUBLICACIÓN

Optimal glioblastoma treatment in elderly patients: A systematic review. Simonetti G., Petruzzi A., Gaviani P., Botturi A., Lamperti E., Salmaggi A., Silvani A. Journal of Neurology 2014 261 SUPPL. 1 (S188) RESUMEN DE UN EVENTO Y NO UNA PUBLICACIÓN

The role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Brat D.J., Ryken T.C., Kalkanis S.N., Olson J.J. Journal of Neuro-Oncology 2014 118:3 (461-478). NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. Tye K., Engelhard H.H., Slavin K.V., Nicholas M.K., Chmura S.J., Kwok Y., Ho D.S., Weichselbaum R.R., Koshy M. Journal of Neuro-Oncology 2014 117:2 (321-327). NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

The role of cytoreductive surgery in the management of progressive glioblastoma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Ryken T.C., Kalkanis S.N., Buatti J.M., Olson J.J.

Journal of Neuro-Oncology 2014 118:3 (479-488) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

A review of scientific literature on optimal glioblastoma treatment in elderly patients. Simonetti G., Gaviani P., Lamperti E., Silvani A. Journal of the Neurological Sciences 2013 333 SUPPL. 1 (e622) RESUMEN DE UN EVENTO Y NO UNA PUBLICACIÓN

Treatment with heavy charged particles: Systematic review of clinical data and current clinical (comparative) trials. Combs S.E., Debus J. Acta Oncologica 2013 52:7 (1272-1286) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Progression-free survival as a surrogate endpoint for hazard ratio and median overall survival in glioblastoma: A literature-based meta-analysis from 91 trials. Han K., Ren M., Wick W., Jin

J., Abrey L., Das A., Reardon D. European Journal of Cancer 2013 49 SUPPL. 2 (S775-S776)
NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Optimal management of brain metastases from breast cancer: Issues and considerations
Bartsch R., Berghoff A.S., Preusser M. CNS Drugs 2013 27:2 (121-134) NO EVALUA LA
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Targeting core (mutated) pathways of high-grade gliomas: Challenges of intrinsic resistance
and drug efflux. Lin F., De Gooijer M.C., Hanekamp D., Brandsma D., Beijnen J.H., Van
Tellingen O. CNS Oncology 2013 2:3 (271-288) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
LA TEMOZOLAMIDA

Novel immunotherapy for anaplastic astrocytoma. Yaeger T.E. Journal of Radiation Oncology
2013 2:1 (1-5) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

ADC values and prognosis of malignant astrocytomas: Does lower ADC predict a worse
prognosis independent of grade of tumor?-a meta-analysis. Zulfiqar M., Yousem D.M., Lai H.
American Journal of Roentgenology 2013 200:3 (624-629) NO EVALUA LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Retrospective study of radiotherapy treatment on survival in glioblastoma multiforme
patients at ramathibodi hospital Puddhikarant P. European Journal of Cancer 2013 49 SUPPL.
1 (S18-S19) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Duffau H. A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): Oncological
and functional outcomes. Neurochirurgie 2013 59:1 (2-8) REVISIÓN NO SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA

Affronti M.L., Woodring S., Allen K., Herndon J.E., McSherry F., Peters K.B., Friedman H.S.,
Desjardins A., Freeman W., Cheshire S., Cone C., Kalinowski K.H., Kim J.-Y., Lay H.H.,
Poillucci V., Southerland C., Tetterton J., Kirkpatrick J., Vredenburgh J.J. Phase II study to
evaluate the efficacy and safety of intravenous palonosetron in primary malignant glioma
patients receiving standard radiotherapy and concomitant temozolomide. Neuro-Oncology
2012 14 SUPPL. 6 (vi156) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Corwin D., Holdsworth C., Stewart R., Baldock A., Rockne R., Swanson K. Virtual clinical
trials: Implications for spatially optimizing radiotherapy plans using a patient-specific model
of glioma. Neuro-Oncology 2012 14 SUPPL. 6 (vi163) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE LA TEMOZOLAMIDA

Santos M.A., Lefeuvre D., Le Teuff G., Bouda D., Bourgier C., Domont J., Dhermain F., Soria
J.-C., Deutsch E., Pignon J.-P. Evaluation of toxicities of target therapy phase I and II trials
on glioblastoma multiforme patients treated by curative radiotherapy: A meta-analysis.
Journal of Clinical Oncology 2012 30:15 SUPPL. 1 NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE LA TEMOZOLAMIDA

Wang Y.-M., Jin B.-Z., Ai F., Duan C.-H., Lu Y.-Z., Dong T.-F., Fu Q.-L. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012 69:5 (1213-1220) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Mohindra P., Sinha R.N., Andrews R.J., Khuntia D. Non-cytotoxic radiosensitizers in brain radiotherapy: Journey till the first decade of this millennium. *Current Cancer Drug Targets* 2012 12:3 (260-278) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Amichetti M., Amelio D. A review of the role of re-irradiation in recurrent high-grade Glioma (HGG). *Cancers* 2011 3:4 (4061-4089) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Henriksson R., Asklund T., Poulsen H.S. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: A review. *Journal of Neuro-Oncology* 2011 104:3 (639-646) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Wu J.-S., Zhang J., Zhuang D.-X., Yao C.-J., Qiu T.-M., Lu J.-F., Zhu F.-P., Mao Y., Zhou L.-F. Current status of cerebral glioma surgery in China. *Chinese Medical Journal* 2011 124:17 (2569-2577) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Dixit S., Hingorani M., Achawal S., Scott I. The sequential use of carmustine wafers (Gliadel®) and post-operative radiotherapy with concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide: A clinical review. *British Journal of Neurosurgery* 2011 25:4 (459-469) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Pannullo S.C., Fraser J.F., Moliterno J., Cobb W., Stieg P.E. Stereotactic radiosurgery: A meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *Journal of Neuro-Oncology* 2011 103:1 (1-17) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Reardon D.A., Turner S., Peters K.B., Desjardins A., Gururangan S., Sampson J.H., McLendon R.E., Herndon II J.E., Jones L.W., Kirkpatrick J.P., Friedman A.H., Vredenburgh J.J., Bigner D.D., Friedman H.S. A review of VEGF/VEGFR-targeted therapeutics for recurrent glioblastoma. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2011 9:4 (414-427) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Madden J.R., Addo-Yobo S.O., Donson A.M., Liu A.K., McNatt S.A., Kleinschmidt-Demasters B.K., Fenton L.Z., Foreman N.K., Smith A.A. Radiation-induced glioblastoma multiforme in children treated for medulloblastoma with characteristics of both medulloblastoma and glioblastoma multiforme. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2010 32:7 (e272-e278) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

De Witt Hamer P.C. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: A systematic review of clinical studies. *Neuro-Oncology* 2010 12 SUPPL. 3 (iii40) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

De Witt Hamer P.C. Small molecule kinase inhibitors in glioblastoma: A systematic review of clinical studies. *Neuro-Oncology* 2010 12:3 (304-316) ESTUDIO CON DOBLE PUBLICACIÓN

Wick W., Puduvalli V.K., Chamberlain M.C., Van Den Bent M.J., Carpentier A.F., Cher L.M., Mason W., Weller M., Hong S., Musib L., Liepa A.M., Thornton D.E., Fine H.A. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:7 (1168-1174) NO EVALUA LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

| Criterio | Yang 2014 (13) | Hart 2013 (12) | Yin 2013-2 (14) | Yin 2014 (16) | Yin 2014-2 (15) | Yin 2013 (17) |
|--|----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| 1. ¿Fue provisto un diseño a priori? | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| Se establecieron antes de conducir la revisión: | | | | | | |
| § La pregunta de investigación. | | | | | | |
| § Los criterios de inclusión. | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| 2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: | | | | | | |
| § Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. | | | | | | |
| § Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| 3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: | | | | | | |
| § La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. | | | | | | |
| § El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). | | | | | | |
| § Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. | | | | | | |
| § Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. | Si | Si | No | No | No | Si |
| 4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: | | | | | | |
| § Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. | | | | | | |
| § Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| 5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos? | | | | | | |
| 6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: | | | | | | |
| § Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| § Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socio económico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. | | | | | | |
| 7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: | No | Si | Si | Si | Si | Si |

| Criterio | Yang 2014 (13) | Hart 2013 (12) | Yin 2013-2 (14) | Yin 2014 (16) | Yin 2014-2 (15) | Yin 2013 (17) |
|---|----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| § Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). | | | | | | |
| § Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. | | | | | | |
| 8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: | Si | Si | Si | Si | Si | No |
| § Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. | | | | | | |
| 9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: | | | | | | |
| § Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2). | NA | Si | Si | Si | Si | NA |
| § Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). | | | | | | |
| 10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: | | | | | | |
| § La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). | NA | Si | Si | Si | Si | No |
| 11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: | | | | | | |
| § Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. | Si | Si | Si | Si | Si | Si |
| Calidad global † | 8 | 11 | 10 | 10 | 10 | 8 |
| | Alta | Alta | Alta | Alta | Alta | Alta |

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

| | Hart 2013 (12) | Yin 2013-2 (14) | Yin 2014 (16) |
|---|--|---|---|
| Tipo de revisión | Meta-análisis | Meta-análisis | Meta-análisis |
| Población | Pacientes de todas las edades con Glioma del alto grado confirmado por histología. | Pacientes mayores de 65 años o más y con diagnóstico reciente, confirmado histológicamente, de Glioblastoma Maligno. | Pacientes mayores de 65 años o más y con diagnóstico reciente y confirmado de Glioblastoma Maligno. |
| Subgrupos | Diferentes dosis de Temozolamida. Quimioterapia sistémica Quimioterapia en implantes. Pacientes con las menores edades encontradas. Diferentes dosis de Radioterapia. | Pacientes mayores de 65 años o más. | Estudios con tratamientos similares. Análisis de interacción entre el tratamiento recibido y el estado de metilación del promotor de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). |
| Comparaciones | Temozolamida estándar vs. Diferentes dosis de Temozolamida. Temozolamida vs. Quimioterapia en implantes. Temozolamida vs. Diferentes dosis de Radioterapia. | Radioterapia post-quirúrgica con Temozolamida concomitante o secuencial vs. Radioterapia sola Diferentes esquemas o formas de liberación de Temozolamida vs. Radioterapia sola. | Esquemas de terapia con Temozolamida vs. Esquemas de terapia sin Temozolamida. |
| Desenlaces | Supervivencia Global. Tiempo a progresión del tumor. Calidad de vida. Eventos adversos. | Supervivencia Global. Supervivencia Libre de Progresión. Eventos Adversos. Calidad de Vida relacionada con salud. | Supervivencia Global. Supervivencia Libre de Progresión. Tiempo desde el diagnóstico o asignación aleatoria hasta la progresión confirmada del tumor. |
| Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos | 8 estudios (Experimentos clínicos). 2279 pacientes incluidos. | 16 estudios (Experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria). 1765 pacientes incluidos. | 13 estudios. 1175 pacientes. |
| Bases de datos consultadas | CENTRAL (Issue 10, 2012) MEDLINE EMBASE Science Citation Index Physician DataQuery Meta-Register of Controlled Trials (Octubre, 2012) | PubMed Cochrane Library EMBASE | PubMed Cochrane Library EMBASE |
| Fuentes de literatura gris | Se realizó una búsqueda manual en The Journal of Neuro-Oncology y Neuro-oncology para detectar resúmenes de conferencias. Se contactaron neuro-oncólogos para detectar estudios en marcha o no publicados. | No existieron fuentes de literatura gris. | No existieron fuentes de literatura gris. |

| | Hart 2013 (12) | Yin 2013-2 (14) | Yin 2014 (16) |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Fecha de búsqueda | Búsqueda electrónica: Octubre de 2012 Búsqueda manual: Diciembre de 2012 | No fueron publicadas las fechas de realización de las búsquedas. | No fueron publicadas las fechas de realización de las búsquedas. |
| Rango de fecha de búsqueda | MEDLINE: 2007 hasta la segunda semana de octubre de 2012 EMBASE: 2007 hasta la semana 42 de 2012 CENTRAL: Issue 10 de 2012 Búsqueda manual: Desde 1991 hasta diciembre de 2012 en el Journal of Neuro-Oncology | No existieron restricciones para las fechas de las publicaciones. | No existieron restricciones para las fechas de las publicaciones. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | Ninguna | Ninguna |
| Otros límites empleados | Tipos de estudios (Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos, estudios prospectivos). | Tipos de estudios (Experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria). | Tipos de estudios (Experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria, cohortes prospectivas o retrospectivas). |
| Calidad de los estudios primarios | La calidad de los estudios primarios fue evaluada por medio del Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions. Ninguno de los estudios incluidos tuvo ocultamiento de la intervención. En aproximadamente la mitad de los estudios no fue claro el proceso de asignación aleatoria de los pacientes. | La calidad de los estudios primarios sólo fue determinada por el hecho de ser experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria. | No se reportaron criterios para evaluar la calidad de los estudios |
| Fuentes de financiación | El autor principal recibió una subvención del Grupo Cochrane. | El estudio fue financiado por la National Natural Science Foundation de China. | El estudio fue financiado por la National Natural Science Foundation de China. |

| | Hart 2013 (12) | Yin 2013-2 (14) | Yin 2014 (16) |
|--------------|---|--|--|
| Conclusiones | <p>La Temozolamida, cuando se administra tanto en fases concomitante y adyuvante, es una terapia primaria eficaz para los Glioblastomas Malignos (GBM) en comparación con la Radioterapia sola. La Temozolamida prolonga la supervivencia y retrasa la progresión sin afectar a la calidad de vida, sin embargo incrementa los eventos adversos tempranos. En los GBM recurrentes, la Temozolamida en comparación con la quimioterapia estándar mejora el Tiempo hasta la Progresión y puede tener beneficios en la calidad de vida sin aumentar los efectos adversos, pero sin una mejora en general. En los ancianos, la Temozolamida sola parece comparable a la Radioterapia en términos de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión, pero con una incidencia superior de eventos adversos.</p> | <p>Este meta-análisis de experimentos clínicos sin asignación aleatoria, proporciona evidencia de nivel 2A hacia que la combinación Radioterapia y Temozolamida otorga un beneficio de supervivencia claro en una selección de pacientes ancianos con GBM que tenían un pronóstico favorable. Las toxicidades fueron más frecuentes en los pacientes con la intervención estudiada, pero con un nivel aceptable. Se requieren experimentos clínicos futuros para justificar una conclusión definitiva.</p> | <p>El meta-análisis revela una presencia, independiente de la edad, de la metilación del promotor de la enzima MGMT. Más importante aún, el estudio sustenta la realización de pruebas de rutina para determinar el estado del promotor de la enzima MGMT, especialmente en pacientes con GBM de edad avanzada, lo cual indica un enlace directo entre la prueba de biomarcadores y la decisión de tratamiento individual. Futuros estudios son necesarios para justificar la prueba obligatoria en los pacientes más jóvenes.</p> |

| | Yin 2014-2 (15) | Yang 2014 (13) | Yin 2013 (17) |
|---|---|---|---|
| Tipo de revisión | Meta-análisis | Revisión Sistemática | Revisión Sistemática |
| Población | Pacientes mayores de 65 años o más y con diagnóstico reciente, confirmado histológicamente, de glioblastoma maligno. | Pacientes con diagnóstico de novo de glioblastoma maligno. | Pacientes con Gliomas de Alto Grado. |
| Subgrupos | Pacientes mayores de 65 años o más. | Ninguno | Terapia estándar. glioblastomas malignos de novo. glioblastomas malignos recurrentes. Pacientes ancianos. |
| Comparaciones | Temozolomida como tratamiento de primera línea después de la cirugía vs. radioterapia sola. Diferentes esquemas y modalidades de temozolamida sola versus diferentes esquemas y modalidades de radioterapia sola. | Radioterapia post-quirúrgica con temozolamida concomitante o secuencial versus radioterapia sola. | Diferentes tipos de cirugías. Radioterapia estándar vs. Radioterapia acelerada. Temozolamida estándar vs. Diferentes dosis de Temozolamida. Diferentes tipos de quimioterapia. Diferentes esquemas de terapias monoclonales. Diferentes sistemas de liberación de drogas. Diferentes tipos de dispositivos antitumorales. Diferentes esquemas de Radioterapia. Diferentes esquemas de Temozolamida. |
| Desenlaces | Supervivencia Global. Supervivencia Libre de Progresión. Estado de metilación del promotor de la enzima MGMT. Toxicidad. Calidad de Vida relacionada con salud. | Supervivencia Media (meses). Tasa de Supervivencia (proporción de pacientes). Supervivencia Libre de Progresión (meses). Tasa de Supervivencia Libre de Progresión (proporción de pacientes). | Supervivencia Global. Supervivencia Libre de Progresión. |
| Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos | 5 estudios. 956 pacientes. | 7 estudios. 1976 pacientes. | 16 estudios. 5878 pacientes. |
| Bases de datos consultadas | PubMed Cochrane Library EMBASE | MEDLINE Current Contents Cochrane Library | CENTRAL MEDLINE EMBASE |
| Fuentes de literatura gris | No existieron fuentes de literatura gris. | Se realizó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios primarios para detectar otros estudios potencialmente relevantes. | Se realizó una búsqueda manual para detectar resúmenes de conferencias. |
| Fecha de búsqueda | No fueron publicadas las fechas de realización de las búsquedas. | Mayo 31 de 2013. | No fueron publicadas las fechas de realización de las búsquedas. |

| | Yin 2014-2 (15) | Yang 2014 (13) | Yin 2013 (17) |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Rango de fecha de búsqueda | No existieron restricciones para las fechas de las publicaciones. | No se especifica el uso de restricciones para las fechas de las publicaciones. | Marzo de 2005 hasta Diciembre de 2012. |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | No se especifica restricciones del lenguaje de las publicaciones. | Sólo publicaciones en inglés. |
| Otros límites empleados | Tipos de estudios (Experimentos clínicos con asignación aleatoria, estudios comparativos). | Tipos de estudios (Experimentos clínicos prospectivos). | Experimentos clínicos registrados en http://www.who.int/trialsearch o http://clinicaltrial.gov , en caso de no estar registrados se requerían estudios fase II con intervenciones idénticas a los estudios fase III. |
| Calidad de los estudios primarios | La calidad de los estudios primarios sólo fue determinada por el hecho de ser experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria. | La calidad de los estudios primarios sólo fue determinada por el hecho de ser experimentos clínicos con o sin asignación aleatoria. | La calidad de los estudios primarios sólo fue determinada por el hecho de ser experimentos clínicos registrados en http://www.who.int/trialsearch o http://clinicaltrial.gov . |
| Fuentes de financiación | El estudio fue parcialmente financiado por la National Natural Science Foundation de China. | No se revelan las fuentes de financiación del estudio. | No se revelan las fuentes de financiación del estudio. |
| Conclusiones | Aunque este meta-análisis demostró la no inferioridad de la Radioterapia en la mejora de la Supervivencia Global, la temozolamida por sí sola no fue una solución correcta para los pacientes con GBM de edad avanzada debido a un mayor riesgo de toxicidad G3-G4, especialmente toxicidades hematológicas. Pruebas del estado de la metilación del promotor de la enzima MGMT podrían ser útiles para determinar el tratamiento individualizado. | Los participantes que fueron tratados con Radioterapia y Temozolamida tienen consistentemente mejores resultados de Supervivencia que los participantes tratados con Radioterapia sola, mientras que en los tumores grado 3 y 4 los eventos adversos hematológicos fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con Radioterapia y Temozolamida conjuntas. Aunque la Radioterapia y la Temozolamida mejoran los resultados de Supervivencia en pacientes con GBM, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo extremadamente pobre. Por lo tanto, la investigación de otros regímenes, como la Radiación Hipo-fraccionada con concurrente y adyuvante a la Temozolamida y la adición de otros agentes (por ejemplo, el bevacizumab) a la Radioterapia estándar y a la Temozolamida, se justifica para mejorar aún más el tratamiento de los GBM. | Aunque las terapias experimentales en los ensayos incluidos no lograron justificar un cambio en la atención estándar, una gran cantidad de conocimiento se ha acumulado en el tratamiento de los Glioblastomas. Nuevos tratamientos quirúrgicos, Radioterapia de corto curso, la Temozolamida sola y nuevos dispositivos anti-tumorales han demostrado ser beneficiosos para cohortes de los pacientes específicos. La prueba de la condición del promotor MGMT permitirá en un futuro la medicación personalizado para Glioblastomas. El uso óptimo de los esquemas alterados de Temozolamida, nuevos enfoques de administración de fármacos, terapias dirigidas y uso de combinación agresiva de múltiples drogas o modalidades están siendo estudiados cuidadosamente para equilibrar eficacia favorable (o bien la calidad de vida) y la toxicidad aceptable. Por último, la solución de las controversias sobre el diseño del estudio para Glioblastomas puede permitir una implementación más precisa y eficaz de las terapias experimentales en la práctica clínica. |

Anexo 9. Glosario

O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGTM): Es una proteína que reconoce y elimina la lesión de ADN consistente en la presencia de una guanina metilada.

Algunas bases nitrogenadas son metiladas erróneamente por carcinógenos o por interacción con los transportes de grupos metilos normales de la célula; la metilación en las posiciones que afectan el apareamiento normal de las bases nitrogenadas origina una mutación. La proteína metil guanina metil transferasa reconoce específicamente la O6- metil guanina, una guanina con un grupo metilo en el carbonilo del carbono 6. Esta guanina alterada no se aparea con la citosina, sino con la timina, por lo que la replicación de ese ADN originaría una mutación.

Una vez reconocida la lesión, la metil guanina metil transferasa transfiere el grupo metilo de la guanina a una cisteína de la propia proteína. Una molécula de MGMT puede transferir un solo grupo metilo ya que la metilación de la cisteína inutiliza la proteína para otras transferencias y la proteína inactivada es degradada por la vía proteolítica de la ubiquitina.

El coste metabólico para la célula es muy elevado, ya que la metil guanina metil transferasa es de un solo uso y cada vez debe replicarse un segmento de ADN para mantener el gen de la proteína, transcribirlo, modificar el transcrito primario y sintetizar la proteína.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
