

Carmustina

Adjuvant en cirurgia en pacients amb glioblastoma multiforme recurrent i gliomes malignes d'alt grau i de nou diagnòstic.

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 12/03 /2009 Codi 06/09

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Neurocirurgia.

Justificació de la sol·licitud: Adjuvant en cirurgia en pacients amb glioblastoma multiforme recurrent per al qual està indicada la ressecció quirúrgica; i com a teràpia adjuvant en cirurgia i radiació per a pacients amb gliomes malignes d'alt grau i de nou diagnòstic.

Autors: Sònia Terradas, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Carmustina(BCNU) implants.

Nom comercial: Gliadel®

Laboratori: Laboratori Pensa. MGI PHARMA LTD

Grup terapèutic. Denominació: Antineoplàsics: Agents alquilants, nitrosourees. Codi ATC: L01AD01

Via d'administració: Col·locació intralesional.

Dispensació: Medicament d'ús hospitalari.(H)

Via de registre: Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
GLIADEL® 7,7 mg implante, 8 implantes	8 Implants	817072	8.864,93€

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

Els gliomes són tumors que es desenvolupen a partir de les cèl·lules gials (cèl. de suport estructural i nutricional de les neurones) i afecten al cervell i la mèdulla espinal. Es classifiquen en graus de I al IV segons criteris de la OMS, en base a l'aparició histològica del tumor. Els gliomes d'alt grau (GAG) pertanyen als graus III i IV i són de naturalesa agressiva i infiltrant. La majoria de GAG són Glioblastomes Multiformes (GBM), Astrocitomes Anaplàsics (AA) i Oligodendrocitomes Anaplàsics (OA). La incidència del GAG és menor de 8 casos per 100.000 habitants i any.

El tractament estàndard del GAG és la cirurgia (biòpsia o si és possible ressecció total) més radioteràpia, i en alguns casos quimioteràpia sistèmica. Un metaanàlisi demostra un augment de la supervivència amb la quimioteràpia (10 a 12 mesos). No està clar si reflexa un període útil de bona qualitat de vida.

La temozolomida oral és la opció disponible actualment a la guia. Ha demostrat ser eficaç en prolongar la supervivència i augmentar el temps de progressió, quan s'administra junt amb la radioteràpia i durant un màxim de 36 mesos posteriorment a aquesta. La toxicitat hematològica és freqüent i els efectes a llarg termini són incerts.

Els implants de carmustina, són matrius formades per carboxifenoxipropà i àcid sebàcic, que contenen un 3,85% de carmustina. Estan dissenyats per ser col·locats en el lliu tumoral durant la ressecció quirúrgica i proporcionen una alliberació controlada de carmustina durant 2-3

setmanes. En teoria, permeten reduir la toxicitat sistèmica i administrar una dosi major al tumor residual que la quimioteràpia sistèmica.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades:

AEMPS, EMEA, FDA:

- Teràpia adjuvant en cirurgia i radiació per a pacients amb gliomes malignes d'alt grau i de nou diagnòstic.
- Teràpia adjuvant en cirurgia en els pacients amb glioblastoma multiforme recurrent provat histològicament, per al qual estigui indicada la ressecció quirúrgica.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

Es recomana la col·locació d'un màxim de 8 implants en la cavitat de la ressecció del tumor, si el tamany i la forma de la cavitat de ressecció ho permet.

Es recomana procedir a col·locar els implants directament de l'envàs interior estèril del producte a la cavitat de ressecció. Es poden col·locar apòsits d'oxicel·lulosa sobre els implants per a fixar-los a la superfície de la cavitat.

3.4 Farmacocinètica

La carmustina es degrada i metabolitza de forma espontània donant lloc a l'entitat alquilant. En 3 setmanes, es degrada més del 70% del copolímer. El carboxifenxipropà és eliminat majoritàriament per ronyó; i l'àcid sebàcic, un àcid gras endògen, és metabolitzat pel fetge i espirat en forma de CO₂.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Característiques comparades amb altres medicaments semblants				
Nom	Carmustina		Temozolomida	
Presentació	Implants 7,7 mg (via intralesional)		Càpsules: 5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg, 250mg (via oral)	
Posologia	<u>Malaltia primària</u>	<u>Malaltia recidivant</u>	<u>Malaltia primària</u>	<u>Malaltia recidivant</u>
	Màxim: 8 implants 7,7 mg (=61,6 mg)	Màxim: 8 implants 7,7 mg (=61,6 mg)	<i>Fase concomitant amb la radioteràpia:</i> -75mg/m ² 42 dies - 4 setmanes descans <i>Fase monoteràpia:</i> - 6 cicles de 28 dies (5 dies tractament + 23 dies de descans) - Cicle 1: 150mg/m ² - Cicle 2-6:200mg/m ²	<i>Pacients sense QT prèvia:</i> Cicles de 28 dies: 200mg/m ² 5 dies. (descans 23 dies) <i>Pacients tractats amb QT prèvia:</i> - Cicles de 28 dies (5 dies tractament + 23 dies de descans) -Cicle 1: 150 mg/m ² -Cicles posteriors: 200mg/m ²
Característiques diferencials - <u>Indicacions aprovades:</u>	Supervivència global: 13,9 mesos teràpia adjuvant en cirurgia i radiació per a pacients amb gliomes malignes d'alt grau.	Supervivència global: 31 setmanes teràpia adjuvant en cirurgia en els pacients amb glioblastoma multiforme recurrent provat histològicament, per al qual estigui indicada la ressecció quirúrgica.	Supervivència global: 14,6 mesos Tractament de glioblastoma multiforme concomitant amb radioteràpia i posteriorment en monoteràpia	Supervivència global: 29,36 setmanes Tractament de glioma maligne , tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplàsic, que presenta recurrència o progressió després de teràpia estàndard.

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

- Dos assaigs clínics avaluen l'eficàcia i seguretat de la carmustina implants cerebrals en gliomes d'alt grau en pacients recent diagnosticats (taula 1 i 2), i un assaig avalua l'ús d'aquest fàrmac en pacients amb glioma d'alt grau prèviament diagnosticat, que després de rebre tractament quirúrgic van experimentar una recidiva de la malaltia (taula 3).

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1. Valtonen, Simon MD, Ulla MD, et al. Interstitial Chemotherapy with carmustine-loaded polymers of high grade gliomas: A randomized double blind study. *Neurosurgery*. 1997 Jul;41(1):44-8

- 32 pacients randomitzats a rebre carmustina o placebo implants en el moment de la resecció quirúrgica primària.

-**Disseny:** Estudi prospectiu, randomitzat, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo.

-**Criteris d'inclusió:** Diagnòstic de glioma d'alt grau (estadi III-IV), evidència radiogràfica de tumor cerebral per MRI (imatge per ressonància magnètica), de tipus únic, unilateral, índex de Karnofsky ≥ 60 , edat de 18-65 anys.

-**Criteris de exclusió:** Alteració de la funció hepàtica o renal, malaltia greu amb compromís vital, trombocitopènia i leucopènia, embaràs, hipersensibilitat al medi de contrast utilitzat en les proves MRI i TAC.

-**Pèrdues:** 3

-**Tipus d'anàlisi:** ITT

(Aquest assaig va ser interromput de forma prematura per falta de disponibilitat del fàrmac en estudi)

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Implant BCNU 16 pacients	Implant Placebo 16 pacients	HR (IC 95%)	p
<u>Resultat principal</u> Supervivència global (SG)	58,1 setmanes	39,9 setmanes	0,27 (0,11-0,68)	p=0,006
<u>Resultats per subgrups</u> -Pacients amb Glioblastoma	53,3 setmanes	39,9 setmanes	-	p=0,008

Taula 2. Manfred Westphal, Dana C. Hilt, Enoch Bortey, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 5, 79-88, 2003

- 240 pacients randomitzats a rebre carmustina o placebo implants en el moment de la resecció quirúrgica primària.

-**Disseny:** Estudi prospectiu, randomitzat, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo.

-**Criteris d'inclusió:** Diagnòstic intraoperatori de glioma maligne (diferents subtipus de glioma, figura I), edat de 18-65 anys, evidència radiogràfica de tumor cerebral per MRI (imatge per ressonància magnètica), de tipus únic, unilateral, supratentorial, índex de Karnofsky ≥ 60 .

-**Criteris de exclusió:** Teràpia citostàtica prèvia, malaltia multifocal, radioteràpia prèvia, hipersensibilitat coneguda a nitrosourees, alteracions de laboratori clínicament significatives.

-**Pèrdues:** 3

-**Tipus d'anàlisi:** ITT

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Implant BCNU 120 pacients (101 Glioblastoma)	Implant Placebo 120 pacients (106 Glioblastoma)	HR (IC 95%)	p
<u>Resultat principal</u> Supervivència global (SG) Reducció del risc de mort	13,9 mesos 28% (2%-47%)	11,6 mesos -	0,71 (0,52-0,96)	p=0,03
<u>Resultats per subgrups</u> -Pacients amb Glioblastoma	13,5 mesos	11,4 mesos	-	p=0,10*
<u>Resultats secundaris d'interès</u> - Supervivència lliure de progressió (SLP) - Temps mitjà per la disminució de KPS - Mesures deteriorament neurològic (11 paràmetres)** - Supervivència als 12 mesos post tractament (%)	5,9 mesos 11,9 mesos - 59,2%	5,9 mesos 10,4 mesos - 49,6%	-	0,9 0,05 0,09 0,03

*Al ajustar pels factors pronòstics edat > 70 anys i KPS ≤ 70 (factors indicadors de supervivència) surt significatiu (p=0,001 i p<0,001, respectivament)

**Dels 11 paràmetres que es mesuraven per quantificar el deteriorament neurològic, 10 van ser significativament diferents en els 2 grups a favor de carmustina.

Tumor type	Treatment group	
	Gliadel wafer n = 120	Placebo n = 120
Anaplastic astrocytoma	1	1
Anaplastic oligodendroglioma	5	4
Anaplastic oligoastrocytoma	7	3
Glioblastoma multiforme	101	106
Metastasis/Brain Metastasis	2	1
Other*	4	5

*"Other" diagnoses consisted of a variety of histological types including astroblastoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, gemistocytic astrocytoma, and oligoastrocytoma.

Figura 1

Pacients amb gliomes d'alt grau recidivants:

Taula 3. Brem H, Piantadosi S, Burger P, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet 1995; 345: 1008-12.

- 222 pacients randomitzats a rebre carmustina o placebo implants en el moment de la resecció quirúrgica..

-**Disseny:** Estudi prospectiu, randomitzat, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo.

-**Criteris d'inclusió:** Diagnòstic confirmat de glioma d'alt grau recidivant, evidència radiogràfica de tumor cerebral per MRI (imatge per ressonància magnètica) o TAC de tipus únic i unilateral, teràpia completa prèvia amb radioteràpia índex de Karnofsky ≥ 60. La recidiva es va definir només, per criteris radiològics

-**Criteris de exclusió:** Teràpia quimioteràpica prèvia amb nitrosoureas les 6 setmanes anteriors o amb altres quimioteràpics sistèmics les 4 setmanes anteriors a la intervenció.

-**Pèrdues: ?**

-**Tipus d'anàlisi:** ITT

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Implant BCNU 110 pacients	Implant Placebo 112 pacients	HR (IC 95%)	p
<u>Resultat principal</u> Supervivència global (SG)	31 setmanes	23 setmanes	0,83 (0,63-1,10) 0,67 (0,51-0,90)	p=0,19 p=0,006*
<u>Resultats secundaris d'interès</u> Supervivència als 6 mesos	53%	40%	-	p=0,061
<u>Resultats per subgrups</u> -Pacients amb Glioblastoma (145) - Supervivència als 6 mesos - Risc mort	64% -	44% -	- 0,81 0,67	p=0,020 p=0,22 p=0,02**

*Al ajustar pels factors pronòstics: resecció del tumor de menys del 75%, KPS ≤ 70, tipus de glioma (factors indicadors de supervivència) s'obté una diferència significativs entre els dos grups.

**Al ajustar pels factors pronòstics: edat, interval des de la IQ prèvia, KPS, raça, quimioteràpia amb nitrosoureas prèvia. s'obté una diferència significativs entre els dos grups.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Tractament primari:

- Les característiques de disseny i validesa interna dels dos assaigs de pacients amb nou diagnòstic de glioma són consistents. Els dos fan un anàlisi per intenció de tractar i especifiquen les pèrdues. Un possible biaix seria la falta de tumors de grau IV en el grup placebo de l'estudi de Valtonen, et al. Tot i així, l'estudi que inclou més gran nombre de pacients i per tant, amb resultats més representatius és el de Westphal, et al.

- En els 2 estudis es va produir un augment significatiu de la supervivència comparat amb placebo.
- Els efectes adversos no van ser estadísticament més freqüents entre els braços dins de cada estudi.

Tractament per a la recidiva:

- En l'estudi de Brem, et al. en pacients amb malaltia recidivant, la validesa interna es pot veure disminuïda pels motius següents: la recidiva es defineix només en base a criteris radiològics, l'anàlisi realitzat és per intenció de tractar però no s'especifiquen tots els pacients o pèrdues, i els mètodes d'aleatorització no es descriuen detalladament.
- L'implant de carmustina no va aportar un benefici en la supervivència sobre placebo.
- No es van observar diferències respecte els efectes adversos en els dos grups.

Un metaanàlisi publicat l'any 2002 en el Lancet (Stewart, et al), demostra que la quimioteràpia associada a la radioteràpia després de la cirurgia, és més eficaç que la radioteràpia sola, amb una mitjana de supervivència als 12 mesos del 46% vs. 40% (RAR: 6%; IC95% 3 – 9; p<0.001). Per tant en els tres estudis el comparador no ha estat el millor tractament disponible. També estaria justificat fer una assig comparatiu amb temozolomida oral.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

- Hart Michael G, Grant Robert, Garside Ruth, et al. Implants quimioteràpicas para el glioma de alto grado. La Biblioteca **Cochrane** Plus, 2008 Número 4:

- *“Existen pruebas de que Gliadel® aumenta la supervivencia en el tratamiento primario para el GBM pero no para la enfermedad recidivante, y que este beneficio no produce un aumento significativo en los eventos adversos. No existen pruebas sobre una mejor SLP o CdV..”*
- *“Las decisiones sobre el uso de Gliadel® necesitan tomarse de forma individual como parte de una discusión del equipo multidisciplinario”.*
- *“Se justifica la realización de un ensayo que compare a Gliadel con la temozolomida considerando los beneficios similares en la supervivencia en la misma población de pacientes”.*

4.4 Avaluació de fonts secundàries

- **Scottish Medicines Cosortium (NHS)** : “Carmustine implant (Gliadel®) is accepted for use within NHS Scotland for the treatment of newly diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation.

In the pivotal study, the use of carmustine implants was associated with a 29% relative decrease in the risk of death, which equates to an increase in median survival time of 2.3 months”

- Guies de Pràctica clínica

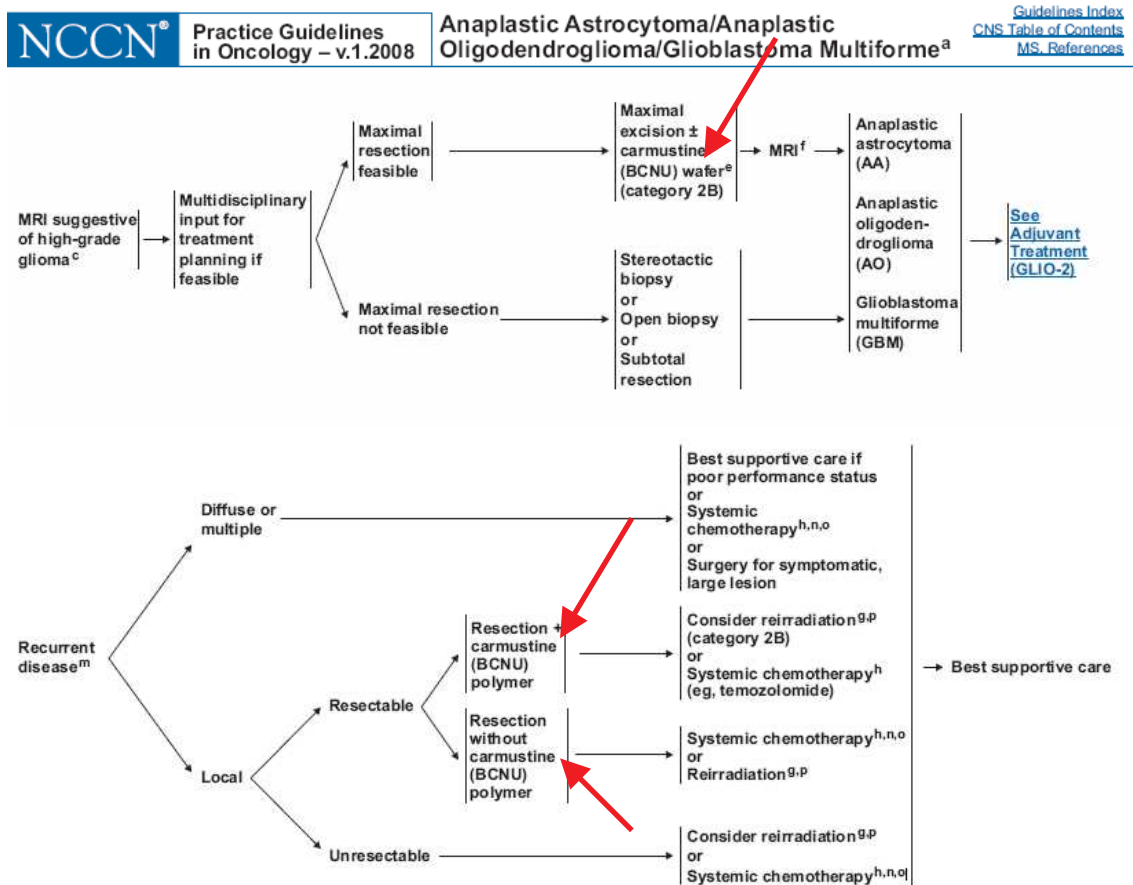
NICE guidance: “On the basis of the evidence presented to the Committee, no recommendation can be made regarding the sequential use of these treatments for newly diagnosed high-grade glioma.

1.1 Temozolomide, within its licensed indications, is recommended as an option for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM)₁ in patients with a World Health Organization (WHO) performance status of 0 or 1.

1.2 Carmustine implants, within their licensed indications, are recommended as an option for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma only for patients in whom 90% or more of the tumour has been resected.

1.3 Treatment with carmustine implants should be provided only within specialist centres that in general conform to guidance in 'Improving outcomes for people with brain and other central nervous system tumours' (NICE cancer service guidance 2006; www.nice.org.uk/csgbrains), and should be supervised by specialist neurosurgeons who spend at least 50% of their clinical programmed activities in neuro-oncological surgery."

NCCN practice guidelines in oncology:



5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Taula 4. Manfred Westphal, Dana C. Hilt, Enoch Bortey, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 5, 79–88, 2003

Resultats de seguretat

Efectes adversos presents en >=5% dels pacients	Implant BCNU 120 pacients	Implant Placebo 120 pacients
- Alteracions en la marxa	6 (5,0%)	6 (5,0%)
- Amnèsia	11 (9,2%)	12 (10,0%)
- Afàsia	21 (17,5%)	22 (18,3%)
- Atàxia	7 (5,8%)	5 (4,2%)
- Edema cerebral	27 (22,5%)	23 (19,2%)
- Confusió	28 (23,3%)	25 (20,8%)
- Convulsió	40 (3,3%)	45 (37,5%)
- Depressió	19 (15,8%)	12 (10,0%)
- Mareig	6 (5,0%)	11 (9,2%)
- Paràlisi facial	8 (6,7%)	5 (4,2%)
- Convulsions malignes	6 (5,0%)	5 (4,2%)
- Hemiplègia	49 (40,8%)	53 (44,2%)
- Incoordinació	3 (2,5%)	8 (6,7%)
- Hipertensió intracranial	11 (9,2%)	2 (1,7%)
- Neuropatia	8 (6,7%)	12 (10,0%)
- Desordres de la parla	13 (10,8%)	10 (8,3%)

El perfil de reaccions adverses de carmustina implants va ser comparable al de placebo. Les RAM més freqüents van ser: progressió tumoral, progressió neurològica i deteriorament clínic general. Només es van trobar diferències en els dos grups respecte a la hipertensió intracranial, que va donar-se en el 9,2% de pacients amb BCNU vs 1,7% en el grup placebo. Aquest efecte va aparèixer 6 mesos després de la intervenció, i no es pot relacionar directament amb el fàrmac.

En un estudi retrospectiu realitzat en 1.013 pacients intervinguts de craniotomia per astrocitoma maligne, es va revisar la morbiditat perioperatòria els 3 mesos post intervenció. Es van comparar els resultats obtinguts entre els pacients als que se'ls havia col·locat implants de carmustina respecte als que no. Es mostren a la figura 2. (Attenello F.J., et al)

Variable	All patients (n = 1013)	Gliadel (n = 288)	Non-Gliadel (n = 725)	P Value
Pulmonary embolism	41 (4.0%)	14 (4.9%)	27 (3.7%)	.408
Deep-vein thrombosis	56 (5.5%)	18 (6.3%)	38 (5.2%)	.526
Wound healing	5 (.5%)	2 (.7%)	3 (.4%)	.626
Primary resection (n = 613)	3 (.5%)	2/166 (1.2%)	1/447 (.2%)	.178
Revision resection (n = 400)	2 (.5%)	0/122 (0%)	2/278 (.7%)	1.00
Surgical site infection	21 (2.1%)	8 (2.8%)	13 (1.8%)	.333
Primary resection (n = 613)	5 (.8%)	2/166 (1.2%)	3/447 (.7%)	.617
Revision resection (n = 400)	16 (4.0%)	6/122 (4.9%)	10/278 (3.5%)	.582
Cerebrospinal fluid leak	21 (2.1%)	8 (2.8%)	13 (1.8%)	.333
Seizure	156 (15.4%)	42 (14.6%)	114 (15.7%)	.650
Symptomatic malignant edema ^b	23 (2.3%)	6 (2.1%)	17 (2.3%)	1.00
Meningitis	3 (.3%)	1 (.3%)	2 (.3%)	1.00

^a There was no difference in the incidence of 3-month morbidity between patients receiving vs. those not receiving Gliadel wafers. Gliadel patients included 166 treated with primary tumor resection and 122 with revision resection. Non-Gliadel patients included 447 treated with primary tumor resection and 278 with revision resection.

^b Cerebral edema requiring admission for corticosteroid treatment.

Figura 2

L'ús de Gliadel® no s'associa a més morbiditat perioperatòria per a cap de les variables.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives				
Medicament				
Preu unitari (PVL+IVA)	Carmustina		Temozolomida	
	8.864,93 €			Temodal 5mg càps €
			Temodal 100mg càps €	Temodal 140mg càps €
			Temodal 180mg càps €	Temodal 250mg càps €
Posologia	Malaltia primària	Malaltia recidivant	Malaltia primària	Malaltia recidivant
	Màxim: 8 impants 7,7 mg (=61,6 mg)	Màxim: 8 impants 7,7 mg (=61,6 mg)	<i>Fase concomitant amb la radioteràpia:</i> -75mg/m ² 42 dies - 4 setmanes descans <i>Fase monoteràpia:</i> - 6 cicles de 28 dies (5 dies tractament + 23 dies de descans) - Cicle 1: 150mg/m ² - Cicle 2-6:200mg/m ²	<i>Pacients sense QT prèvia:</i> Cicles de 28 dies: 200mg/m ² 5 dies. (descans 23 dies) <i>Pacients tractats amb QT prèvia:</i> - Cicles de 28 dies (5 dies tractament + 23 dies de descans) -Cicle 1: 150 mg/m ² -Cicles posteriors: 200mg/m ²
Cost tractament	8.864,93€		13.856,70€	(nº variable de cicles, segons toxicitat)
Costs associats ajustats per SG*	8.864,93€ (SG=13,9m)	8.864,93€ (SG=31 setm)	25.511,70€ (SG=14,6m)	<i>Pacients sense QT prèvia:</i> 11.255 € <i>Pacients tractats amb QT prèvia:</i> 9.919,57€ (SG=29,36 setm)
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de "referència"	16.646,77€ en pacients de nou diagnòstic.			
Impacte pressupostari anual per l'HUVH	106.379,16€ (12 pacients/any)			
*En els 2 tractaments es realitza IQ per a ressecció tumoral i radioteràpia, per tant aquest cost addicional seria igual per als dos tractaments.				

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Carmustina implants, demostra augmentar la supervivència global en pacients amb GAG de diagnòstic primari. No ha demostrat prolongar la supervivència lliure de progressió i no hi ha dades sobre qualitat de vida. Tampoc ha demostrat prolongar la supervivència en pacients amb GAG de tipus recidivant. Els resultats obtinguts són similars als que s'obtenen amb temozolomida oral en el mateix tipus de pacients. Tot i així els avantatges de carmustina implants sobre temozolomida oral són els següents: temozolomida només té la indicació aprovada en el subtipus glioblastoma multiforme en pacients de nou diagnòstic, presenta mielotoxicitat dosi-limitant i el cicle de tractament és prolongat. Carmustina implants només requereix la seva implantació en el moment de la cirurgia, i el preu és clarament inferior. Per tot això, es recomana la seva inclusió a la guia farmacoterapèutica amb un protocol d'ús, on s'especifiqui l'algorisme a seguir en els pacients candidats a rebre aquest tractament.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Attenello F. J., M.D., Mukherjee D., et al. Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment Of malignant glioma: a 10 year institutional experience. *Ann.Surg.Oncol.* Vol.15, No.10, 2008.
2. Brem H, Piantadosi S, Burger P, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995; 345: 1008-12.
3. Fitxa tècnica Gliadel®. www.agemed.es
4. Fitxa tècnica Temodal®. www.agemed.es
5. Hart Michael G, Grant Robert, Garside Ruth, Rogers Gabriel, Somerville Margaret, Stein Ken. Implants quimioteràpicas para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Informe EPAR Gliadel® EMEA. www.emea.com
7. Manfred Westphal, Dana C. Hilt, Enoch Bortey, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003; 5:79–88.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancers (V.I.2008): <http://www.nccn.org>
9. NICE guidance. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. National Institute for Health and Clinical Excellence. Juny 2007.
10. Scottish Medicines Consortium (NHS). Carmustine 7,7 mg implant (Gliadel®). November 2005. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
11. Stupp R., M.D., Warren P., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
12. Valtonen, Simon MD, Ulla MD, et al. Interstitial Chemotherapy with carmustine-loaded polymers of high grade gliomas: A randomized double blind study. *Neurosurgery*. 1997 Jul;41(1):44-8.