

Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de Bevacizumab y Fotemustina en Gliomas de Alto Grado

**Elaborado por: Servicios de Oncología Médica y Farmacia del Hospital
Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
12 de mayo de 2017**

Código: CRFT/PRO/BFG/FIA/052017

Índice

1. Autores	3
2. Introducción e importancia clínica.....	4
3. Criterios Inclusión.....	5
4. Criterios exclusión.....	5
5. Selección bevacizumab-fotemustina.....	6
6. Secuenciación bevacizumab-fotemustina.....	6
7. Esquema de tratamiento a emplear.....	7
8. Medicación concomitante pruebas diagnósticas	8
9. Seguimiento	8
10. Fracaso terapéutico.....	8
11. Riesgos beneficios.....	9
12. Consentimiento informado.....	9
ANEXO I: EFICACIA, SEGURIDAD Y COSTE DE BEVACIZUMAB.....	10
ANEXO II: EFICACIA SEGURIDAD Y COSTE DE FOTEMUSTINA.....	16
13. Bibliografía.....	20

1. Autores

Dr. Silverio Ros Martínez

Servicio de Oncología Médica HCUVA

Dra. Juana Campillo Fuentes,

Servicio de Oncología Médica HCUVA

Dra. Rosario García Hernández

Servicio de Oncología Médica HCUVA

Dr. Vicente Arocas Casañ

Servicio de Farmacia HCUVA

2. Introducción e importancia clínica.

Los tumores primarios del SNC representan un 2% del total del cáncer en el adulto y hasta casi un 15% en los niños menores de 15. Los gliomas de alto grado son los tumores primarios malignos más frecuentes del SNC. Su incidencia aumenta con la edad, siendo la edad media del diagnóstico los 68 años. La supervivencia media con el tratamiento estándar oscila de 12 a 14 meses. Tras la cirugía, el tratamiento adyuvante consiste en radioterapia y quimioterapia con Temozolomida.¹

La mayor parte de los pacientes progresa dentro de los 6 meses siguientes a la cirugía, siendo la supervivencia desde este momento modesta. De forma que se trata de una enfermedad con escasa supervivencia, siendo muy importante la calidad de vida del enfermo y la mejora sintomática que se pueda ofrecer. Además de la enfermedad, uno de los factores que más negativamente influye en el enfermo es el uso de esteroides a largo plazo, fármacos que se emplean para disminuir la presión intracraneal que provoca el tumor y la radioterapia. A consecuencia del uso prolongado de esteroides, los pacientes desarrollan diabetes, miopatía esteroidea, dislipemias, redistribución de la grasa corporal, osteoporosis y alteración en la imagen corporal.

Respecto al tratamiento médico sistémico en segunda línea, no hay un consenso general acerca de cuál es el de elección. Los tratamientos de segunda línea existentes actualmente son los siguientes:

- Bevacizumab en monoterapia o en combinación con CPT-11 (irinotecán).
- BCNU (Carmustina).
- PCV (Procarbazina, Lomustina, Vincristina).
- Temozolomida a dosis altas.
- Fotemustina.

El **objetivo** de este protocolo es incorporar en la práctica asistencial del servicio de Oncología Médica el tratamiento con Bevacizumab y fotmustina, que han demostrado efectividad en este escenario, en lo referente a supervivencia libre de progresión a los 6 meses (criterio de efectividad utilizado en los gliomas de alto grado), respuesta radiológica así como en la reducción en la mayoría de los pacientes de las dosis de esteroides, con la consiguiente disminución de los efectos secundarios ocasionados por éstos.

3. Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos con glioma de alto grado (histológicamente confirmado después de la cirugía) recurrente o en progresión a tratamiento con Radioterapia +/- Temozolomida durante al menos tres ciclos o que por el volumen tumoral no sea segura la administración de Radioterapia.
- Karfnosky Performance Status por encima del 60%, un minimal test por encima de 25/30 y un índice de Barthel por encima del 60% en el momento de iniciar bevacizumab
- Karnofsky Performance Status por encima del 70% en el momento de iniciar Fotemustina
- Esperanza de vida ≥ 3 meses

4. Criterios de exclusión.

Bevacizumab:

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión
- HTA no controlada
- Herida no cicatrizada
- Hemorragia activa
- Historia de hemoptisis grave
- Tumor central que infiltre grandes vasos
- Coagulopatía o diátesis hemorrágica
- Uso de antiagregantes o anticoagulantes
- Radioterapia en las últimas 3 semanas o concomitante
- Enfermedad cardiovascular o vascular periférica
- Cirugía mayor en el último mes
- Metástasis cerebrales no tratadas
- Perforación intestinal o fístulas

Fotemustina:

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión
- Mala función medular

5. Selección bevacizumab-fotemustina

No existen criterios validados para elegir uno u otro fármaco, pero se opta por Bevacizumab si predomina el efecto masa y el paciente precisa esteroides para control de su focalidad neurológica. En el caso que la masa tumoral sea menos sintomática y ocasione menos edema, se puede valorar Fotemustina.

6. Secuenciación bevacizumab-fotemustina

- Si el paciente previamente ha llevado Fotemustina, Bevacizumab se puede ofrecer a la progresión si el paciente mantiene KPS > 60%.
- Si el paciente progresa a bevacizumab y su situación clínica es aceptable (mantiene KPS > 60%, Minimental por encima 24/30) las guías NCCN recomiendan mantener bevacizumab junto con el nuevo esquema de quimioterapia (por ejemplo Fotemustina) para evitar el efecto “Flair” por su retirada. En estos casos se valorará reducir la dosis de Bevacizumab a 5 mg/kg.

7. Esquema de tratamiento a emplear.

Fotemustina

- Fase de inducción: 80 mg/m² los días 1, 15, 30, 45, 60
- Fase de descanso: 4 semanas
- Fase de mantenimiento: 80 mg/m² cada 4 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Bevacizumab

- Bevacizumab en monoterapia:
 - Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días.
- Bevacizumab + lomustina:
 - Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días.
 - Lomustina 90 mg/m² cada 6 semanas.
- Bevacizumab + irinotecán:
 - Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días.
 - Irinotecán 125-340 mg/m² en función de si el paciente recibe fármacos anticromociales inductores.
- Bevacizumab + fotemustina:
 - Fase de inducción:
 - Bevacizumab 5-10 mg/kg días 1 y 15
 - Fotemustina 75 mg/m² días 1 y 8
 - Fase de descanso: tres semanas
 - Fase de mantenimiento:
 - Bevacizumab 5-10 mg/kg cada tres semanas
 - Fotemustina 75 mg/m² cada tres semanas

8. Medicación concomitante y pruebas diagnósticas.

- Los fármacos son de administración intravenosa, en **Hospital de Día**.
- Bevacizumab requiere control de **tensión arterial de forma semanal** por parte del paciente y de la posible **proteinuria cada 4-6 semanas**.
- Se realizará **RMN cerebral con contraste cada 3-4 meses** en ausencia de deterioro clínico que obligue a adelantar las exploraciones.
- En el caso de fotemustina o bevacizumab en combinación con quimioterapia, se empleará el esquema de **antiemesis** que corresponda según el protocolo asistencial de HCUVA.

9. Seguimiento.

Los enfermos realizarán seguimiento por parte de oncología médica previamente a cada administración del tratamiento y con exploraciones radiológicas cada 3-4 meses.

10. Fracaso Terapéutico.

Progresión radiológica por criterios RANO y/o deterioro clínico del enfermo habiendo descartado otras causas del deterioro distintas a la progresión tumoral, siendo motivo de suspensión del tratamiento.

11. Riesgos/beneficios.

Fotemustina.

Se informara al paciente de los principales efectos adversos mas frecuentes según ficha técnica:

- Toxicidad hematológica retardada, caracterizada por trombocitopenia (40,3%) y por leucopenia (46,3%), con un nadir que tiene lugar 4 a 5 semanas y 5 a 6 semanas respectivamente.
- Nauseas y vómitos en las 2 horas que siguen a la administración (46,7%)
- Elevaciones moderadas, transitorias y reversibles de las transaminasas, fosfatasas alcalinas y bilirrubina (29,5%).
- Otros efectos adversos menos frecuentes como: flebitits y pigmentación en el lugar de inyección(2,9%), episodio febril (3,3%), prurito (0,7%), dolores abdominales (1,3%), diarreas (2,6%),elevación transitoria de la urea plasmática, perturbaciones neurológicas transitorias y reversibles (0,7%) y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Bevacizumab.

Se informará al enfermo de los posibles efectos secundarios del fármaco, siendo los más frecuentes HTA, sangrado y en menor proporción fenómenos tromboembólicos arteriales ó venosos.

12. Consentimiento informado.

Se empleará el modelo de consentimiento informado utilizado habitualmente por el Servicio de Oncología Médica.

ANEXO I. EFICACIA, SEGURIDA Y COSTE DE BEVACIZUMAB.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

BEVACIZUMAB +/- IRINOTECÁN

Friedman 2009 ²		
-Nº de pacientes: 177		
-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.		
-Criterio de inclusión: Pacientes con gliomas recurrentes tras temozolomida + RDT, Karnofsky \geq 70%, expectativa de vida \geq 12 semanas		
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg sólo o en combinación con irinotecan 340 mg/m ² o 125 mg/m ² cada 2 semanas.		
-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses		
-% pacientes con glioblastoma multiforme: 92%		
	Bevacizumab (n=85)	Bevacizumab + irinotecan (n=82)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	42,6%	50,3%
Tasa de respuesta objetiva	28,2%	37,8%
Mediana de supervivencia global	9,2 meses	8,7 meses
Mediana de supervivencia libre de progresión	4,2 meses	5,6 meses

Se administraron unas medianas de 9 y 12 dosis de bevacizumab en cada uno de los grupos. La mediana de dosis de irinotecan fue de 11.

Kreisl 2009 ³	
-Nº de pacientes: 48	
-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.	
-Criterio de inclusión: Pacientes \geq 18 años con gliomas recurrentes tras temozolomida + RDT, Karnofsky \geq 60% y expectativa de vida \geq 2 meses	
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas. Tras la progresión, se añadió irinotecan 340 mg/m ² o 125 mg/m ² cada 2 semanas, dependiendo del uso de antiepilépticos.	
-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses	
	Bevacizumab (n=48)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	29%
Supervivencia global a los 6 meses	57%
Tasa de respuesta objetiva	71% (según criterios de Levin) 35% (según criterios de Macdonald)
Mediana de supervivencia global	31 semanas
Mediana de supervivencia libre de progresión	16 semanas

Diecinueve pacientes fueron enrolados en la segunda parte del estudio. Diecisiete de los 19 se consideraron aptos para el estudio. Doce de los diecisiete (71%) progresaron al primer ciclo de bevacizumab e irinotecan y solo 1 paciente recibió más de 3 ciclos de la combinación, manteniendo enfermedad estable. Solo hubo una respuesta parcial según los criterios de Levin y ninguna según los de Macdonald.

Vredenburgh 2007 ⁴	
-Nº de pacientes: 32	
-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.	
-Criterio de inclusión: Pacientes \geq 18 años, con gliomas recurrentes grado III-IV, que hubieran recibido RDT, Karnofsky \geq 60%, expectativa de vida \geq 2 meses.	
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg en combinación con irinotecán 340 mg/m ² o 125 mg/m ² cada dos semanas en función de si el paciente tomaba antiepilépticos inductores enzimáticos.	
-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses	
-% pacientes con glioblastoma multiforme: 72%	
	Bevacizumab + irinotecán (n=32)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	38%
Supervivencia global a los 6 meses	72%
Tasa de respuesta objetiva radiográfica	63%
Grado IV n (%)	14/23 (61%)
Grado III n (%)	6/9 (67%)
Mediana de supervivencia libre de progresión	23 semanas

BEVACIZUMAB + IRINOTECÁN + CETUXIMAB

Hasselbach 2010 ⁵	
-Nº de pacientes: 43 -Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto. -Criterio de inclusión: Pacientes \geq 18 años con glioblastoma recurrente tras temozolomida + RDT, seguida de temozolomida adyuvante, ECOG 0-2. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg (los primeros 10 pacientes 5 mg/kg) en combinación con irinotecán 340 mg/m ² o 125 mg/m ² en función de si el paciente tomaba antiepilépticos inductores enzimáticos cada dos semanas y cetuximab 400 mg/m ² como dosis de carga seguidos de 250 mg/m ² semanal -Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses -% pacientes con glioblastoma multiforme: 100%	
Bevacizumab + irinotecán + cetuximab (n=43)	
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	33% (19 a 48)
Tasa de respuesta objetiva	26% (14 a 41)
Mediana de supervivencia global	30 semanas (23 a 37)
Mediana de supervivencia libre de progresión	16 semanas (13 a 20)

La mediana de duración del tratamiento fue de 14 semanas.

BEVACIZUMAB +/- LOMUSTINA

Taal 2014 ⁶					
-Nº de pacientes: 153 -Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto. -Criterio de inclusión: Pacientes con \geq 18 años glioblastoma recurrente tras temozolomida + RDT -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con lomustina a 110 mg/m ² cada 6 semanas, (reducida a 90 mg/m ² tras una enmienda en el protocolo) o lomustina en monoterapia. -Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses					
	Bevacizumab (n=50)	Lomustina (n=46)	BEV/LOM 110 (n=8)	BEV/LOM (n=52)	BEV/LOM todos (n=44)
Tasa de respuesta objetiva	38%	5%	63%	34%	39%
Supervivencia libre de progresión	3 meses (3 a 4)	1 mes (1 a 3)	11 meses (1 a 27)	4 meses (3 a 8)	4 meses (3 a 8)
SLP a los 6 meses	16% (7 a 27)	13% (5 a 24)	50% (15 a 77)	41% (26 a 55)	42% (29 a 55)
Supervivencia global	8 meses (6 a 9)	8 meses (6 a 11)	16 meses (2 a 34)	11 meses (8 a 12)	12 meses (8 a 13)
SG a los 6 meses	26% (15 a 39)	30% (18 a 44)	63% (23 a 86)	45% (30 a 59)	48% (34 a 61)

La mediana del número de ciclos de tratamiento fue: uno (IQR 1-3) de los pacientes en el grupo lomustina, dos (1-3) en el grupo de bevacizumab, tres (2-7) en el bevacizumab y lomustina 90 mg/m², y seis (2-8) en el grupo de bevacizumab y lomustina 110 mg/m².

El análisis de regresión de Cox mostró que el logro de una respuesta objetiva se asoció con una mejor supervivencia en el grupo de bevacizumab en monoterapia (HR 0.43, IC 95% 0.23-0.82) y en todos los pacientes que recibieron bevacizumab (HR 0,37, IC 95% 0,23-0,58) en comparación con los pacientes que no alcanzaron una respuesta objetiva.

Se pudo realizar el análisis de metilación MGMT en 132 pacientes, estando el promotor de MGMT metilado en 62 de estos tumores (47%). La SLP y la SG fueron mayores en los pacientes con tumores con promotor MGMT metilado (mediana de SLP 4 meses [95% CI 3-7] vs 3 meses [2-3] [p = 0,001]; mediana de SG de 12 meses [IC del 95%: 9-14] vs 8 meses [6-8] [P = 0,002]). Las SLP más largas en pacientes con tumores metilados se produjeron con independencia del tratamiento asignado, mientras que la supervivencia global más larga se dio en los pacientes que recibieron bevacizumab, con el HR más pequeño para muerte en los pacientes que recibieron bevacizumab solo.

BEVACIZUMAB + FOTEMUSTINA

Soffieti 2014 ⁷	
-Nº de pacientes: 54	
-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.	
-Criterio de inclusión: Pacientes ≥ 18 años con glioblastoma recurrente tras temozolomida + RDT, Karnofsky ≥ 60%.	
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg días 1 y 15 en combinación con fotemustina 75 mg/m ² días 1 y 8 seguido de de una fase de mantenimiento con bevacizumab 10 mg/kg y fotemustina 75 mg/m ² cada 3 semanas.	
-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses	
-% pacientes con glioblastoma multiforme: 100%	
	Bevacizumab + fotemustina (n=54)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	42,6% (29 a 55)
Tasa de respuesta radiográfica	52%
Mediana de supervivencia global	9,1 meses (7 a 10)
Mediana de supervivencia libre de progresión	5,2 meses (4 a 7)

Todos los pacientes recibieron la dosis de inducción y la mediana de ciclos de mantenimiento fue de 7 (1 a 72).

La metilación de MGMT se asoció con mayor SLP, aunque no estadísticamente significativa en el análisis ajustado: el riesgo de progresión se redujo a la mitad en pacientes metilados (HR 0,48, IC del 95%: 0,21 a 1,09). Sin embargo, el estado de mutación MGMT no parece influir en la SG.

BEVACIZUMAB o FOTEMUSTINA

Brandes 2016. ⁸		
-Nº de pacientes: 91		
-Diseño: Estudio fase II, no comparativo, multicéntrico, abierto.		
-Criterio de inclusión: Pacientes con glioblastomas recurrentes tras temozolomida + RDT, ECOG 0-2.		
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o fotemustina 75 mg/m ² los días 1, 8 y 15 (inducción), seguido de 100 mg/m ² cada 3 semanas tras cinco semanas de descanso (mantenimiento).		
-Objetivo principal: Supervivencia global (SG) a los 6 meses		
-% pacientes con glioblastoma multiforme: 83% (brazo de bevacizumab) y 72% (brazo de fotemustina)		
	Bevacizumab (n=59)	Fotemustina (n=32)
Supervivencia global a los 6 meses	62,1%	73,3%
Supervivencia global a los 9 meses	37,9%	46,7%
Mediana de supervivencia global	7,3 meses	8,7 meses
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	26,3%	10,7%
Mediana de supervivencia libre de progresión	3,38 meses	3,45 meses
Subgrupos		
- SG a los 6 meses en tumores con promotor MGMT metilado.	14/28 (50%)	15/17 (87,5%)
- SG a los 6 meses en tumores con promotor MGMT no metilado.	17/20 (85%)	4/8 (50%)

La tasa de supervivencia global a los seis meses fue menor en el grupo de bevacizumab con tumores con promotor MGMT metilado que en el de no metilado (50% frente a 85%), pero mayor en el grupo de fotemustina (87,5% frente a 50%). La duración mediana de tratamiento fue de 97 días para bevacizumab y 80 para fotemustina.

Además de estos siete ensayos fase II, se han publicado varias **series de casos, estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas** apoyando el uso de bevacizumab en gliomas de alto grado.

- **Gil 2012⁹**, del Grupo Español de Neuro-Oncología (GEINO): revisión retrospectiva de 130 pacientes con gliomas de alto grado recurrentes tratados con bevacizumab e irinotecán. Mediana de SLP=5,1 meses y mediana de SG=9,0 meses.

- **Zhang 2012¹⁰**: meta-análisis en el que se comparó la eficacia y seguridad de bevacizumab solo frente a la combinación con irinotecán en 480 pacientes. Mediana de SG para bevacizumab = 8,63 meses y 8,91 meses para Bevacizumab + irinotecán (p=0,487). Tasa de respuesta objetiva=33,9% para bevacizumab y 45,8% para Bevacizumab + irinotecán (p =0,013). Tasa de SLP a los 6 meses = 38,8% para Bevacizumab y

48,3% para Bevacizumab + irinotecán ($p=0,046$). La tasa de interrupción fue del 5,5% y del 20,0%, respectivamente. ($p=0,001$).

- **Cecchi 2013**¹¹: estudio observacional retrospectivo. Mediana de la SLP=5,1 meses en el grupo bevacizumab ($n=9$) y 15,4 meses en el de bevacizumab + irinotecán ($n=10$). Tasa de SLP a los 6 meses = 45 y 69%, respectivamente. Mediana de SG=6,8 meses para bevacizumab y 11,1 meses para bevacizumab + irinotecán. Tasa de SG a los 6 meses del 100 y de 90%, respectivamente.

-**Demirci 2013**¹²: estudio retrospectivo multicéntrico en 115 pacientes con tumores gliales de grado IV ($n=93$) y grado III ($n=22$) tratados con bevacizumab e irinotecán en terapia de combinación. Se utilizó como segunda línea en el 79,1% y como tercera en el 20,9%. Se administraron una media de 6 ciclos de quimioterapia (rango 1-37). Tasa de respuesta objetiva=39,1%. Tasa de SLP a los seis meses = 46,3%. Tasa de SG a los 6 meses = 67,5%. Mediana de SLP=6 meses en el grado III y 6 meses en el grado IV ($p=0,773$). Mediana de SG=9 meses en el grado III y 8 meses en el grado IV ($p=0,450$).

- **Xu 2010**¹³: **revisión sistemática**. Mediana de supervivencia global = $10,96 \pm 8,4$ meses. Tasas de respuesta media = $18,9\% \pm 20,5$.

- **Agha 2010**¹⁴: estudio retrospectivo de 18 pacientes. La mitad de los pacientes tratados con bevacizumab permanecieron libres de progresión durante 12 meses comparado con ninguno en el grupo con quimioterapia con lomustina, doxorubicina liposomal, temozolomida o combinación de procarbazona, lomustina y vincristina. Además 7/8 pacientes en el grupo de bevacizumab tuvieron respuesta radiológica frente a 4/10 en el otro grupo.

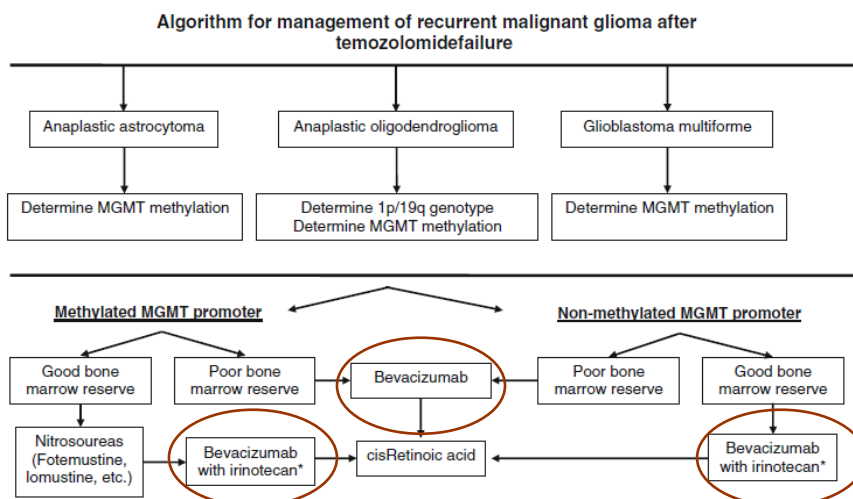
- **Poulsen 2009**¹⁵: serie de 52 pacientes con gliomas de alto grado tratados con bevacizumab + irinotecán. Tasa de respuesta objetiva=25% (30% en los grado IV y 15% en los grado III). SLP para ambos grados = 22 semanas. Tasa de SLP a los 6 meses = 32% (40% para grado IV y 33% para grado III). Mediana de SG = 30 semanas (28 para grado IV y 32 para grado III).

- **Desjardins 2008**¹⁶: serie en la que se incluyeron 33 pacientes. Tasa de SLP a los 6 meses = 55%. Tasa de SG a los 6 meses = 79%. El 61% tuvo al menos una respuesta parcial.

- **Ali 2008**¹⁷: serie de 13 niños. Tasa de respuesta parcial radiológica = 77%. Estabilización de la enfermedad = 3%. Mediana de SLP = 24 semanas. Mediana de SG = 27 semanas.

- **Vaccaro 2014**¹⁸: serie de 26 pacientes con gliomas de alto grado (50% glioblastomas multiformes) tratados con bevacizumab + fotemustina. El 31% tuvieron respuesta parcial. La mediana de SLP fue de 4 meses y la de SG de 6 meses. La respuesta en pacientes con metilación MGMT fue del 33%, mientras que la de los no metilados del 10%.

- **Algoritmo de tratamiento según Kyritsis y cols. 2011.**¹⁹



En esta revisión de 2011 se proponía un algoritmo de tratamiento de los gliomas recurrentes tras temozolomida en función de la presencia de metilación del MGMT y de la integridad de la médula ósea.

- NCCN Guidelines version 1.2015 Central Nervous System Cancer.²⁰

Tratamiento de las recurrencias de los glioblastomas:

- **Bevacizumab** (grado de recomendación 2A)
- **Bevacizumab + quimioterapia:** irinotecan, carmustina / lomustina, temozolomida, carboplatino (grado de recomendación 2A excepto para carboplatino: 2B)
- Temozolomida (grado de recomendación 2A)
- Lomustina o carmustina (grado de recomendación 2A)
- Combinación lomustina + procarbazona + vincristina (grado de recomendación 2A)
- Ciclofosfamida (grado de recomendación 2B)
- Esquemas basados en platino (grado de recomendación 2A)

Las guías NCCN apoyan el uso de bevacizumab solo o asociado a quimioterapia como opción en el tratamiento de las recurrencias de los glioblastomas.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- Friedman 2009²

El 46,4% los pacientes tratados con bevacizumab solo y el 65,8% de los tratados con bevacizumab + irinotecán, experimentaron eventos adversos ≥ 3 grado. Los más comunes fueron: **hipertensión arterial** (8,3%) y **convulsiones** (6,0%) en el grupo de bevacizumab solo y **convulsiones** (13,9%), **neutropenia** (8,9%) y **fatiga** (8,9%) en el grupo de bevacizumab + irinotecán. La **hemorragia intracraneal** se observó en dos pacientes (2,4%) en el grupo de bevacizumab solo (grado 1) y en tres pacientes (3,8%) en el grupo de bevacizumab + irinotecan (grados 1, 2 y 4, respectivamente).

- Kreisl 2009³

Los efectos adversos más comunes fueron: **eventos tromboembólicos** (12,5%), **hipertensión** (12,5%), **hipofosfatemia** (6%) y **trombocitopenia** (6%). Seis pacientes (12,5%) fueron retirados del estudio por toxicidad (**cinco eventos tromboembólicos, una perforación de intestino**).

- Vredenburgh 2007⁴

No aparecieron hemorragias de SNC, pero tres pacientes sufrieron **TVP** o **embolias pulmonares** y un paciente tuvo un **ACV isquémico**.

- Hasselbach 2010⁵

Seis pacientes discontinuaron el tratamiento por: múltiples **embolias pulmonares**, **infarto lacunar**, **toxicidad cutánea grave** que necesitó cirugía plástica, **neumonía**, sospecha de **enfermedad pulmonar intersticial** que se normalizó después de la interrupción del tratamiento e **infección** en una cicatriz del cuero cabelludo procedente de un procedimiento de operación que provocó embolismo aéreo intracerebral y finalmente la muerte.

- Taal 2014⁶

La **hipertensión** se informó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab que en aquellos que no lo hicieron, mientras que la **fatiga** y las **infecciones** fueron más frecuentes en el grupo de bevacizumab y lomustina de 90 mg/m². En particular, los pacientes del grupo de tratamiento combinado se mantuvieron en tratamiento durante más tiempo que los de los otros grupos y por tanto tuvieron más tiempo de desarrollar toxicidad durante el tratamiento. Cinco (3%) de los 148 pacientes interrumpieron el tratamiento por razones de toxicidad. Un paciente en el grupo de bevacizumab más lomustina 90 mg/m² murió de **neumonía** durante el tratamiento, aunque se consideró que fuera más probable debido a la enfermedad que al tratamiento.

- Soffiatti 2014⁷

La toxicidad grado 3 fue sobretodo hematológica, incluyendo **neutropenia** en el 13% y **trombocitopenia** en el 9%. Otras toxicidades grado 3 fueron **dehiscencias** en 5,5%, **fatiga** y **TVP** en 4% e **hipertensión** y **hemorragia** en el 1,8%. La toxicidad grado 4 incluyó **embolismo pulmonar** en dos pacientes (4%) e **hipertensión** con posterior **encefalopatía reversible**, **ACV**, **neutropenia** y **trombocitopenia** en un paciente (1,8%).

- Brandes 2016⁸

Aparecieron acontecimientos adversos graves en 11 pacientes tratados con bevacizumab (18,6%) y en 3 tratados con fotemustina (9,4%) que obligaron a abandonar permanentemente el estudio. Dos pacientes (3,4%) en el brazo de bevacizumab y dos pacientes (6,3%) en el brazo de fotemustina necesitaron un ajuste o interrupción temporal del tratamiento.

EVALUACIÓN DEL COSTE

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Bevacizumab 400 mg	
Precio unitario (PVL+IVA)	1.064 €	
Posología	10 mg/kg c/15 días	
mg por ciclo	700 mg/ciclo	
Coste ciclo	1.862 €	
Coste tratamiento*	16.758 €	

* suponiendo 9 dosis (mediana de duración del grupo tratado con bevacizumab en monoterapia en el estudio fase II de Friedman 2009)

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Bevacizumab 400 mg	Irinotecan 300 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	1.064 €	20.28 €
Posología	10 mg/kg c/15 días	125 mg/m ² c/15 días
mg por ciclo	700 mg/ciclo	212,5 mg/ciclo
Coste ciclo	1862 €	26 €
Coste tratamiento*	22.344 € (12 dosis)	223 € (11 dosis)
	22.567 €	

* suponiendo 12 dosis de bevacizumab y 11 dosis de irinotecan (mediana de duración del grupo de pacientes tratados con bevacizumab e irinotecan del estudio fase II de Friedman 2009)

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Bevacizumab 400 mg	Irinotecan 300 mg	Cetuximab 100 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	1.064 €	20,28 €	174 €
Posología	10 mg/kg c/15 días	125 mg/m ² c/15 días	400 mg/m ² dosis de carga 250 mg/m ² semanal
mg por ciclo	700 mg/ciclo	212,5 mg/ciclo	680 mg (carga) 425 mg/semana
Coste ciclo	1862 €	26 €	1.183 € 739 €
Coste tratamiento*	14.896 € (8 ciclos)	208 € (8 ciclos)	10.796 € (14 semanas)
	25.900 €		

* suponiendo 14 semanas de tratamiento (mediana de duración estudio fase II de Hasselbach 2010)

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Bevacizumab 400 mg	Lomustina 10 mg	Lomustina 40 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	1.064 €	16,67 € (1 cáps)	8,32 €
Posología	10 mg/kg c/15 días	90 mg/m ² c/6 semanas	
mg/cáps por ciclo:	700 mg/ciclo	3 cápsulas	3 cápsula
Coste ciclo:	1.862 €	50,01 €	24,96 €
Coste tratamiento*	5.586 €	225 €	
	5.811 €		

* suponiendo 3 ciclos de tratamiento (mediana de duración estudio fase II de Taal 2014)

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Bevacizumab 400 mg	Fotemustina 208 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	1.064 €	405 €
Posología inducción	10 mg/kg días 1 y 15	75 mg/m ² días 1 y 8
Posología mantenimiento	10 mg/kg cada 3 semanas	75 mg/m ² cada 3 semanas
mg por dosis	700 mg/dosis	127 mg
Coste dosis	1.862 €	405 €
Coste tratamiento*	16.758 €	3.645 €
	20.403 €	

* suponiendo 9 dosis de bevacizumab y de fotemustina correspondientes a dos dosis de inducción y 7 de mantenimiento (mediana de duración del estudio fase II de Soffiatti 2014)

ANEXO II. EFICACIA, SEGURIDA Y COSTE DE FOTEMUSTINA.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Addeo 2011²¹	
<p>-Nº de pacientes: 40 -Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto. -Criterios de inclusión: Pacientes con glioblastomas recurrentes tras temozolomida + RDT, Karnofsky \geq 70%, expectativa de vida \geq 3 meses -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: fotemustina 80 mg/m² los días 1, 15, 30, 45 y 60 (inducción). Los pacientes que no progresaron recibieron mantenimiento con la misma dosis cada 4 semanas después de un periodo de descanso de 4 semanas. -Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses -% glioblastoma multiforme: 100%</p>	
	Fotemustina (n=40)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	61%
Mediana de supervivencia libre de progresión	6,7 meses
Mediana de supervivencia global desde el primer diagnóstico	11,1 meses
Control de la enfermedad (CR+PR+SD)	65% (2,5% + 22,5% + 40%)

La mediana de ciclos administrados fue de 8. Todos los pacientes completaron la fase de inducción, y 29 pacientes recibieron al menos una infusión de mantenimiento.

Tres de los 7 pacientes con metilación MGMT positiva lograron el control de la enfermedad (42%) frente a 6/17 pacientes con metilación MGMT negativa (35%), $p=0,24$.

Fabi 2010²²	
<p>-Nº de pacientes: 40 -Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto. -Criterios de inclusión: Pacientes con glioblastomas recurrentes tras \leq 2 líneas de QT, Karnofsky \geq 60%. -Criterios de exclusión: pacientes con infección activa u otra enfermedad no controlada. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: fotemustina 60 mg/m² los días 1, 8 y 15 (inducción), seguido de 75 mg/m² cada 3 semanas tras cinco semanas de descanso (mantenimiento). -Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses -% glioblastoma multiforme: 75%</p>	
	Fotemustina (n=40)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	21%
Supervivencia libre de progresión a los 12 meses	15%
Mediana de supervivencia libre de progresión	3 meses
Mediana de supervivencia global	6 meses
Supervivencia global a 6 meses	32,2%
Supervivencia global a 12 meses	13,2 %

La mediana de ciclos administrados fue de 5 (rango 3 a 14).

Cinco de los 14 pacientes con metilación MGMT respondieron al tratamiento (35,5%) frente a 3/17 pacientes con mutilación MGMT negativa (17,5%), $p=0,41$, mientras que el control de la enfermedad se alcanzó en 10/14 metilados (71,5%) y 10/17 no metilados (60%), $p=0,71$.

Fabrini 2009²³	
<p>-Nº de pacientes: 50</p> <p>-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.</p> <p>-Criterios de inclusión: Pacientes con glioblastomas recurrentes tras temozolomida + RDT, Karnofsky \geq 70%, expectativa de vida \geq 3 meses</p> <p>-Criterios de exclusión: pacientes con cualquier quimioterapia previa distinta de temozolomida.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: fotemustina 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 (inducción). Los pacientes que no progresaron recibieron mantenimiento con la misma dosis cada 3 semanas después de un periodo de descanso de 4-6 semanas.</p> <p>-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses</p>	
	Fotemustina (n=50)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	52%
Supervivencia libre de progresión a los 12 meses	35,5%
Mediana de supervivencia libre de progresión	6,1 meses
Mediana de supervivencia global desde el primer diagnóstico	24,5 meses
Supervivencia global a 12 meses tras el primer diagnóstico	80,7%
Supervivencia global a 24 meses tras el primer diagnóstico	51,0%
Control de la enfermedad (CR+PR+SD) tras fase de inducción	62% (2%+16%+44%)

La mediana de ciclos administrados fue de 5,1 \pm 0,68.

Brandes 2009²⁴	
<p>-Nº de pacientes: 43</p> <p>-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.</p> <p>-Criterios de inclusión: Pacientes entre 18 y 70 años con glioblastomas recurrentes tras temozolomida +/- RDT, Karnofsky \geq 60%.</p> <p>-Criterios de exclusión: pacientes con infección activa u otra enfermedad no controlada.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: fotemustina 100 mg/m² después de una enmienda al protocolo los días 1, 8 y 15 (inducción), seguido de 100 mg/m² cada 3 semanas tras cinco semanas de descanso (mantenimiento).</p> <p>-Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 meses</p>	
	Fotemustina (n=43)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	20,9%
Mediana de supervivencia libre de progresión	1,7 meses
Mediana de supervivencia global	6 meses
Supervivencia global a 6 meses	51%
Tasa de respuesta (RP + SD)	42,5% (7,1% + 34,9%)

El 49% inició la fase de mantenimiento, recibiendo una mediana de 2 ciclos (rango 1-14).

La SLP-6 meses en los pacientes con metilación MGMT positiva y negativa fue del 25% y 19,2% respectivamente. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SLP ($p=0,15$) ni en la SG a 6 meses (62,5% frente a 46%).

El control de la enfermedad si que fue superior en pacientes con metilación positiva (75% frente a 34,6%, $p=0,044$).

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- Addeo 2011²¹

Los 40 pacientes completaron la fase de inducción como estaba previsto. Durante la fase de inducción la principal toxicidad fue la **trombocitopenia**, que se desarrolló en 11 pacientes (27,5%), 2 de grado 3 (5%), y **neutropenia**, que se desarrolló en 9 pacientes (22,5%), pero sólo uno (2,5%) de grado 3. No se observó ningún caso de linfopenia. Las toxicidades no hematológicas más comúnmente notificadas fueron **náuseas y vómitos**, en seis (12,5%) y cinco (10%) pacientes, respectivamente, sin ninguna toxicidad de grado 3. Veintinueve pacientes (72,5%) comenzaron la quimioterapia de mantenimiento y recibieron una mediana de 4 ciclos (rango 2-12). Durante este período se observó un aumento de la incidencia de **toxicidad hepática**, con un aumento en los valores de ALT y AST en diez pacientes (34%), tres de los cuales (10%) tenían toxicidad de grado 3. Trombocitopenia grado 2 y 3 fue documentada en siete (24%) y dos (7%) pacientes, respectivamente.

- Fabi 2010²²

La toxicidad hematológica consistió en **trombocitopenia** y **leucopenia grado 3** en el 7,5% y el 10% de los pacientes, respectivamente. Además, la **neutropenia grados 3 y 4** se observó en el 5% de los pacientes cada uno. La toxicidad hematológica se limitó principalmente a la fase de inducción. De hecho, entre los 34 pacientes que recibieron al menos una dosis de mantenimiento, sólo uno (3%) desarrolló toxicidad grave (trombocitopenia grado 3). En los seis pacientes que no recibieron mantenimiento con fotemustina la razón de la suspensión fue la progresión de la enfermedad. La toxicidad no hematológica grave fue poco común, con un solo caso (2,5%) de **hipertransaminasemia grado 3 y náuseas/vómitos**.

- Fabrini 2009²³

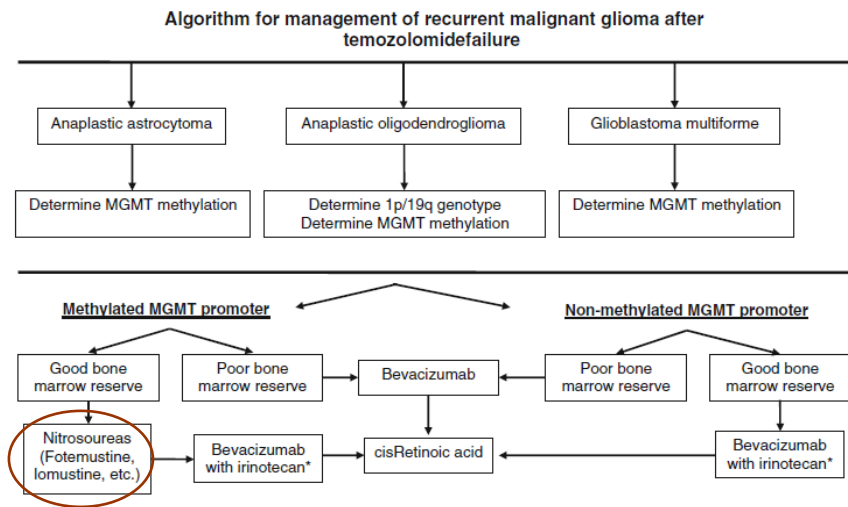
Se registró **trombocitopenia** de grado 3 en 4 pacientes (8%), **neutropenia** de grado 4 en 1 paciente (2%), **anemia** grado 3 en 1 paciente (2%) y **linfopenia** grado 3 en 1 paciente (2%). La incidencia de efectos adversos durante el tratamiento con FTM fue comparable con los eventos durante el tratamiento primario con TMZ. La incidencia global de efectos adversos agudos fue del 26% (todos los grados) durante el tratamiento con TMZ y del 40% (todos los grados) durante el tratamiento con FTM; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,30$).

- Brandes 2009²⁴

Los 43 pacientes completaron la fase de inducción como estaba previsto. En la fase de inducción **trombocitopenia** y **neutropenia** grado 3-4 fueron documentadas en 9 (20,9%) y 7 de los 43 pacientes (16,3%), respectivamente; **linfopenia** grado 3-4 se encontró en cuatro pacientes (9,3%). La principal razón para no comenzar la terapia de mantenimiento después de la inducción fue la progresión de la enfermedad. Solo un paciente, con neutropenia prolongada de grado 2, discontinuó el tratamiento debido a la toxicidad después de la fase de inducción. La toxicidad de la fase de mantenimiento fue leucopenia de grado 3 y neutropenia de grado 4 en el 14% y el 9,5% de los pacientes, respectivamente. Los efectos adversos grado 3-4 no hematológicos más frecuentes fueron náuseas y vómitos en dos de los pacientes (4,6%) y elevación de transaminasas en cuatro pacientes (9,3%). Se informó de **neumonía** en un paciente (2,3%).

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, REVISIONES Y OPINIONES DE EXPERTOS

- Algoritmo de tratamiento según Kyritsis y cols. 2011.¹⁹



En esta revisión de 2011 se proponía un algoritmo de tratamiento de los gliomas recurrentes tras temozolomida en función de la presencia de metilación del MGMT y de la integridad de la médula ósea.

- NCCN Guidelines version 1.2015 Central Nervous System Cancer.²⁰

Tratamiento de las recurrencias de los glioblastomas:

- Bevacizumab (grado de recomendación 2A)
- Bevacizumab + quimioterapia (irinotecan, carmustina / lomustina, temozolomida, carboplatino (grado de recomendación 2A excepto para carboplatino: 2B)
- Temozolomida (grado de recomendación 2A)
- Lomustina o carmustina (grado de recomendación 2A)
- Combinación lomustina + procarbazona + vincristina (grado de recomendación 2A)
- Ciclofosfamida (grado de recomendación 2B)
- Esquemas basados en platino (grado de recomendación 2A)

Las guías NCCN no incluyen fotemustina como opción en el tratamiento de las recurrencias de los glioblastomas.

EVALUACIÓN DEL COSTE

Peso: 70 Kg Sc: 1,7m ²	Fotemustina 208 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	405 €
Posología inducción	80 mg/m ² días 1,15, 30, 45 y 60
Posología mantenimiento	80 mg/m ² cada 4 semanas
mg por dosis	136 mg
Coste dosis	405 €
Coste tratamiento*	3.240 €
* suponiendo 8 dosis de fotemustina correspondientes a cinco dosis de inducción y tres de mantenimiento (mediana de duración del estudio fase II de Addeo 2011).	

13. Bibliografía.

- ¹ Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96
- ² Henry S, Friedman et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28): 4733-40.
- ³ Teri N, Kreisl et al. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (5): 740-5.
- ⁴ Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (4): 1253-9.
- ⁵ Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sørensen M, Kosteljanetz M, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol.* 2010;12(5):508-16.
- ⁶ Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943–53.
- ⁷ Soffietti R, Trevisan E, Bartero L, Cassoni P, Morra I, Fabrini MG et al. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol.* 2014; 116: 533-41.
- ⁸ Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: a phase 2, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology.* 2016;18(9):1304–12.
- ⁹ Gil MJ, de las Peñas R, Reynesc G, Balañá C, Perez-Segura P, García-Velasco A, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO). *Anticancer Drugs* 2012;23(6):659-65
- ¹⁰ Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2012 ;19 (12): 1636-40.
- ¹¹ Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):483-7.
- ¹² Demirci U, Tufan G, Aktas B, Balakan O, Alacacioglu A, Dane F, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malignant glioma: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139 (5): 829-35.
- ¹³ Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer.* 2010;10: 252-62.
- ¹⁴ Agha CA, Ibrahim S, Hassan A, Elias DA and Fathallah-Shaykh HM. Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. *Anticancer Res.* 2010;30:609-11
- ¹⁵ Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol.* 2009; 48 (1): 52-8.
- ¹⁶ Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE 2nd, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):7068-73.
- ¹⁷ Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, Sehgal R, Braffet M, Rahman M, et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. *J Neurosurg.* 2008; 109 (2): 268-72.
- ¹⁸ Vaccaro V, Fabi A, Vidir A, Giannarelli D, Metro G, Teleta S et al. Activity and safety of bevacizumab plus fotemustine for recurrent malignant gliomas. *BioMed research International.* 2014.
- ¹⁹ Athanassios P, Kyritsis • Victor A. Levin An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. *Cancer Chemother Pharmacol* (2011) 67:971–83
- ²⁰ NCCN Guidelines version 1.2015 Central Nervous System Cancer. Consultada 10/3/2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

²¹ Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417-24.

²² Fabi A, et al. Low-dose fotemustine for recurrent malignant glioma: a multicenter phase II study. *J Neurooncol.* 2010;100(2):209-15.

²³ Maria Grazia Fabrini et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2009; 92:79–86

²⁴ Brandes AA, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(4):769-75.