

NFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-309/V1/11092024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib (Finlee ®) en combinación con trametinib (Spexotras ®) en el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con glioma de bajo grado (GBG) con una mutación *BRAF V600E* que requieren terapia sistémica y con glioma de alto grado (GAG) con una mutación *BRAF V600E* que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia

Fecha de publicación: 11 de septiembre de 2024

Introducción	1
Dabrafenib (Finlee ®) y Trametinib (Spexotras ®).....	4
Farmacología	5
Eficacia.....	5
Estudio principal, <i>G2201, TADPOLE</i>	5
Resultados estudio principal	7
Estudios de soporte.....	9
Seguridad.....	10
Eventos Adversos en poblaciones especiales:	13
Discusión	13
Conclusión	20
Grupo de expertos	22
Anexo.....	23
Referencias.....	33

Introducción

Los gliomas son tumores que se originan en las células gliales del Sistema Nervioso Central (SNC), como son los astrocitos, los oligodendrocitos y células endoteliales, por lo que se encuentran en el cerebro o en la columna vertebral. Este grupo heterogéneo de tumores representa aproximadamente el 26,3-30 % de todos los tumores cerebrales y del SNC, y el 80 % de todos los tumores cerebrales malignos ^(1, 2, 3). Los gliomas pediátricos constituyen aproximadamente el 46 % de los tumores del cerebro y del SNC en niños y adolescentes de 0-19 años ⁽⁴⁾.



La etiología de los gliomas sigue siendo en gran medida desconocida. Factores ambientales y dietéticos, así como las infecciones virales se asocian con un elevado riesgo de glioma ⁽⁵⁾. Sin embargo, el único factor ambiental que está inequívocamente asociado con un mayor riesgo de daño cerebral tumores, incluidos los gliomas, es la irradiación del cerebro en el contexto del tratamiento de otras enfermedades. La mayoría de los gliomas ocurren esporádicamente. Los gliomas familiares representan aproximadamente el 5 % de los gliomas malignos, y menos del 1 % de los gliomas se asocian con mutaciones hereditarias de genes penetrantes relacionados con síndromes raros ⁽⁶⁾. Los Gliomas de Bajo Grado (GBG) pueden estar relacionados con la Neurofibromatosis de tipo 1 (NFI) y la esclerosis tuberosa; y los Gliomas de Alto Grado (GAG) con el síndrome de Li-Fraumeni, la NFI, y el síndrome de Turcot ⁽³⁾.

Los síntomas relacionados con el tumor incluyen convulsiones, dolores de cabeza, fatiga, deterioro cognitivo, y otras disfunciones neurocognitivas dependiendo de la ubicación del tumor. Estos síntomas también progresan con el tiempo debido al crecimiento del glioma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽⁷⁾ clasifica los gliomas desde el grado 1 hasta el grado 4 según el mayor nivel de variaciones moleculares y de características histopatológicas como atipia citológica, actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis. Las recomendaciones del Consorcio cIMPACT-NOW inciden en realizar un análisis molecular en base al tipo de alteraciones genéticas y epigenéticas para el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes ⁽⁸⁾.

En lo que respecta al gen *BRAF*, es un gen que codifica para una de las proteínas de la familia RAF de serina/treonina proteína quinasas, y se conoce que está sujeto a un número particularmente grande de mutaciones oncogénicas, la más frecuente de las cuales es *BRAF V600E*. Esta familia de proteínas quinasas de serina/treonina, está compuesta por ARAF, BRAF y CRAF (también llamada RAF-1), y son un componente clave de la ruta MAPK. Las mutaciones en *BRAF* se encuentran en más del 50 % de los melanomas, además de ser prevalentes en otros cánceres como el de tiroides, el de ovario y el colorrectal. Esta proteína que, interviene en el crecimiento celular, hace que los pacientes que presenten mutaciones en la misma presenten un peor pronóstico y supervivencia.

- a. Los tumores glioneuronales pediátricos o GBG son entidades muy heterogéneas ⁽⁹⁾, que suelen representar el 80 % de los gliomas, y constituyen entre el 30-50 % de los tumores del SNS en menores de 18 años ⁽¹⁰⁾. Estos tumores de grado 1 y 2 según la clasificación de la OMS, se distinguen por sus tasas de mitosis más bajas ^(11, 12), lo que conlleva una supervivencia más prolongada. Desde el momento del diagnóstico, la Supervivencia Global (SG) a 10 años para pacientes pediátricos con GBG no seleccionados molecularmente es del 85 % al 96 % ⁽¹³⁾. La entidad única más común es el astrocitoma pilocítico (0,91/100.000 pacientes de 0 a 19 años), seguido del ganglioglioma, el tumor neuroepitelial disembrionárico y el de grado 2 (estas entidades presentan prevalencias más bajas). En particular, para los tumores que no pueden ser tratados por resección quirúrgica, el GBG se convierte en una enfermedad crónica. La mayoría de los GBG tendrán algún evento mutacional, y estas mutaciones a menudo convergen en la activación de la vía RAS/MAPK ⁽¹²⁾. Se han identificado distintas mutaciones, entre las que se encuentra mutación en *BRAF V600E* en el 17-19 % de los GBG pediátricos ^(12, 14, 43). Estos pacientes, en general, muestran peor pronóstico en comparación con los pacientes que no presentan esta mutación ^(12, 15). Además, la presencia de ciertas mutaciones como la delección de *CDKN2A* predice un comportamiento más agresivo, y sería criterio diagnóstico de GAG secundario ⁽¹⁶⁾. Cabe mencionar que, los GBG en niños y adolescentes son completamente diferentes a los encontrados en el adulto, tanto por su supervivencia a largo plazo (más favorable en el paciente pediátrico, muy mala en el paciente adulto) como por su biología (alteración de la vía RAS/MAPK en el paciente pediátrico, mutaciones en *IDH*, *p53* y *ATRX* en el adulto) y por su tasa de transformación maligna.
- b. Los GAG representan el 20 % de los gliomas, y constituyen el 7-11 % de todos los tumores infantiles del SNC en menores de 18 años ⁽¹⁰⁾. Los GAG consisten en tumores de grado 3 y 4 según la clasificación de la OMS (con tasas de crecimiento más elevadas), y se pueden manifestar en distintos rangos de edad y compartimentos

anatómicos del SNC. Los más comunes son los astrocitomas anaplásicos (0,1/100.000 pacientes de 0 a 19 años), pero existen también otras entidades como los gangliogliomas anaplásicos, y los tumores de grado 4 donde se incluye el glioblastoma multiforme (0,18/100.000 pacientes de 0 a 19 años), el glioma pontino intrínseco difuso (80 % de tumores del tronco encefálico, que representa el 15 % de todos los tumores del SNC), y la gliomatosis cerebral, que es una manifestación especial altamente infiltrativa de GAG que afecta múltiples regiones del cerebro⁽¹⁷⁾. Los resultados a largo plazo para los pacientes con GAG pediátricos son malos a pesar de la terapia multimodal agresiva con neurocirugía, radioterapia y quimioterapia. Desde el momento del diagnóstico, la duración media de la supervivencia de un GAG en niños es de aproximadamente 9 a 15 meses^(18, 19), y la supervivencia a 5 años oscila entre el 10 y el 35 %^(20, 21, 22, 23, 24). Al contrario de lo que ocurre en los GBG, existe mayor heterogeneidad de mutaciones, lo cual sugiere que es necesario una mejor caracterización de las mutaciones en esta población, con el fin de elegir el tratamiento más apropiado⁽⁹⁾. Se han identificado mutaciones *BRAF V600E* entre el 5-15 % de los GAG pediátricos y de adultos jóvenes^(18, 26, 43).

Los objetivos del tratamiento para los pacientes pediátricos con glioma son prolongar la SG y la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), así como minimizar la morbilidad del tratamiento, mejorando la función neurológica y calidad de vida.

Según las principales guías de práctica clínica y revisiones disponibles sobre el tratamiento del glioma pediátrico^(8, 9, 25, 26, 27, 28), en general, para GBG, la extirpación quirúrgica, cuando es práctica, suele ser el tratamiento de elección. La extensión de la resección predice el intervalo libre de progresión. Para los pacientes que no pueden ser tratados por resección quirúrgica o que presentan progresión, existen otras terapias que podrían estar indicadas.

La radioterapia es una opción en este contexto, con buenos resultados en cuanto al control local de los GBG, pero no en la supervivencia a largo plazo. Además, dados sus efectos secundarios a medio y largo plazo, que incluyen vasculopatía, riesgo de neoplasias secundarias y afectación neurocognitiva, no se recomienda en la mayoría de los niños y adolescentes con GBG, salvo excepciones. Así, debido al riesgo potencial de EA graves a largo plazo de la radioterapia, se considera razonable omitir la radioterapia en niños < 3 años. La terapia postquirúrgica a menudo incluye quimioterapia con el estándar de tratamiento formado por la combinación de carboplatino y vincristina (ambos utilizados como medicamentos fuera de Ficha Técnica (FT)) en el entorno del glioma pediátrico^(29, 30, 31). Tras reacciones de hipersensibilidad al carboplatino⁽²⁷⁾, el otro esquema de tratamiento utilizado en primera línea, es el tratamiento con vinblastina en monoterapia (también fuera de FT)^(32, 33, 34). Por último, otra posibilidad considerada en algunos casos⁽²⁷⁾ tras reacciones de hipersensibilidad al carboplatino, es el tratamiento con pulsos basados en cisplatino y vincristina, alternados con ciclofosfamida y vincristina, si bien es cierto que debido a las toxicidades asociadas a algunos de los monocomponentes (a cisplatino y ciclofosfamida), su uso está muy limitado en pacientes pediátricos. En este sentido, aunque la quimioterapia está asociada a una mejora de la supervivencia, también presenta una elevada morbilidad⁽³⁵⁾, por lo que muchos de estos pacientes interrumpen el tratamiento⁽³⁶⁾. Además, se asocia con un elevado impacto en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, que tienen que acudir frecuentemente al hospital y no tienen la posibilidad de recibir un tratamiento en casa. Ver Tabla A1 del Anexo, con características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento en cada uno de los tipos de glioma, GBG y GAG.

Las terapias actuales para niños con GAG son limitadas. El estándar actual de atención es la resección quirúrgica total macroscópica, seguida de irradiación focal al lecho tumoral en combinación con quimioterapia adicional⁽³⁷⁾. Entre los pacientes más jóvenes (< 3 años de edad), al igual que en GBG, la radioterapia generalmente no se utiliza debido a su importante toxicidad, en particular neurocognitiva. Estos pacientes a menudo son tratados con quimioterapia en monoterapia⁽²⁰⁾. Actualmente, la temozolomida (y sus genéricos) es la única sustancia anticancerígena autorizada en la Unión Europea (U.E.) para el GAG pediátrico (para uso en enfermedad recurrente o progresiva)⁽³⁸⁾, aunque se basa principalmente en datos de eficacia en adultos^(39, 40, 41, 42), y es a menudo utilizada como terapia adyuvante a la radioterapia. La lomustina también se utiliza en los pacientes que ya han recibido temozolomida o que no la pueden

recibir. En nuestro país, la lomustina se obtiene como medicamento extranjero. El resto de pacientes no candidatos a estos medicamentos reciben terapia de soporte. Revisar de nuevo Tabla A1 del Anexo.

Las terapias dirigidas (tratamientos dirigidos contra una mutación o receptor específico) forman parte del nuevo arsenal terapéutico. Se espera que estas terapias, como el tratamiento objeto de evaluación, mejoren el control tumoral, retrasen la progresión tumoral y mejoren la calidad de la supervivencia. Los pacientes pediátricos con GBG y GAG que albergan una mutación *BRAF V600E* tienen mal pronóstico. En consecuencia, dabrafenib en combinación con trametinib es una nueva opción de tratamiento en estos pacientes, y es objeto de evaluación en este IPT, para el tratamiento de pacientes con GBG que requieren una terapia sistémica, y en pacientes con GAG que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.

Dabrafenib (Finlee ®) y Trametinib (Spexotras ®)

Dabrafenib (Finlee ®) ^(3, 43) en combinación con trametinib (Spexotras ®) ^(44, 45) (D+T) son medicamentos que han sido autorizados para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con GBG con una mutación *BRAF V600E* que requieren terapia sistémica, y en pacientes con GAG con una mutación *BRAF V600E* que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.

Antes de comenzar el tratamiento objeto de indicación, los pacientes deben tener una confirmación de mutación *BRAF V600E* positiva evaluada mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para el correspondiente fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la confirmación de *BRAF V600E* debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

La formulación de dabrafenib que tiene la indicación es la de Finlee ®, por lo que no se debe de reemplazar con otras formulaciones, ya que no han demostrado la bioequivalencia. Finlee ® se presenta como comprimidos dispersables que contienen mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib. Trametinib se presenta como polvo para solución oral con 0,05 mg/ml. Cada frasco contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 4,7 mg de trametinib.

El tratamiento con ambos medicamentos debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos. La dosis recomendada de dabrafenib es de dos veces al día en función del peso corporal según FT ⁽⁴³⁾. La dosis recomendada de trametinib es de una vez al día en función del peso corporal según FT ⁽⁴⁴⁾.

El tratamiento debe continuar hasta la Progresión de la Enfermedad (PE) o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. Si olvida una dosis de dabrafenib, solo se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada, y si olvida una de trametinib, solo se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada. Si se producen vómitos después de tomar dabrafenib o trametinib, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la siguiente hora programada. El manejo de los Eventos Adversos (EA) puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del tratamiento según se indica en FT ^(43, 44). Si apareciera toxicidad relacionada, se deberá suspender o interrumpir o reducir simultáneamente la dosis de ambos medicamentos, dabrafenib y trametinib. Solo en los casos de uveítis, de neoplasia maligna no cutánea con mutación *RAS* positiva (de forma principal relacionado con dabrafenib), de reducción en la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), de Oclusión de las Venas Retinianas (OCV), de Desprendimiento del Epitelio Pigmentario Retiniano (DEPR) y de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/neumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que solo se modifique la dosis de uno de los dos tratamientos. No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por EA de neoplasias malignas cutáneas.

Dabrafenib y trametinib se administran por vía oral. En el caso de trametinib, el polvo debe ser reconstituido como solución oral por un farmacéutico antes de administrarlo al paciente; se recomienda que un profesional sanitario explique al paciente o cuidador cómo se debe tomar la dosis diaria de solución oral recetada antes de la administración

de la primera dosis. Deben tomarse sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de una comida. Si el paciente no es capaz de tolerar las condiciones de ayuno, se le puede dar lactancia materna y/o de fórmula a demanda. Se recomienda que las dosis de dabrafenib se tomen a la misma hora cada día, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis. La dosis diaria de trametinib se debe tomar a la vez que la dosis matutina o la dosis vespertina de dabrafenib. Si el paciente no es capaz de tragar y tiene una sonda nasogástrica colocada, la suspensión de dabrafenib comprimidos o de trametinib se puede administrar a través de la sonda.

No se dispone de datos en pacientes mayores de 18 años de edad con glioma, por lo que el tratamiento continuado hasta la edad adulta debe basarse en los beneficios y riesgos para el paciente individual según la evaluación del médico.

Ambos medicamentos tienen la designación de medicamentos huérfanos ^(46, 47), y presentan una autorización completa en la presente indicación.

Farmacología

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en *BRAF* conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. La mutación *BRAF* observada con mayor frecuencia es la *V600E*, que se ha identificado en el 17-19 % de los pacientes pediátricos con GBG y en aproximadamente el 5-15 % de los pacientes pediátricos con GAG ^(43, 44).

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK son componentes de la vía de señalización Extracelular Relacionada con Quinasas (ERK). En los cánceres humanos, esta vía está activada frecuentemente por isoformas mutadas de *BRAF* que activan MEK. Trametinib inhibe la activación de MEK por *BRAF* e inhibe la actividad quinasa de MEK ^(43, 44).

Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de esta vía. La combinación de D+T ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en líneas celulares con cáncer con la mutación *BRAF V600Y* y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con la mutación *BRAF V600*.

Eficacia

Estudio principal, G2201, TADPOLE

La eficacia clínica y seguridad del tratamiento de D+T en pacientes pediátricos de 1 a < 18 años de edad con glioma con mutación *BRAF V600* se ha evaluado en un estudio clínico fase II, "umbrella", abierto, multicéntrico (realizado en 58 centros de 20 países) denominado G2201, TADPOLE ^(48, 49, 50, 51, 52, 53), con dos cohortes de pacientes, los pacientes con GBG y los pacientes con GAG. Los pacientes con GBG que precisaron tratamiento sistémico inicial fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir D+T o carboplatino en combinación con vincristina (C+V), y los pacientes con GAG recidivante o refractario fueron incluidos en una cohorte de un solo grupo, tratados con D+T.

No se estudió el efecto de cada monocomponente por separado y el resultado de la inhibición de MEK y de *BRAF*. El estado de la mutación *BRAF* se identificó de forma prospectiva mediante un test local o una prueba de reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real en un laboratorio centralizado en ausencia de test local. Además, el laboratorio central realizó análisis retrospectivo de las muestras tumorales disponibles para confirmar la mutación *BRAF V600E*.

No se han llevado a cabo estudios formales de dosis-respuesta. La base para la selección de la dosis fue la relación exposición-respuesta conocida en pacientes adultos, y la información sobre tolerabilidad y exposición obtenida en los estudios pediátricos X2101y A2102. La dosificación de D+T en el estudio clínico dependió de la edad y del peso. De manera

que, se utilizaron diferentes presentaciones para ajustarse mejor a cada pauta posológica. Se administró 2,625 mg/kg de dabrafenib por vía oral dos veces al día en menores de 12 años y 2,25 mg/kg dos veces al día en mayores de 12 años; 0,032 mg/kg de trametinib por vía oral una vez al día en menores de 6 años y 0,025 mg/kg de trametinib por vía oral una vez al día en mayores de 6 años de edad. La dosis de dabrafenib se limitó a 150 mg dos veces al día y la de trametinib a 2 mg una vez al día. Se administraron dosis de C+V en función de la edad y la superficie corporal de 175 mg/m² y 1,5 mg/m², respectivamente, mediante perfusiones semanales. La combinación de C+V se administró en un ciclo de inducción de 10 semanas seguido de ocho ciclos de tratamiento de mantenimiento de 6 semanas. La duración total prevista de C+V fue de aproximadamente 60 semanas.

En este sentido, C+V, el comparador de la cohorte de GBG, se ha utilizado en el tratamiento del GBG pediátrico durante varios años. Existen múltiples esquemas de tratamiento para la administración de C+V como terapia sistémica del GBG pediátrico, los más utilizados son el protocolo *COGA9952* (29) y el protocolo *SIOP-LGG-2004* (30). Para el estudio principal *G2201*, se utilizó el régimen de tratamiento de *COGA9952* en los pacientes asignados al azar al grupo de comparador.

Los criterios de inclusión generales fueron tener una edad comprendida entre los ≥ 12 meses y < 18 años. Los pacientes menores de 6 años debían pesar al menos 7 kg. Los pacientes ≥ 6 años debían pesar al menos 10 kg en el momento de la inscripción en el Ensayo Clínico (EC) y presentar GBG o GAG según lo define el sistema de clasificación de la OMS de 2016. Además, debían presentar tumores con mutación *BRAF V600* positiva. Si recibía glucocorticoides, el paciente debía estar en una dosis estable o de retirada durante al menos 7 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio. En particular, los pacientes de la cohorte de GBG debían presentar enfermedad progresiva tras escisión quirúrgica, o debían no ser candidatos quirúrgicos con necesidad de iniciar tratamiento sistémico debido a riesgo de deterioro neurológico con progresión.

Los criterios de exclusión en la cohorte de GBG fueron no haber recibido terapia sistémica contra el cáncer (quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica o terapia con vacunas) o medicamentos en investigación o radioterapia de lesiones de glioma del SNC en cualquier momento antes de inscribirse en el ensayo. En la cohorte de pacientes con GAG, los pacientes no debían haber recibido terapia oncológica (quimioterapia con toxicidad retardada, inmunoterapia, terapia biológica, terapia con vacunas) o medicamentos en investigación en las 3 semanas anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio o radioterapia de las lesiones de glioma del SNC en los 3 meses anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio.

La variable primaria de eficacia en ambas cohortes fue la Tasa de Respuesta Global (TRG, suma de respuestas completas /RC y respuestas parciales/RP confirmadas) según una revisión cegada basada en los criterios RANO 2017 (54) para la cohorte de GBG, y otra independiente según los criterios RANO 2010 (55) para la cohorte de GAG. Cabe destacar que es el primer medicamento que ha sido autorizado en la U.E. con una evaluación efectuada según los criterios RANO. Las variables secundarias incluyeron la Duración de la Respuesta (DR), la SLP, la SG. En la cohorte de GBG también se utilizó la Tasa de Beneficio Clínico (TBC) (definido como la proporción de pacientes con una mejor respuesta general de RC o RP, o una respuesta general a la lesión que dura un tiempo mínimo de al menos 24 semanas), según lo evaluado por separado por un investigador y por un Comité de Revisión Independiente (CRI) según los criterios de RANO.

Se permitió que los pacientes recibiesen cirugía tras 36 meses de tratamiento en la cohorte de GBG, y después de 8 meses en la cohorte de GAG, incluso sin haber progresado. La radioterapia también estaba permitida tras 36 meses de tratamiento en ambas cohortes. La respuesta al tratamiento en el análisis de eficacia se midió de forma previa al tratamiento con nuevas terapias anticáncer como la radioterapia o la quimioterapia. Los análisis de sensibilidad realizados de eficacia tras estas terapias dieron resultados similares, por lo que no se consideró que la radioterapia o cirugía adyuvante tuvieran un impacto en el efecto del tratamiento.

La cohorte GBG tuvo el poder estadístico adecuado para detectar una mejora del 30 % en la TRG, escogiendo como umbral la tasa de respuesta en el grupo de control (C+V) tras un tratamiento de resección, que suele ser alrededor del 28-35 % (29, 59), con SLP a los 3 y 5 años que suelen variar del 20-67,8 % (12, 29, 59) en función del estudio. En este grupo, el

criterio de valoración principal TRG, y los criterios de valoración secundarios SLP y SG se probaron jerárquicamente para controlar la tasa de error general de tipo I en el nivel correspondiente al 5 % bilateral. La SLP evaluada por un CRI fue la única que se destinó a pruebas formales de evaluación (y no la SLP evaluada por el investigador, aunque esta también fue estadísticamente significativa y se usó como análisis de sensibilidad). La cohorte GAG fue de un solo brazo, diseñada para mostrar niveles de respuesta por encima de la tasa de TRG de controles históricos. El umbral utilizado para el control histórico indirecto fue una tasa de TRG del 20 %, que es más alta que la que el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) encontró en la literatura para las terapias disponibles (5-12 %) ⁽⁵⁶⁾, y del 32 % para superar la monoterapia con dabrafenib (estudio, *DRB436A2102*)^(3, 45, 57)Error! Marcador no definido.). En este caso, el enfoque estadístico no estuvo suficientemente justificado en términos de relevancia clínica, tampoco lo estuvieron los puntos de corte propuestos ^(3, 45).

El análisis principal se realizó en la población por Intención de Tratar (ITT, del inglés *Intention To Treat*), cuando todos los pacientes de ambas cohortes habían completado al menos 32 semanas de tratamiento (análisis primario). La fecha de corte de datos corresponde al 23 de agosto de 2021. Se dispone, además, de datos del análisis final (una vez transcurridos al menos 2 años desde el último paciente tratado en ambas cohortes) ⁽⁵⁸⁾. La mediana de duración del tratamiento ha sido de 2,3 años, con fecha de corte de datos el 28 de abril de 2023.

Las desviaciones en el protocolo no tuvieron impacto en las conclusiones finales. Se debieron a errores de dosificación y del protocolo. Otras interrupciones fueron debidas a otros motivos, como interrupciones y modificaciones de dosis, COVID-19, terapias antineoplásicas, medicación concomitante, etc.

Resultados estudio principal

Glioma de bajo grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 1 y 2 de la OMS)

En la cohorte de GBG, 110 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir D+T (n = 73) o C+V (n = 37).

Las características demográficas estuvieron bien equilibradas en ambos brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 9,5 años, con 34 pacientes (30,9 %) de 12 meses a < 6 años, 36 pacientes (32,7 %) de 6 a < 12 años y 40 pacientes (36,4 %) de 12 a < 18 años; el 60 % eran mujeres. En el momento del diagnóstico inicial, la mayoría de los pacientes (80 %) tenían glioma de grado 1, el 17,3 % un grado 3, un 0,9 % de los pacientes presentaba grado 4, y no se disponía de información sobre el grado en el 1,8 % restante de los pacientes. Las patologías más frecuentes fueron astrocitoma pilocítico (30,9 %), ganglioglioma (27,3 %) y GBG No Especificado (18,2 %). Se observaron focos metastásicos en 9 pacientes (8,2 %). El 95,5 % (n = 105) de los pacientes presentaron mutación *BRAF V600E*. Se notificó cirugía previa en 91 pacientes (82,7 %), entre estos pacientes el procedimiento en la última cirugía fue resección en 28 pacientes (25,5 %). Se notificó el uso de corticosteroides en 44 pacientes (41,5 %). En general, no se ha considerado que el uso de corticosteroides haya tenido un impacto en las conclusiones generales sobre la eficacia en el GBG. En el momento del análisis primario, a fecha de corte de datos, 23 de agosto de 2021, 69 pacientes (62,7 %) aún seguían con el tratamiento en curso (83,6 % en el grupo D+T frente a 21,6 % en el grupo C+V). El motivo más común de interrupción durante el estudio fue la PE, n = 5 (6,8 %) en el grupo D+T y n = 9 (24,3 %) en el grupo C+V.

Se cumplieron los criterios de éxito predefinidos de TRG evaluados por un CRI. En el momento del análisis primario, con fecha de corte de datos el 23 de agosto de 2021, se demostró un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la TRG en el brazo D+T (TRG 46,6 %; IC 95 %: 34,8; 58,6) en comparación con el brazo de quimioterapia C+V (TRG 10,8 %; IC 95 %: 3,0; 25,4), con una razón de probabilidades, *Odds Ratio* (OR) de 7,19 (IC 95 %: 2,3; 22,4) y valor de p unilateral de < 0,001. Se informó de RC en 2 pacientes (2,7 %) en el brazo D+T y 1 paciente (2,7 %) en el grupo C+V. Ver Tabla A2 del Anexo, con los Resultados de Eficacia del estudio principal en el análisis primario llevado a cabo en la cohorte GBG.

La TRG determinada por el investigador fue consistente con la TRG determinada por el CRI, 54,8 % (IC 95 %: 42,7; 66,5) en el brazo de D+T y de 13,5 % (IC 95 %: 4,5; 28,8) en el brazo de C+V, lo cual fue confirmado mediante distintos análisis de sensibilidad. El análisis de la TRG realizado por un CRI que utiliza solo los datos radiográficos (sin incluir el estado clínico ni los datos del uso de esteroides que pueden introducir sesgos) es consistente con el análisis primario de la TRG que utilizó los criterios RANO completos.

Entre los pacientes con respuestas confirmadas de RC o RP, la mediana de la DR analizada por un CRI fue de 20,3 meses (IC 95 %: 12,0; No Estimada, NE) en el brazo de D+T y NE en el brazo de C+V.

La mediana de la SLP fue de 20,1 meses (IC 95 %: 12,8; NE) en el grupo D+T versus 7,4 meses (IC 95 %: 3,6, 11,8) en el grupo C+V, con un cociente del riesgo (*Hazard Ratio* (HR) de 0,31 (IC 95 %: 0,17; 0,55) según la evaluación del CRI. La evaluación de las censuras se llevó a cabo según las recomendaciones de la Agencia Americana de Evaluación de Medicamentos, FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*). Sin embargo, también se llevó a cabo una evaluación de acuerdo a la directriz de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA, del inglés, *European Medicines Agency*) sobre medicamentos contra el cáncer. Se realizó un análisis de SLP donde los eventos que ocurrieron después de una nueva terapia contra el cáncer, o después de dos o más evaluaciones tumorales faltantes, se consideraron eventos (en lugar de ser censuras). Con este enfoque, los resultados fueron similares a los obtenidos en el análisis principal de la SLP. Otros análisis de sensibilidad realizados, también indicaron mejores resultados a favor del brazo D+T. La SLP evaluada por el investigador fue también a favor del brazo de D+T frente a C+V (HR = 0,37; IC 95 %: 0,14; 0,93)

Con una mediana de seguimiento de 18,9 meses (intervalo: 7,9; 35,4), los datos de SG eran inmaduros. No hubo muertes en el grupo D+T y se notificó una muerte en el grupo de quimioterapia C+V.

La TBC fue del 86,3 % (IC 95 %: 76,2; 93,2) en el brazo de D+T frente al 45,9 % (IC 95 %: 29,5; 63,1) en el brazo de C+V, con un OR de 7,41 (IC 95 %: 2,9; 19,8) con un valor de $p < 0,001$.

Se dispone de los datos después de al menos 2 años de seguimiento. En el momento del análisis final (duración media del seguimiento: 39,0 meses, con fecha de corte de datos el 28 de abril de 2023), la TRG según un CRI fue del 54,8 % en el brazo de D+T y del 16,2 % en el brazo de C+V con una OR de 6,26. El análisis también confirmó una mediana de SLP (evaluado según un CRI) de 24,9 meses en el brazo de D+T y de 7,2 meses en el brazo de C+V, con una HR de 0,36. No se informaron muertes adicionales en ninguno de los brazos en el momento del análisis final. Tras el análisis de la SG se ha considerado que los datos continúan siendo inmaduros. Ver Figura A1 del Anexo, gráfico Kaplan-Meier del análisis final de la SLP según un CRI en la cohorte GBG. Los datos del análisis final se encuentran en consonancia con los observados en el análisis primario, pero con un mayor seguimiento y, por lo tanto, proporcionan mayor evidencia de sobre la duración del efecto del tratamiento.

Glioma de alto grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 3 y 4 de la OMS)

En la cohorte de un solo grupo de GAG, 41 pacientes con GAG recidivante o refractario fueron incluidos y tratados con D+T durante una mediana de 72,7 semanas.

La mediana de edad fue de 13,0 años, con 5 pacientes (12,2 %) de 12 meses a < 6 años, 10 pacientes (24,4 %) de 6 a < 12 años y 26 pacientes (63,4 %) de 12 a < 18 años; el 56 % eran mujeres. El grado histológico al diagnóstico inicial fue de grado 4 en 20 pacientes (48,8 %), grado 3 en 13 pacientes (31,7 %), grado 2 en 4 pacientes (9,8 %), grado 1 en 3 pacientes (7,3 %) y no disponible en 1 paciente (2,4 %). Las patologías más frecuentes fueron glioblastoma multiforme (31,7 %), xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (14,6 %), GAG NE (9,8 %) y xantastrocitoma pleomórfico (9,8 %). Todos los pacientes eran *BRAF V600E* positivos.

Se notificó cirugía previa en 40 pacientes (97,6 %); entre estos pacientes, el procedimiento en la última cirugía fue la resección en 24 pacientes (58,5 %). Se notificó quimioterapia antineoplásica previa en 33 pacientes (80,5 %). Se notificó

radioterapia previa (habían pasado más de 3 meses en la mayoría de los pacientes salvo en uno) en 37 pacientes (90,2 %). Se notificó el uso de corticoesteroides sistémicos durante el tratamiento en 21 pacientes (51,2 %).

En el momento del análisis primario, con fecha de corte de datos el 23 de agosto de 2021, la TRG evaluada por un CRI fue del 56,1 % (23/41), (IC 95 %: 39,7; 71,5): RC en 12 pacientes (29,3 %) y RP en 11 pacientes (26,8 %). La TRG evaluada por el investigador fue del 58,5 % (IC 95 %: 42,1; 73,7). Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad preepecificados que confirmaron la consistencia de los resultados obtenidos. Lo mismo ocurrió con el análisis de la TRG evaluado por un CRI teniendo en cuenta únicamente los criterios radiográficos, y no todos los criterios RANO, con una TRG del 56,1 % (IC 95 %: 39,7; 71,5). Ver Tabla A3 del Anexo con los Resultados de Eficacia del estudio principal en el análisis primario llevado a cabo en la cohorte GAG.

La mediana de la DR fue de 22,2 meses (IC 95 %: 7,6; NE), con 15 pacientes (65,2 %) censurados en el momento del análisis principal. La mediana de la SLP fue de 9 meses (IC 95 %: 5,3; 24,0) evaluada por un CRI y de 17,1 meses según el investigador (IC 95 %: 12,5; NE). La mediana de la SG fue de 32,8 meses (IC 95 %: 19,2; NE). Catorce pacientes (34,1 %) murieron y 27 pacientes (65,9 %) presentaron censura en el momento de la fecha de corte, por lo que los datos eran inmaduros.

La TBC evaluada por un CRI fue del 65,9 % (IC 95 %: 49,4; 79,9).

En el momento del análisis final (duración media del seguimiento: 45,2 meses, fecha de corte de datos 28 de abril de 2023), la TRG basada en la evaluación de un CRI fue del 56,1 % (23/41), IC 95 %: 39,7; 71,5: RC en 14 pacientes (34,1 %) y RP en 9 pacientes (22,0 %). La mediana de la DR fue de 27,4 meses (IC 95 %: 9,2; NE). La mediana de la SG en el análisis final fue no evaluable. Ocurrieron 3 muertes adicionales tras el análisis final, una durante el período de tratamiento, y durante el seguimiento posterior, lo cual conlleva a una tasa de mortalidad de 41,5 %. Estos datos se encuentran en consonancia con los observados en el análisis primario, pero con un mayor seguimiento y, por lo tanto, proporcionan mayor evidencia de sobre la duración del efecto del tratamiento.

Estudios de soporte

- *A2102* fue un estudio abierto de fase I/IIa de dos partes para determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dabrafenib oral (formulaciones sólidas y líquidas) administrado en 85 niños y adolescentes de ≥ 12 meses a < 18 años con mutación *BRAF V600*, entre los que se incluían 68 pacientes con glioma. El objetivo principal del estudio fue determinar una dosis de dabrafenib segura y tolerable en pacientes pediátricos que lograría una exposición similar a la de los adultos con tumores con mutación *BRAF V600* positiva. La farmacocinética (PK) fue un objetivo secundario.

- *X2107* fue un estudio abierto, multicéntrico, de fase I/IIa de cuatro partes (A, B, C y D) en pacientes pediátricos ($n = 139$, entre 4,8 meses y < 18 años de edad inclusive) con tumores sólidos recurrentes o refractarios, lo que incluía a 49 pacientes con GBG con mutación *BRAF V600* positiva. El estudio evaluó la seguridad, PK, farmacodinamia (PD) y actividad clínica de trametinib en niños y adolescentes con cáncer o neurofibromas plexiformes con terapia combinada D+T en niños y adolescentes. Se podían incluir pacientes a partir de 1 mes de edad, excepto en las partes C y D donde se incluían pacientes a partir de 12 meses de edad. El objetivo principal del estudio fue determinar una dosis de trametinib segura y tolerable en pacientes pediátricos que lograría una exposición similar a la dosis recomendada para adultos. La PK fue un objetivo secundario.

En ambos estudios, todos los pacientes habían recibido previamente una terapia sistémica previa. No se realizaron evaluaciones de enfermedad medible.

Datos de soporte para la cohorte GBG

Se tuvieron en cuenta los datos de un total de 82 pacientes con GBG, de los cuales 33 pacientes recibieron dabrafenib en monoterapia en el estudio *A2102*, 13 pacientes recibieron trametinib en monoterapia y 36 pacientes recibieron terapia combinada D+T en el estudio *X2101*.

- **Estudio *A2102***: la TRG en los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia en segunda línea (n = 33) fue del 39,4 % (IC 95 %: 22,9; 57,9) según un CRI (RANO 2017), y la mediana de la SLP fue de 18,5 meses (IC 95 %: 13,0; 38,7).
- **Estudio *X2101***: la TRG en pacientes tratados con D+T en segunda línea (n = 36) fue del 25 % (IC 95 %: 12,1; 42,2) según un CRI (criterios RANO 2017), y la mediana de SLP fue de 36,9 meses (IC 95 %: 36,0; NE). La TRG en pacientes tratados con trametinib en monoterapia en segunda línea (n = 13) fue del 15,4 % (IC 95 %: 1,9; 45,4) según un CRI (criterios RANO 2017), y la mediana de la SLP fue de 16,4 meses (IC 95 %: 3,2; NE).

La TRG en la cohorte GBG en el estudio principal *G2201* fue del 46,6 % después del tratamiento con D+T en primera línea.

Datos de soporte para la cohorte GAG

Un total de 35 pacientes con GAG fueron incluidos en el estudio *A2102*, de los cuales todos recibieron dabrafenib en monoterapia. La TRG en los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia (n = 35) fue del 45,7 % (IC 95 %: 28,8; 63,4) según un CRI (RANO 2010), y la mediana de la DR fue de 25,9 meses (IC 95 %: 5,6; NE).

Datos de un programa de acceso precoz

Entre noviembre de 2016 y noviembre de 2021, 110 pacientes pediátricos con glioma de bajo o alto grado con una mutación *BRAF V600* tuvieron acceso a D+T en 19 países. La mediana de edad fue 6,9 años (intervalo: 0,4-18,0). La mediana de duración estimada del tratamiento fue de 14,8 meses para GBG y 8,4 meses para GAG. No se considera que estos datos hayan tenido un impacto significativo en las conclusiones de eficacia procedentes del estudio principal.

Seguridad

El análisis de seguridad se ha centrado en los datos del estudio principal *G2201* (en total n = 147; 106 pacientes con GBG aleatorizados 2:1 a terapia combinada D+T (n = 73) y quimioterapia estándar C+V (n = 33), y 41 pacientes con GAG que han recibido terapia combinada D+T (fecha de corte de datos del análisis primario: 23 de agosto de 2021).

Como datos de soporte, se construyó un grupo de terapia combinada (conjunto total de análisis de seguridad), que incluye pacientes tratados con D+T del estudio principal (n = 123, incluidos nueve que pasaron a D+T en la cohorte GBG) y el estudio de soporte *X2101* (n = 48). El grupo de terapia combinada estuvo formado por un total de 171 pacientes, con la siguiente distribución por edades: n = 4 niños de < 2 años, n = 39 de 2 a < 6 años, n = 54 de 6 a < 12 años y n = 74 de 12 a < 18 años.

La mediana de exposición a D+T fue de 75,7 semanas en la cohorte de GBG y de 72,7 semanas en la cohorte de GAG, con 21 pacientes que aún continuaron en tratamiento. La mediana de exposición en el grupo de terapia combinada fue de 76,9 semanas.

Las formulaciones líquidas propuestas de D+T se administraron principalmente a pacientes < 6 años de edad, es decir, a un número limitado de pacientes (no se proporciona el número exacto). A la mayoría de los pacientes se les proporcionaron formulaciones sólidas. Por lo tanto, el perfil de seguridad de las formulaciones líquidas se deriva casi exclusivamente de datos sobre el subgrupo, numéricamente limitado, de < 6 años de edad. Los comprimidos dispersables de dabrafenib y el polvo de trametinib para solución oral propuestos se consideraron clínicamente comparables a las respectivas formulaciones de cápsulas/comprimidos. No se ha proporcionado ningún análisis de seguridad por formulación recibida.

Se informaron errores de dosificación solo en tres pacientes pediátricos (uno en la cohorte GBG y dos en la cohorte GAG, respectivamente).

La frecuencia y distribución de los EA generalmente se encuentran en línea con lo esperado con el tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK, tanto en lo que se refiere a los EA del estudio principal, como a los notificados en el grupo de terapia combinada.

En el brazo de D+T de la cohorte GBG en el estudio *G2207*, la duración media de la exposición a D+T fue de 75,7 semanas (intervalo: 2,71; 149,71). De los pacientes de la cohorte GBG, el 64,4 % recibió D+T durante > 56 semanas. La mediana de duración de la exposición al carboplatino fue de 34,0 semanas (intervalo: 12,0; 70,14) y a la vincristina de 35,3 semanas (intervalo: 12,0; 70,14). En la cohorte GAG, la exposición media a D+T fue de 72,7 semanas (intervalo: 1,3; 172,1). Veintiún (51,2 %) pacientes de la cohorte GAG todavía estaban en tratamiento en la fecha de corte de datos. En general, el 56,1 % de los pacientes de la cohorte GAG recibieron D+T durante \geq 56 semanas.

Los EA que ocurrieron en > 20 % de los pacientes en el grupo D+T de la cohorte GBG incluyeron pirexia (68,5 % frente a 18,2 % en el grupo C+V), cefalea (46,6 % frente a 27,3 %), vómitos (34,2 % frente a 48,5 %), diarrea (28,8 % frente a 18,2 %) y piel seca (26,0 % frente a 3,0 %). Los EA que ocurrieron en > 20 % de los pacientes con GAG incluyeron pirexia (51,2 %), cefalea (34,1 %), piel seca (31,7 %), vómitos (29,3 %), diarrea (24,4 %) y erupción cutánea (22,0 %). La Reacción Adversa al Medicamento (RAM) de aumento de peso se informó en el 12,2 % de los pacientes.

Los EA conocidos del tratamiento combinado D+T pertenecen al grupo de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y se notificaron en la cohorte GBG en un 76,6 %, y en la cohorte GAG en un 80,5 %. Entre estos EA se encuentran piel seca, erupción cutánea, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme y eczema. En el grupo de terapia combinada se informó de neoplasias en 21 pacientes (12,3 %) (neoplasias benignas, malignas e inespecíficas), de las cuales 7 eran *nevus* melanocíticos. Cabe mencionar que el papiloma cutáneo se ha notificado como un EA muy frecuente en la población de pacientes pediátricos.

En el brazo de C+V, se observaron EA conocidos de la quimioterapia, como anemia (60,6 %), disminución del recuento de neutrófilos (48,5 %), vómitos (48,5 %), náuseas (45,5 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (36,4 %). La disminución del recuento de plaquetas (30,3 %) y la neutropenia (30,3 %) estuvieron entre los EA notificados con mayor frecuencia.

En la fecha de corte del análisis primario, se produjeron EA de grado > 3 en el 46,6 % de los pacientes del brazo de D+T de la cohorte GBG frente al 93,9 % en el brazo de C+V. En la cohorte GAG, se produjeron EA de grado > 3 en el 68,3 % de los pacientes.

La incidencia de EA graves (EAG) fue en general comparable entre los brazos D+T y C+V (39,7 % frente a 39,4 % respectivamente) en la cohorte GBG. Y en la cohorte con GAG, los EAG se notificaron en el 61,0 % de los pacientes. Tres EAG fueron mortales (no relacionados con el tratamiento).

La tasa de interrupción debido a EA se considera baja en el contexto de un entorno oncológico (cohorte GBG brazo D+T 4,1 %, cohorte GAG 4,9 %). En el grupo de terapia combinada, las reducciones de dosis debido a EA ocurrieron en 25/171 pacientes (14,6 %) y las interrupciones de la dosis debido a EA ocurrieron en el 70,8 % de los pacientes (121/171 pacientes), principalmente debido a pirexia (49,7 %) y vómitos (9,4 %). La mediana del tiempo de aparición de EA fue en general de menos de 3 meses. Hubo ciertos EA relacionados con trastornos de los ojos que presentaron una aparición más tardía, como la uveítis, la iridociclitis (en pacientes pediátricos) y la iritis (en pacientes adultos).

En la fecha de corte de datos final (28 de abril de 2023), no se notificaron nuevos eventos de seguridad importantes. Se observó un aumento en ciertos EA, incluidos los EA \geq grado 3 y los graves, lo cual está en consonancia con un mayor tiempo de exposición. La mediana de la duración de la exposición fue de 29 meses en ambas cohortes, lo cual supone un aumento de aproximadamente 11 meses con respecto al análisis primario.

Tras este análisis, con una media de tratamiento de 2,3 años, los EA más comunes (notificadas con una frecuencia \geq 20 %) en el brazo de D+T fueron: pirexia (70 %), erupción cutánea (49 %), dolor de cabeza (47 %), vómitos (40 %), fatiga (36 %),

piel seca (35 %), diarrea (34 %), hemorragia (34 %), náuseas (29 %), dermatitis acneiforme (29 %), dolor abdominal (28 %), neutropenia (26 %), tos (24 %) y aumento de transaminasas (22 %). Además, en fecha de corte final, los EA graves (grado 3/4) notificados con más frecuencia fueron: neutropenia (15 %), pirexia (11 %), aumento de las transaminasas (6 %) y aumento de peso (5 %).

Muertes: Quince pacientes tratados con terapia combinada D+T en el estudio *G2207* murieron durante el período de estudio (14 pacientes de la cohorte GAG, un paciente de la cohorte GBG asignado al azar al tratamiento C+V que pasó al grupo de tratamiento D+T). Seis estas muertes fueron muertes durante el tratamiento; cuatro fallecieron por la enfermedad de base (uno de la cohorte GBG y tres de la cohorte GAG) y dos por otras causas. No se produjeron muertes adicionales en el análisis final en la cohorte GBG, y en la de GAG se reportaron 3 muertes adicionales, una de las cuáles ocurrió durante el tratamiento, y las otras dos durante el período de seguimiento posterior. Ninguna de las muertes se consideró estar causalmente relacionada con el tratamiento.

EA de especial interés en la población adulta:

- **En la cohorte GBG:** en el brazo de D+T, los eventos hemorrágicos (27,4 %), los trastornos hepáticos (20,5 %), la neutropenia (24,7 %) y, sobre todo, la pirexia (68,5 %) y las toxicidades cutáneas (72,6 %) ocurrieron con mayor frecuencia. La mayoría de estos eventos fueron de grado 1-2. En el grupo de C+V, la neutropenia (81,8 %) y los trastornos hepáticos (30,3 %) fueron los que ocurrieron con mayor frecuencia.

Es de destacar que los eventos oculares (9,6 %), principalmente relacionados con el tratamiento con trametinib, y la uveítis (2,7 %), principalmente relacionada con el tratamiento con dabrafenib, ocurrieron con más frecuencia en el grupo D+T que en el grupo C+V (3,0 % eventos oculares y no se han reportado casos de uveítis).

- **En la cohorte GAG y en el grupo de terapia combinada:** en línea con lo observado en la cohorte GBG en el brazo D+T.

EA de especial interés en la población pediátrica relativos a crecimiento y desarrollo:

- **En la cohorte GBG:** el tratamiento con D+T durante seis meses no tuvo un impacto significativo en la ganancia de altura, ni resultó en ninguna aceleración o desaceleración significativa del crecimiento promedio ajustado estimado de la altura y no pareció afectar la edad ósea. Sin embargo, el aumento de peso en D+T fue mayor de lo esperado según las normas específicas de la edad (es decir, promedio ajustado de velocidad de peso). La proporción de pacientes en el grupo D+T con un aumento de peso notablemente alto durante los primeros 6 meses de tratamiento fue del 48,5 %.

Los efectos de D+T sobre la maduración esquelética se consideran riesgos potenciales importantes. El estudio de seguimiento a largo plazo *G2407* tendrá en cuenta los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, posibles efectos cardíacos retardados o nuevas neoplasias malignas primarias.

- **En la cohorte GAG:** 15 de 36 (41,7 %) pacientes con datos de peso disponibles a los seis meses de tratamiento tuvieron un aumento de peso notablemente alto en ese momento. Ninguno de los pacientes de la cohorte GAG interrumpió el tratamiento con D+T debido a un aumento de peso relacionado. El tratamiento D+T no pareció afectar la edad ósea.
- **En el grupo de terapia combinada:** el tratamiento con D+T durante seis meses no tuvo un impacto significativo en la ganancia de altura para los pacientes en el grupo de terapia combinada. Sin embargo, el aumento de peso en D+T fue mayor de lo esperado según las normas específicas de la edad.

Eventos Adversos en poblaciones especiales:

Las cohortes de edad en los estudios individuales y el grupo de terapia combinada fueron relativamente pequeñas y no permitieron la realización de análisis de seguridad detallados por edad. En general, los datos de EA, incluidos los de grado > 3 , en el subgrupo de edad < 6 años ($n = 43$) fueron consistentes con el subgrupo de edad > 6 años ($n = 128$) en el grupo de terapia combinada y también fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de D+T en adultos. No hubo preocupaciones de seguridad específicas para niños < 2 años de edad, aunque esta población de edad era limitada y los datos deben interpretarse con precaución.

A modo de resumen, en el subgrupo de edad < 6 años, los EA en trastornos del sistema nervioso (37,2 %), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (23,2 %) y trastornos oculares (18,6 %) se notificaron con menor frecuencia en comparación con los pacientes de > 6 años de edad (65,6 %; 40,6 % y 27,3 % respectivamente). La incidencia de EA en trastornos gastrointestinales fue ligeramente mayor en pacientes < 6 años (79,1 % y 62,8 % respectivamente) en comparación con pacientes > 6 años (69,5 % y 53,1 % respectivamente). La pirexia fue el EA notificado con más frecuencia en todos los subgrupos de edad y se informó con mayor frecuencia en pacientes < 6 años de edad (74,4 %) en comparación con pacientes > 6 años de edad (61,7 %), pero con una gravedad comparable. Además, la erupción maculopapular fue más común entre los niños más pequeños (23,2 % frente a 14,8 % entre los pacientes > 6 años). El dolor de cabeza se informó con menor frecuencia en pacientes < 6 años de edad frente a pacientes > 6 años de edad (16,3 % frente a 46,9 %), con EA de grado ≥ 3 notificados solo en pacientes de 12 a < 18 años ($n = 5$).

El estudio de seguimiento a largo plazo (estudio G2401) permitirá obtener datos a largo plazo sobre pacientes pediátricos tratados con terapia combinada D+T, incluidos los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, posibles efectos cardíacos retardados o nuevas neoplasias malignas primarias. A todos los participantes del estudio G2201 se les ofrecerá participar en el estudio G2401.

Discusión

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con D+T en pacientes con glioma pediátrico se ha observado a través de los resultados del EC G2201, un EC de fase II, "umbrella", abierto, y multicéntrico. El contexto ha sido el tratamiento de pacientes con GBG como terapia sistémica, y el tratamiento de pacientes con GAG que han recibido radiación y/o quimioterapia.

En términos generales, la población es representativa de la enfermedad a tratar, y aunque la base de datos podría considerarse de pequeño tamaño, en GAG, este tipo de tumores es extremadamente raro en niños y adolescentes, por lo que el número de pacientes incluidos de esta cohorte se considera relevante. El comparador de la cohorte GBG se considera relevante, ya que es la terapia considerada el estándar de tratamiento a nivel europeo y en otros entornos internacionales. Lo ideal hubiera sido disponer igualmente de un brazo control en la cohorte de GAG, aunque se reconoce la falta de tratamientos y gravedad de la enfermedad en estos estadios. Sin embargo, no es posible descartar que los factores de pronóstico hayan podido influir en los resultados, además, los límites de los IC de las variables estudiadas son relativamente amplios con respecto al tamaño del efecto.

A pesar de las limitaciones del diseño, teniendo en cuenta el mal pronóstico que tienen los pacientes pediátricos con glioma y el mal resultado con los tratamientos hasta ahora disponibles, las TRG evaluadas por un CRI del 46,6 % y 56,1 % después del tratamiento combinado con D+T en las cohortes GBG y GAG, respectivamente, puede considerarse relevantes a nivel clínico ya que, además, para el caso de la cohorte GBG también fueron estadísticamente significativas frente al brazo control de C+V. Por otro lado, se considera que el resultado de la TRG en el grupo de quimioterapia C+V, 10,8 %, se encuentra en línea con las expectativas históricas en pacientes con GBG con mutación *BRAF*, donde los datos históricos indicaban tasas de respuesta que van del 28 % al 35 %^(29, 59) y que ciertamente varían entre los distintos ensayos. Por otro lado, es cierto, que la mayoría de respuestas fueron RP en la cohorte GBG y aproximadamente la mitad

de los pacientes que respondieron fueron RC en la cohorte GAG. En cualquier caso, las tasas de respuesta observadas en estos grupos de pacientes se deben al tratamiento, ya que en estas poblaciones es poco probable que se den casos de remisión espontánea. Además, los datos proporcionados tras al menos 2 años de seguimiento (análisis final), están en consonancia con los observados en el análisis primario, con TRG del 54,8 % y 16,2 % en el brazo de D+T y C+V respectivamente en la cohorte GBG. Lo mismo ocurre con la cohorte GAG, con una TRG del 56,1 %.

Con respecto a los criterios utilizados para la evaluación de la respuesta según los criterios RANO se consideran apropiados. Estos criterios incluyen no sólo la evaluación radiológica, sino el supuesto de que la respuesta requiere una enfermedad clínica estable sin aumento del uso de corticosteroides. Según el TAC, para evaluar la eficacia se prefirió la resonancia magnética cerebral con contraste. Sin embargo, si el contraste de la resonancia magnética estaba contraindicado, se permitía la Tomografía Computarizada (TC) con o sin contraste, aunque por lo general, estaba desaconsejado. Sólo un paciente recibió una segunda evaluación mediante TC.

Otro parámetro importante es la DR, especialmente relevante en la cohorte GBG donde hay un brazo control. Así la DR fue de una mediana de 20,3 meses en la cohorte de GBG tratada con D+T y no alcanzable en el brazo de C+V (análisis primario) y en la cohorte de GAG, de una mediana de 22,2 meses en el análisis primario, y de 27,4 meses en el análisis final. En este sentido, cabe mencionar que, a pesar del efecto prolongado de la respuesta en el tiempo, no hubo diferencias significativas con respecto al efecto de la quimioterapia.

Con respecto a otras variables secundarias como la SLP y la SG, tras el análisis primario, en la cohorte GBG, en la variable de SLP, se observó un beneficio estadísticamente significativo, con un HR a favor de D+T de 0,31 versus la quimioterapia de C+V, y esto fue confirmado con distintos análisis de sensibilidad. Tras el análisis final, el HR fue de 0,36 a favor de D+T frente a C+V. No hubo cambios en la cohorte GBG con respecto al número de muertes, y los datos de SG tras el análisis final se siguen considerando inmaduros. La falta de un brazo controlado aleatorizado en GAG mediante el cual aislar los efectos sobre la DR, la SLP y la SG limita la interpretabilidad de dichos resultados, sin embargo, se considera en cierto modo aceptable dado el nivel de actividad observado y la falta de opciones de tratamiento satisfactorias. Se dispone de datos limitados en los niños más pequeños y de bajo peso de la cohorte GAG, ya que sólo cinco pacientes (12,2 %) tenían entre 12 meses y 6 años, y sólo dos de estos pacientes tenían entre 1 y 2 años.

Como el tratamiento debe realizarse hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidades inaceptables, y no existen datos en pacientes mayores de 18 años tratados con la combinación de D+T, la continuación del tratamiento se evaluará de forma individualizada en base a los beneficios y riesgos para cada paciente. En el caso del GBG, los pacientes pediátricos probablemente no estén tratados con D+T indefinidamente, y la interrupción de D+T después de aproximadamente 2 años en ausencia de progresión estaría en línea con los protocolos actuales de tratamiento con quimioterapia. Este periodo de duración del tratamiento se ha estimado en base a la naturaleza indolente de la enfermedad, la reducción del riesgo de progresión con el tiempo y la edad, y la relación beneficio-riesgo de tratar a los pacientes (toxicidad acumulada sin beneficio clínico evidente). De hecho, en la evaluación realizada por el NICE (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*), los expertos clínicos han considerado que, en ausencia de progresión, el tratamiento con D+T podría interrumpirse a los 2 años, si bien podría durar hasta un máximo de 5 años en el caso de los pacientes con GBG, en función de la edad del paciente, las preferencias y el escenario clínico ⁽⁶⁰⁾. En cambio, para los pacientes con CAG, en ese informe, los expertos clínicos han considerado que la enfermedad es agresiva y está asociada a un pronóstico muy desfavorable. Además, para esos pacientes, se carece de opciones de tratamiento eficaces o alternativas tras la progresión. En este caso, en pacientes pediátricos con GAG recidivante/refractario, el clínico sería más reacio a interrumpir el tratamiento para evitar la progresión, y la mayoría de los pacientes podrían continuar hasta que se produjese la progresión. Si bien es cierto que se plantearía interrumpir el tratamiento si se observase una buena respuesta mantenida durante un periodo prolongado.

Dependiendo de la edad y el peso, a los pacientes se les podrían administrar las formulaciones líquidas de dabrafenib y trametinib, o las formulaciones sólidas de los productos actualmente autorizados para el tratamiento de pacientes

adultos con tumores con mutaciones en *BRAF V600*. Según el conjunto de datos de PK, en el estudio principal *G2201*, 42/111 pacientes recibieron la formulación líquida final de dabrafenib (comprimidos dispersables de 10 mg), 69 recibieron la formulación sólida (cápsulas de 50 y 75 mg), predominantemente pacientes de 6 a 18 años, y 52/111 pacientes recibieron la formulación líquida final de trametinib (0,05 mg/mol de solución oral tras la reconstitución) y 59 recibieron la formulación sólida (comprimidos de 0,5 y 2 mg). A la mayoría de los niños estudiados a partir de los 6 años se les administraron las formulaciones sólidas. Así con todo, aunque las respectivas formulaciones líquidas finales (que son las que se van a comercializar y objeto de evaluación) se incluyeron en el estudio principal *G2201*, solo una minoría de pacientes realmente las recibió en el grupo de 6 años o más. Por otro lado, aunque es razonable suponer una eficacia similar, los datos disponibles indican una exposición ligeramente menor a dabrafenib en pacientes más jóvenes/de bajo peso en comparación con pacientes mayores/de mayor peso con el régimen de dosis propuesto. Sin embargo, las simulaciones de exposición versus peso corporal respaldan que las exposiciones farmacocinéticas son razonables en todo el rango de peso corporal.

En cuanto a los estudios de soporte *A2102* y *X2101*, la interpretabilidad de estos estudios es reducida por el número limitado de pacientes y otras debilidades del diseño de los estudios, en particular, que los medicamentos fueron usados en monoterapia en una gran mayoría de pacientes con GBG y GAG en segunda línea, por lo que la población para GBG en los estudios de soporte no es ni siquiera la misma que la solicitada en la indicación objeto de evaluación y no se puede evaluar con robustez el efecto de la combinación de medicamentos. Estos estudios indican la actividad de trametinib/dabrafenib como tratamientos de segunda línea, pero como ya se ha mencionado, el resultado de estos estudios debe considerarse de apoyo.

Con respecto a los datos de seguridad, la distribución y frecuencias de EA y EAG son altas y generalmente consistentes en el grupo D+T de la cohorte GBG y en la cohorte GAG, aunque las incidencias de EA y EAG de grado > 3 en los brazos de D+T son bajas. En general, estos EA están en línea con lo informado anteriormente en pacientes adultos tratados con terapia combinada D+T, incluyendo pirexia, trastornos de la piel y síntomas gastrointestinales. Los EA notificados con mayor frecuencia en ambas cohortes de pacientes fueron pirexia, cefalea, vómitos, diarrea, piel seca y rash (este último en la cohorte GAG). En la fecha de corte de datos final (28 de abril de 2023), no se notificaron nuevos eventos de seguridad importantes. Se observó un aumento en ciertos EA, incluidos los EA \geq grado 3 y los graves, lo cual está en consonancia con un mayor tiempo de exposición.

Los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 20 %) en la población pediátrica de terapia combinada ($n = 171$) en el análisis final fueron similares a las notificadas en el análisis primario, con ligeros aumentos observados de la siguiente manera: pirexia (69,6 % frente a 64,9 %), erupción cutánea (49,1 % frente a 47,4 %), dolor de cabeza (47,4 % frente a 39,2 %), vómitos (39,8 % frente a 38,0 %), fatiga (36,3 % frente a 33,3 %), piel seca (35,1 % frente a 33,9 %), diarrea (33,9 % frente a 29,8 %), hemorragia (33,9 % frente a 28,7 %), náuseas (29,2 % frente a 25,1 %), dermatitis acneiforme (29,2 % frente a 24,6 %), dolor abdominal (28,1 % frente a 23,4 %), neutropenia (26,3 % frente a 25,1 %) y tos (24,0 % frente a 21,1 %), todas con una categoría de frecuencia muy común. Se notificó un aumento de las transaminasas en el 21,6 % de los pacientes. Los EA de grado ≥ 3 notificados con mayor frecuencia (≥ 2 %) en pacientes pediátricos en el análisis final fueron los mismos que los notificados en el análisis primario, con una mayor incidencia de pirexia (11,1 % frente a 8,8 %) y aumento de peso (5,3 % frente a 4,1 %).

La pirexia y las toxicidades dermatológicas son EA bien conocidos del tratamiento de la combinación T+D, que ya se han observado en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y otros cánceres raros como carcinoma de tiroides, cáncer de tracto biliar, tumores gastrointestinales, tumores de intestino, gliomas, ciertas leucemias y mieloma múltiple ^(61, 62, 63, 64) y son unos de los principales EA derivados del tratamiento con inhibidores de BRAF ^(65, 66, 67). En el caso de la toxicidad gastrointestinal, se ha notificado sobre todo tras el tratamiento con inhibidores de MEK ⁽⁶⁸⁾, y al igual que el anterior EA se ha notificado tras el tratamiento combinado en otros cánceres ⁽⁶⁴⁾, en algunos casos conllevando a reacciones potencialmente peligrosas ^(69, 70). Por último, el aumento de peso se considera una

nueva RAM no conocida de estos inhibidores en la población pediátrica. Hasta el momento, se desconoce la causa subyacente de esta RAM de "aumento de peso" en la población actual, si bien es cierto que existe un estudio que ha tratado de caracterizar este aumento de peso en la población pediátrica debido a la inhibición de MEK (71). Como los corticosteroides se habían utilizado de forma concomitante por la población del estudio, se evaluó la casualidad en los pacientes que habían recibido corticosteroides, sin embargo, en los informes de evaluación se ha indicado que no se ha establecido una relación causal entre el uso de corticosteroides sistémicos y el aumento de peso (Error! Marcador no definido., 45). Tampoco se pudo establecer una relación causal entre la localización del tumor (como la glándula pituitaria del hipotálamo) y el aumento de peso (72). En cualquier caso, se considera una RAM nueva.

Como se esperaba, los EA en general, así como los EA de grado > 3, fueron más frecuentes en el brazo C+V de la cohorte GBG. La proporción de EA que llevaron a un ajuste de dosis en los brazos de D+T es alta, ya que estas ocurrieron en el 70,8 % de los pacientes, principalmente debido a pìrexia (49,7 %) y vómitos (9,4 %). Sin embargo, la proporción de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento (< 5 % en los respectivos brazos de D+T) es baja, lo cual podría indicar una tolerabilidad favorable, ya que la toxicidad podría considerarse manejable. En este sentido, conviene remarcar que, los resultados de eficacia se refieren al uso combinado de ambos medicamentos, y aunque se indica que las modificaciones de dosis se pueden realizar en caso de EA relacionados con dabrafenib o trametinib, la eficacia demostrada de cada uno de los monocomponentes es limitada.

La población general de seguridad pediátrica es de tamaño limitado, especialmente en los niños de 1 a 2 años de edad (n = 4). Esto genera incertidumbres con respecto a las conclusiones sobre el perfil de seguridad para este grupo de edad. Sin embargo, el perfil de seguridad general identificado está en línea con el perfil de seguridad descrito en adultos. Los EA se deberán de considerar caso por caso y de forma individualizada, ya que en particular para los pacientes con GBG el tratamiento será a más largo plazo, si bien se dispone actualmente de datos con mediana de seguimiento de 39 meses.

Por último, cabe mencionar que, faltan datos de seguridad a largo plazo correspondientes a datos sobre crecimiento y desarrollo en la población pediátrica que se obtendrán a través del estudio a largo plazo G2401. Los datos de seguridad sobre la forma de administración son limitados, pero se consideran suficientemente completos para caracterizar el perfil de seguridad de D+T, al menos en una perspectiva a corto plazo, dada la rareza de la enfermedad.

Los pacientes con GBG con mutaciones en *BRAF V600E* presentan peor supervivencia, en particular si ocurre de forma concomitante con una deleción homocigótica en *CDKN2A* y por lo general, tienden a la transformación maligna (12). En los tumores *BRAF V600E* positivos, el control del tumor no se alcanza con las quimioterapias convencionales o la radioterapia, lo cual enfatiza que se trata de un grupo de tumores diferentes (12,16). La mutación *BRAF V600E* se observa también en otras mutaciones somáticas que ocurren en cáncer de colon y melanoma. En el pasado, ya se habían analizado las respuestas en pacientes con GBG a los inhibidores de BRAF, con resultados satisfactorios (73, 74). Los resultados más recientes en cohortes prospectivas de pacientes con GBG y GAG con mutación *BRAF V600E* que han sido tratados con inhibidores de BRAF fueron prometedores, obteniéndose muy buenas respuestas (59). El medicamento objeto de evaluación ha demostrado, en el EC de fase II, que, en la cohorte de pacientes con GBG y enfermedad progresiva tras escisión quirúrgica, o no candidatos a cirugía, con necesidad de iniciar un tratamiento sistémico, tanto la TRG como la SLP han sido superiores y estadísticamente significativas frente al brazo de C+V. Para estos pacientes, los tratamientos en esta misma situación clínica, se usan fuera de FT, en particular la combinación de quimioterapia formada por C+V. La radioterapia también es una opción en este contexto, pero se utiliza en escasas ocasiones en niños y adolescentes con GBG, debido a las toxicidades neurológicas asociadas, al mayor riesgo de vasculopatía, neoplasias secundarias y peor supervivencia global. Además, la vinblastina también sería una opción de tratamiento (utilizada fuera de FT) para estos pacientes. En los pacientes con GAG que han recibido una terapia previa, las opciones disponibles son muy limitadas. No existe un estándar de tratamiento establecido (75) y el único tratamiento autorizado es la temozolomida. Otra opción en algunos casos, es la lomustina, que se obtiene como medicamento extranjero. Cabe

mencionar que la combinación de D+T está indicada en pacientes con GBG o GAG independientemente del tipo de población (con NFI o no).

En este sentido, con respecto a los tratamientos disponibles, en GBG, el régimen estándar de quimioterapia, tanto en Europa como en Estados Unidos (EE.UU.) es la combinación formada por C+V ⁽⁷⁶⁾, aunque la dosis y pautas de tratamiento varían ⁽²⁵⁾.

En Europa, las dosis de C+V se utilizaron inicialmente según el protocolo *COGA9952*, pero en ese momento la duración del tratamiento era de 12 meses ⁽²⁹⁾. Este protocolo es el que se ha usado en el brazo control del estudio principal. Se trató a niños menores de 10 años no tratados previamente con GBG progresivo o residual. Los niños fueron asignados aleatoriamente para recibir C+V o tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina (TPLV). La tasa de SLP a 5 años fue de 39 % \pm 4 % para C+V (del 39 % en pacientes con NFI), y de 52 % \pm 5 % para TPLV (prueba de rango logarítmico estratificada, valor de $p = 0,10$; modelo curativo, valor de $p = 0,007$). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cabe mencionar que la tasa de SLP del 39 % para C+V se redujo al 10 % en pacientes con GBG con mutación *BRAF V600E*. El ensayo *SIOP-LGG 2004* reclutó pacientes en Europa entre 2004 y 2012 e introdujo la duración de 18 meses de terapia, obteniendo mejores resultados ^(30, 77). La combinación formada por C+V estándar se aleatorizó frente a una fase de inducción intensificada con etopósido (E) adicional. Los resultados no demostraron diferencias en la SG a 5 años entre los dos brazos del ensayo (89 % en ambos brazos) y la SLP también resultó similar entre ambos brazos de tratamiento a los 5 años (46,1 % C+V frente a 45,3 % VCE). La tasa de no progresión del 93 % para C+V (frente al 91 % en VCE) a las 24 semanas de terapia respaldó su continuación como la terapia de primera línea estándar en Europa ⁽³⁰⁾. Este ensayo y otros realizados con otras quimioterapias (entre las que se incluye la vinblastina y un régimen combinado de cisplatino y etoposido) ^(32, 78) han probado que no existen diferencias notables frente al régimen de C+V, por lo que C+V se ha mantenido como estándar de tratamiento en primera línea.

La radioterapia es una opción en adyuvancia, y en los casos en los que se suele utilizar, se reserva para los casos de progresión de la enfermedad, como tratamiento de rescate o como tratamiento primario en casos seleccionados en los que el tejido normal circundante se puede preservar de manera óptima. Un estudio retrospectivo de 2014 ⁽⁷⁹⁾ evaluó a 32 pacientes pediátricos. Las tasas de SLP y SG a ocho años fueron del 82,8 % y 100 %, respectivamente. En este estudio, se observaron declives neurocognitivos significativos en niños tratados menores de 7 años, así como endocrinopatías en lesiones que involucraban el eje hipotalámico-pituitario. Otros estudios, muestran también buenas tasas de SLP ^(80, 81). Sin embargo, existen dos grandes estudios de más de 4.000 y 1.000 niños y adolescentes con GBG, que demuestran que aquellos pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento de su GBG, tuvieron una peor supervivencia a largo plazo que aquellos que no recibieron radioterapia ^(82, 83). Teniendo esto en cuenta, y debido a que la radioterapia está asociada a EA importantes, entre los que se encuentran los EA cognitivos, riesgo incrementado de neoplasias secundarias, y eventos isquémicos, el uso de radioterapia no está estandarizada en niños, y no se recomienda su uso en particular, en niños menores de 3-5 años. Las técnicas modernas de radioterapia de alta precisión, incluida la terapia de protones, tienen el potencial de limitar el desarrollo de toxicidades a largo plazo. Así, su uso podría considerarse en tumores donde existe preocupación sobre el alto riesgo de morbilidad significativa en caso de un crecimiento tumoral mínimo, en niños donde el riesgo de efectos neurocognitivos relacionados con la radioterapia es bajo, y en niños con enfermedad diseminada, ya que la irradiación craneoespinal puede ser una opción de tratamiento cuando la quimioterapia ha fracasado. Es importante saber que no se debe administrar radioterapia a niños con NFI, ya que existe un mayor riesgo de neoplasia secundaria maligna y efectos vasculares tardíos en este grupo de pacientes ⁽²⁷⁾.

En pacientes que sufren una recaída tardía tras el tratamiento con C+V, el retratamiento se considera una buena opción si hubo una primera buena respuesta.

Si esta primera combinación formada por C+V no está indicada, debido por ejemplo a las hipersensibilidades derivadas del carboplatino, en particular tras el aumento de las dosis, se podrían considerar otras opciones ⁽²⁷⁾. El tratamiento con vinblastina en monoterapia también es considerado en algunos centros de Europa una opción en primera línea ⁽²⁷⁾,

aunque hasta el momento no se han publicado resultados de ningún ensayo aleatorizado que compare C+V frente a vinblastina ⁽³²⁾. Se estudió la vinblastina en niños que no habían recibido tratamiento previo, irreseccable y/o progresivo. La mejor respuesta a la quimioterapia se revisó centralmente con una tasa de respuesta (RC, RP, o menor) del 25,9 %. Las tasas de SG y SLP a cinco años fueron del 94,4 % (IC 95 %: 88,5; 100) y del 53,2 % (IC 95 %: 41,3; 68,5), respectivamente, para toda la cohorte. Los beneficios observados fueron mejores en pacientes con NFI, y en pacientes de edad avanzada (> 10 años). Los pacientes con NFI tuvieron una SLP significativamente mejor (85,1 %; IC 95 %: 68,0; 100) en comparación con los pacientes sin NFI (42,0 %; IC 95 %: 29,1; 60,7; valor de p = 0,012). Los expertos sugieren que vinblastina presenta una SLP similar a C+V, con una toxicidad menor y con una buena calidad de vida para el paciente durante su administración.

La guía europea de práctica clínica del año 2019 en la que participa SIOPE (*European Society for Paediatric Oncology*), y el BTR (del inglés, *Brain Tumour Group*) ⁽²⁷⁾ sugiere también el tratamiento mediante ciclos alternos de C+V (A) con ciclofosfamida + V (B) cada 6 semanas manteniendo los intervalos de tratamiento y el tiempo total de tratamiento (no más de 81 semanas) ⁽⁷⁷⁾. Este régimen no se recomienda en pacientes con trastornos de la visión, ya que puede producir toxicidad visual adicional. Sin embargo, hay que considerar que el uso de cisplatino y ciclofosfamida está muy limitado en pacientes pediátricos debido a la toxicidad asociada con sus tratamientos. Teniendo esto en cuenta, en aquellos pacientes que han recibido C+V, se suele utilizar vinblastina en segunda línea; y en aquellos en los que se usó vinblastina en primera línea, se suele usar C+V en segunda línea.

Otros tratamientos que han sido evaluados, incluyen bevacizumab ^(84, 85, 86), no obstante, no está incluido en ningún algoritmo terapéutico. Tras la recaída y la progresión, otros regímenes en segunda, tercera y cuarta línea han sido propuestos.

En GAG, la cirugía seguida o no de terapia sistémica con o sin radioterapia supone el estándar de tratamiento en primera línea. En enfermedad recurrente y progresiva, las opciones de tratamiento son limitadas, y conllevan desde el tratamiento dentro de un EC, quimioterapia en combinación con radioterapia (desafortunadamente, en general, la actividad de los agentes quimioterapéuticos es muy baja en estos pacientes) y terapias dirigidas.

Evitar la RT en pacientes menores de 3 años es razonable debido al riesgo de lesión cerebral; en estos casos se considera la quimioterapia en monoterapia, ya que los GAG en menores de 3 años son sensibles a la quimioterapia ⁽⁸⁷⁾. Entre los regímenes de quimioterapia podemos encontrarnos ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y etopósido y vincristina, carboplatino y temozolomida ⁽⁸⁸⁾. En los EC *Head Start II y III*, 32 niños menores de 6 años con diagnóstico reciente de GAG se trataron con 4 ciclos de quimioterapia de inducción con vincristina, carboplatino y temozolomida seguido de quimioterapia mieloablative y rescate de células madre. En la población general, las tasas de SLP y SG a 5 años fueron 25 % y 36 %, respectivamente y se observó que los niños menores de 3 años de edad presentaron mejores tasas de supervivencia. Otros tratamientos que se usan fuera de FT son la procarbazona, el carboplatino, y la vincristina.

Temozolomida es un agente alquilante, que ya demostró su actividad en adultos con glioma ⁽⁸⁹⁾. Dispone de una autorización de comercialización para pacientes pediátricos a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar. En un estudio pediátrico de fase II en niños con GAG recurrentes y progresivos y con gliomas difusos del tronco del encéfalo, se observaron respuestas en el 12 % de los niños con GAG, y en 6 % de los gliomas del tronco encefálico. Otro estudio ⁽⁹⁰⁾ incluyó a seis niños menores de 18 años de edad entre un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de GAG, del tipo de astrocitoma supratentorial resecado incompletamente. De ellos, un niño logró una RC a la temozolomida, y dos pacientes Enfermedad Estable (EE).

Cabe mencionar que, el uso de lomustina en monoterapia se ha considerado la única terapia alternativa a la temozolomida en este grupo de pacientes, cuando no pueden recibir temozolomida. En España, la lomustina (Cecenu ® y CeeNU ®) se usa para el tratamiento paliativo de tumores cerebrales y metástasis cerebrales de otros tumores en pacientes pediátricos (sin especificar la edad) y se obtiene como medicamento extranjero en situaciones especiales ⁽⁹¹⁾.

La adición de lomustina a temozolomida como terapia adyuvante o concurrente a la radioterapia se probó en el EC *ACNS0423*⁽⁹²⁾, y se ha asociado con resultados significativamente mejores en comparación con el estudio anterior *COG ACNS0126 GAG*⁽⁹³⁾ en el que los participantes recibieron temozolomida en monoterapia. La SLP a un año fue similar entre ambos estudios (0,49; IC 95 %: 0,39; 0,58), sin embargo, la SLP a 3 años mejoró (siendo la diferencia de 0,22; IC 95 %: 0,14; 0,30) en *ACNS0423* en comparación con 0,11 (IC 95 %: 0,05; 0,18) en *ACNS0126*. En España, en algunos centros se está utilizando el régimen *Jakacky*⁽⁹⁴⁾, donde tras la radioterapia con temozolomida, se administra una quimioterapia posterior basada en la combinación de temozolomida y lomustina, con el que según los expertos consultados, se han alcanzado ligeras mejoras en la supervivencia.

En un limitado número de pacientes, existe la posibilidad de tratar la enfermedad recurrente con altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo^(95, 96). *Finlay et al.* utilizaron la combinación de tiotepa y etopósido como terapia de consolidación para 17 pacientes con GAG⁽⁹⁵⁾. Solo sobrevivieron 5 pacientes que no presentaron enfermedad medible al inicio del tratamiento, mientras que fallecieron los que presentaban enfermedad voluminosa. En otro pequeño estudio, con niños con recurrencia y astrocitomas de alto grado, se trató a los pacientes con terapia de consolidación con tiotepa y etopósido con o sin carboplatino o con un régimen de tres medicamentos usando carmustina en lugar de etopósido⁽⁹⁶⁾. Tres pacientes fueron supervivientes a largo plazo, y sólo uno de ellos que tenía una enfermedad voluminosa recibió quimioterapia en dosis altas. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con evidencia mínima o nula de enfermedad antes del tratamiento de consolidación es más probable que se beneficien del uso de quimioterapia a dosis altas.

Los estudios más recientes, sugieren que, en función del tipo de alteración, el comportamiento y prognosis tumoral pueden variar, en particular en el caso del GBG. Las terapias dirigidas suponen un cambio de paradigma, y es posible que, al ser terapias personalizadas en función de un tipo de mutación (o frente a un tipo de receptor), puedan mejorar no solo la supervivencia de estos pacientes sino su calidad de vida. En este sentido, también se ha observado que existen diferencias moleculares entre los GAG pediátricos y los de adultos, por lo que no se pueden extrapolar los datos obtenidos en adultos a niños^(42, 97). En la actualidad, un elevado número de tratamientos dirigidos están siendo desarrollados^(26, 42), como es el caso de everolimus, basado en la inhibición de mTOR⁽⁹⁸⁾ y otras terapias frente al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR, al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGFR, al receptor del factor de crecimiento de células madre, KIT, y los inhibidores de puntos de control inmunológico⁽⁹⁾ e inhibidores de histona desacetilasas. En EE.UU., la FDA otorgó la autorización acelerada a tovorafenib (inhibidor de RAF) para pacientes de 6 meses de edad o más con GBG en recaída o refractario que alberga una fusión *BRAF* o reordenamiento, o mutación *BRAF V600*⁽⁹⁹⁾, por lo que es esperable, que este tratamiento, puedan ensayarse y desarrollarse en pacientes menos refractarios.

En el momento actual, no existe ninguna comparación indirecta de los tratamientos usados en la práctica clínica habitual y el medicamento objeto de evaluación, para el tratamiento del GBG y el GAG pediátricos. La única comparación directa disponible es la del EC comparativo en la cohorte de GBG con la terapia considerada el estándar de tratamiento en esta línea, mientras que en la cohorte GAG no se ha comparado directamente ni indirectamente con ninguna terapia.

Una ventaja del uso combinado de D+T es que se trata de un tratamiento oral, que puede ser más conveniente, no sólo para los pacientes sino también para los cuidadores y la dinámica familiar, ya que, al administrarse de forma domiciliaria, permite reducir el número de visitas al hospital (situación que no ocurre en el caso de los tratamientos por vía intravenosa como las quimioterapias) y además promueve la adherencia. Esto, junto con el perfil de efectos secundarios modificado de la combinación de inhibidores en comparación con la terapia convencional sugiere que la frecuencia de hospitalización se reducirá con el tiempo tras el tratamiento con estas terapias. La consecuencia de esto, además, puede reflejarse en una mejora de la calidad de vida, mejora de la salud emocional y menor ausentismo escolar y laboral, ya

que los cuidados se realizan en casa con un cierto grado de autonomía y con menos necesidad de cuidados de apoyo con respecto a los que se observan con las terapias estándar actuales.

Por lo tanto, a modo de síntesis, a excepción de la temozolomida en GAG, no existen más tratamientos autorizados en las indicaciones solicitadas, ya que el tratamiento de los gliomas actualmente depende de quimioterapias utilizadas sin autorización comercialización, con los que generalmente, las tasas de respuesta y los datos de SG son modestos. En los pacientes con GAG, la radioterapia podría considerarse también una opción de tratamiento, pero debido a sus EA en particular neurocognitivos, no está recomendada en los pacientes menores de 3-5 años. Los pacientes con GBG que requieren terapia sistémica, y los pacientes con GAG en recaída/refractarios a un tratamiento previo y que poseen mutación *BRAF V600* presentan muy mal pronóstico, y una enfermedad grave, rara e incapacitante. La combinación de D+T se trata de una terapia que permite reducir el tumor, una terapia citostática pero no curativa. Con todo ello, la combinación de D+T puede considerarse la única opción de tratamiento autorizada, y una opción de tratamiento superior a la combinación de quimioterapia formada por C+V para el tratamiento de pacientes con GBG que requieren terapia sistémica. No existe una comparación directa frente a la radioterapia, y tampoco frente a la vinblastina (medicamento considerado también en primera línea), aunque los datos absolutos, sugieren que las tasas de respuesta son superiores también con el medicamento objeto de evaluación. Además, cuenta con la ventaja de haber obtenido una autorización de comercialización, lo cual lo hace especialmente atractivo en lo que se refiere a la farmacovigilancia. En el GAG, solo la temozolomida se encuentra autorizada (únicamente en niños mayores de 3 años), y en circunstancias especiales y dada la gravedad de la enfermedad, estos pacientes podrían disponer de otros tratamientos como la lomustina (obtenido como medicamento extranjero) u otras terapias de soporte. Teniendo en cuenta que la combinación formada por D+T en GAG presentaba unas tasas de respuesta y de DR similares a las obtenidas en la población con GBG, se espera que estos pacientes puedan mejorar la supervivencia tras el tratamiento, aunque al carecer de brazo control, existe más incertidumbre con respecto al beneficio real esperado. Además, las tasas de respuesta en valores absolutos también son superiores a las de los EC con temozolomida, y lo mismo ocurre con los datos de supervivencia, que parece que son mejores con respecto a los datos históricos^(19,56). Por lo tanto, a pesar de las limitaciones del ensayo de un solo brazo en esta población, es esperable que en esta población también se pueda obtener un beneficio clínico, que habrá de confirmarse con datos de la práctica clínica.

En general, se desconocen las toxicidades a largo plazo, que podrán observarse, tras años de tratamiento. Existen pacientes que progresan con este tratamiento, para los cuales la disponibilidad de tratamientos es aún más escasa, por lo que, se espera que puedan integrarse y combinarse terapias moleculares con otras modalidades que permitan mejorar las tasas de curación sin que sea a expensas de toxicidades importantes.

Conclusión

Dabrafenib en combinación con trametinib ha probado su eficacia y seguridad en dos cohortes de pacientes pediátricos con glioma con mutación *BRAF V600E*. En particular, se ha probado en pacientes con GBG que precisaron tratamiento sistémico, y en pacientes con GAG recidivante o refractario, de 1 a < 18 años de edad, en el EC *G2201*, *TADPOLE*, un EC de fase II, *umbrella*, abierto y multicéntrico. En la actualidad, tanto para los pacientes con GBG como los de GAG, las opciones de tratamiento no son satisfactorias y existe una necesidad médica no cubierta.

En el tratamiento sistémico de primera línea del GBG con mutación *BRAF V600*, se demostró un aumento clínicamente relevante en la TRG y la SLP, en comparación con la quimioterapia estándar (formada por la combinación de C+V). En particular, en el análisis primario, la TRG (evaluada por un CRI) en el brazo D+T fue de 46,6 % (IC 95 %: 34,8; 58,6) en comparación con el brazo de quimioterapia C+V, TRG de 10,8 % (IC 95 %: 3,0; 25,4), con una OR de 7,19 (IC 95 %: 2,3, 22,4) y valor de p unilateral de < 0,001. Entre los pacientes con respuestas confirmadas, la mediana de la DR analizada por un CRI fue de 20,3 meses (IC 95 %: 12,0; NE) en el brazo de D+T y no estimable en el brazo de C+V, por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos. En el GAG recidivante o refractario, la TRG (evaluada por

un CRI) fue del 56,1 % (IC 95 %: 39,7; 71,5). La mediana de la DR fue de 22,2 meses (IC 95 %: 7,6; NE). Además, los datos proporcionados tras al menos 2 años de seguimiento (análisis final), están en consonancia con los observados en el análisis primario, con TRG del 54,8 % y 16,2 % en el brazo de D+T y C+V respectivamente en la cohorte GBG. Lo mismo ocurre con la cohorte GAG, con una TRG del 56,1 %. Por lo tanto, se prevé que la actividad en términos de TRG, junto con la DR, se traduzcan en un beneficio clínico importante para ambas poblaciones.

En la cohorte de GBG, en el análisis primario, la mediana de la SLP fue de 20,1 meses (IC 95 %: 12,8; NE) en el grupo D+T versus 7,4 meses (IC 95 %: 3,6, 11,8) en el grupo C+V, con HR de 0,31 (IC 95 %: 0,17; 0,55) según la evaluación del CRI. Tras el análisis final, el HR fue de 0,36 a favor de D+T frente a C+V. No hubo cambios en la cohorte GBG con respecto al número de muertes, y los datos de SG tras el análisis final se siguen considerando inmaduros. Por otro lado, en la cohorte de GAG, en el análisis primario, la mediana de la SLP fue de 9 meses (IC 95 %: 5,3; 24,0) evaluada por un CRI; y la mediana de la SG fue de 32,98 meses (IC 95 % 19,2; NE) pero los datos se consideraron inmaduros. En cualquier caso, la falta de un brazo controlado aleatorizado en la cohorte de GAG mediante el cual aislar los efectos sobre la DR, la SLP y la SG limita la interpretabilidad de los resultados, aunque es entendible dado el contexto de la enfermedad. Por otro lado, cabe mencionar que hay datos limitados en los niños más pequeños (1-2 años) y/o de bajo peso, especialmente en la cohorte GAG.

Con respecto a los datos de seguridad, la base de datos de seguridad se considera limitada, en particular para el subgrupo de pacientes < 2 años de edad (n = 4). Tanto para el brazo D+T de la cohorte GBG, como para la cohorte GAG, la distribución y proporciones de EA y EAG son generalmente consistentes. El número de interrupciones del tratamiento fue bajo, lo cual sugiere que el tratamiento es tolerable. El perfil de seguridad general de la combinación de D+T es comparable al observado en adultos y no plantea ninguna preocupación importante. Los EA más frecuentemente notificados han sido pirexia, erupción, cefalea, vómitos, fatiga, piel seca, diarrea, hemorragia, náuseas, dermatitis acneiforme, neutropenia, dolor abdominal, aumento de transaminasas y tos. El aumento de peso se considera una nueva RAM en la población pediátrica. Los datos disponibles actualmente sobre el efecto del tratamiento en el crecimiento y la maduración esquelética de pacientes pediátricos son limitados.

A la mayoría de los pacientes se les proporcionaron formulaciones sólidas durante el EC. Por lo tanto, el perfil de seguridad de las formulaciones líquidas (que son las actualmente autorizadas) se deriva casi exclusivamente de datos sobre el subgrupo, numéricamente limitado de < 6 años de edad. Sin embargo, los comprimidos dispersables de dabrafenib y el polvo de trametinib para solución oral propuestos se consideraron clínicamente comparables a las respectivas formulaciones de cápsulas/comprimidos.

A parte del propio EC en la cohorte GBG donde se compara la eficacia de la combinación de D+T frente a C+V, no existen más comparaciones directas o indirectas con otros tratamientos usados en la práctica clínica para el tratamiento del glioma pediátrico, ya sean en forma de quimioterapia o de radioterapia. Los otros tratamientos, no limitan su uso a pacientes con mutación confirmada en *BRAF V600E*, sin embargo, para el tratamiento con D+T es necesario confirmar dicha mutación. En pacientes con GBG que requieren terapia sistémica, D+T se presenta como la única terapia autorizada, que ha demostrado ser superior a la combinación de quimioterapia formada por C+V para el tratamiento de pacientes con GBG que requieren terapia sistémica. Además, la forma de administración de la combinación de D+T por vía oral se considera una ventaja con respecto al resto de quimioterapias para GBG. En pacientes con GAG que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia, en términos absolutos de tasa de respuesta y duración, los resultados son superiores a los obtenidos con temozolomida. En esta población, se considera que es una nueva opción de tratamiento, donde es esperable que se pueda obtener un beneficio clínico semejante al obtenido en GBG, que habrá de confirmarse con datos de la práctica clínica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad y, la Asociación han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Padres de Niños con Cáncer (FEPNC), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento en pacientes con GBG con una mutación *BRAF V600E* que requieren terapia sistémica, y en pacientes con GAG con una mutación *BRAF V600E* que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.

Población	Pacientes con GBG que requieren terapia sistémica ¹		Pacientes con GAG que han recibido un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia	Ambas poblaciones
Nombre	Carboplatino + Vincristina (C+V)	Vinblastina	Temozolomida ⁽³⁸⁾	Dabrafenib + Trametinib (D+T) ^(43, 45)
Presentación	Distintas presentaciones de concentrados (10 mg/ml y 1mg/ml, respectivamente) para solución en perfusión.	10 mg polvo para solución inyectable.	Cápsulas duras de distintas concentraciones (5, 20, 100, 140, 180, y 250 mg) para vía oral.	10 mg comprimidos dispersables y 0,05 mg/ml polvo para solución oral, respectivamente.
Posología	<p>Se recomienda seguir las pautas de la Asociación Española de Pediatría para el tratamiento del glioma infantil con C+V ⁽¹⁰⁰⁾, así como los protocolos descritos de tratamiento según <i>COGA9952</i> ⁽²⁹⁾ y <i>SIOP-LGG-2004</i> (¡Error! Marcador no definido.).</p> <p>Carboplatino en función del protocolo, de 175-550 mg/m² (18,3 mg/peso corporal si <10 kg) en 200 ml de glucosa 5 % como una perfusión Intravenosa (IV). Durante la inducción, el día 1 de las semanas 1, 4, 7, 10, 13, 17 y 21. Durante la fase de consolidación, el día 1 de cada ciclo ⁽²⁷⁾ (consolidación va de la semana 25 a la 85, ciclos de 6 semanas). En función</p>	<p>La dosis recomendada de vinblastina es de 6 mg/m², aunque en la mayoría de pacientes se han requerido menores dosis debido a toxicidad hematológica ⁽²⁷⁾.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento si la BSA < 0,6 m²: 0,17 mg/kg, con <i>bolus</i> o perfusión IV semanalmente. Tratamiento si la BSA ≥ 0,6 m²: 5 mg/m² (dosis máxima de 10 mg), con <i>bolus</i> o perfusión IV semanalmente. <p>Dosis cada 7 días hasta 70 dosis (semana 70).</p> <p>Se recomienda seguir también las pautas de la Asociación Española de Pediatría para el tratamiento del GBG a</p>	<p>No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de temozolomida en niños <3 años.</p> <p>Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.</p> <p>Se recomienda seguir también las pautas de la Asociación Española de Pediatría</p>	<p>Dabrafenib, Finlee®, no se debe reemplazar con otras formulaciones de dabrafenib ya que no se ha demostrado la bioequivalencia.</p> <p>La dosis recomendada de dabrafenib (dos veces al día) y trametinib (una vez al día) se determinan en función del peso corporal según sus FT ^(43, 45). El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. Si olvida una dosis, solo se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada en el caso de dabrafenib, y de 12 horas en el caso de trametinib. Si se producen vómitos, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la siguiente hora programada. El manejo de los EA puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del</p>

	<p>del protocolo, las etapas de inducción y mantenimiento pueden variar.</p> <p>Vincristina 1,5 mg/m² (0,05 mg/kg de peso corporal si <10 kg) (dosis máxima de 2 mg), como <i>bolus</i> o perfusión IV. Durante la inducción, en el día 1 de las semanas 1-10, y el día 1 de las semanas 13, 17 y 21. Durante la consolidación, el día 1, 8 y 15 de cada ciclo ⁽²⁷⁾.</p>	<p>partir de los 8 meses con vinblastina ⁽¹⁰¹⁾.</p>	<p>para el tratamiento del GAG en niños con temozolomida ⁽¹⁰²⁾.</p>	<p>tratamiento según FT. No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por EA de neoplasias malignas cutáneas.</p>
<p>Indicación autorizada en FT o no</p>	<p>No.</p>	<p>No.</p>	<p>Temozolomida está indicada para el tratamiento de pacientes de edad igual o superior a 3 años, en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada.</p>	<p>Drabafenib en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con GBG con una mutación <i>BRAF V600E</i> que requieren terapia sistémica; y para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con GAG con una mutación <i>BRAF V600E</i> que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.</p>
<p>Eventos adversos</p>	<p>Carboplatino ⁽¹⁰⁰⁾: no hay datos específicos en niños. La mielosupresión es la toxicidad dosis-limitante de carboplatino. Entre los EA clasificadas como muy frecuentes se incluyen: pérdida de agudeza visual, náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dolor en el lugar de administración, alteraciones de la función hepática, aumento de la AST, fosfatasa alcalina, y nefrotoxicidad, disminución de los niveles de sodio en sangre, disminución de los niveles de potasio en sangre, disminución de los</p>	<p>Los EA más frecuentes son hematológicos (10-25 %) como la leucopenia (neutropenia). La vinblastina es el menos neurotóxico de los alcaloides de la vinca. Otros EA son los cardiovasculares como hipertensión arterial; gastrointestinales: náuseas y vómitos (10-25 %), y estreñimiento (1-9 %); EA dermatológicos: alopecia (10-25 %); y EA neuromusculares y esqueléticos: dolor de huesos, dolor de mandíbula, dolor de tumor.</p>	<p>En pacientes tratados con temozolomida en los EC, los EA más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de los EA hematológicos se notificaron frecuentemente. Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.</p>	<p>En los EC de pacientes pediátricos tratados con D+T, los EA más frecuentes (notificados con una frecuencia ≥20 %) fueron: pirexia (70 %), erupción (49 %), cefalea (47 %), vómitos (40 %), fatiga (36 %), piel seca (35 %), diarrea (34 %), hemorragia (34 %), náuseas (29 %), dermatitis acneiforme (29 %), dolor abdominal (28 %), neutropenia (26 %), tos (24 %) y aumento de transaminasas (22 %) Los EA graves notificados con mayor frecuencia fueron: neutropenia (15 %), pirexia (11 %), transaminasas elevadas (6 %) y aumento de peso (5 %). Los datos disponibles</p>

<p>niveles de calcio en sangre, disminución de los niveles de magnesio en sangre. Además, se produce trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia.</p> <p>Vincristina ⁽¹⁰⁰⁾: el principal efecto tóxico es la neurotoxicidad periférica. Los primeros signos suelen ser parestesias en las zonas distales de las extremidades, que pueden seguirse de dolores de tipo neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos y calambres musculares. Un grado mayor de toxicidad lo constituye la aparición de disfunciones motoras, pie caído, muñeca caída, ataxia y debilidad muscular. Pueden afectarse los pares craneales, dando lugar a disfonía, diplopía, dolor mandibular y parálisis facial. Los estados de confusión, depresión, alucinaciones, agitación, convulsiones, trastornos visuales e incluso coma, son raros. La neurotoxicidad de la vincristina está en relación con la dosis y la duración del tratamiento.</p> <p>Otros EA descritos incluyen trastornos cardiovasculares, manifestaciones dermatológicas, endocrino/metabólicas, gastrointestinales, genitourinarias, hematológicas, respiratorias, trastornos hepato biliares, y genitourinarios, y manifestaciones de enfermedad venooclusiva hepática</p>			<p>actualmente sobre el crecimiento y la maduración esquelética en pacientes pediátricos son limitados.</p> <p>El perfil de seguridad en pacientes pediátricos coincidió en gran medida con el perfil de seguridad previamente establecido en pacientes adultos.</p>
---	--	--	--



	(ésta última en especial en niños <3 años).			
Utilización de recursos	Administración IV.	Administración IV.	Vía oral. Existe la posibilidad de fabricación por Formulación Magistral para pacientes pediátricos que no pueden tragar cápsulas ^(103, 104) .	Vía oral.
Otras características diferenciales			Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con temozolomida y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento. Temozolomida no se debe administrar a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con temozolomida. En la fertilidad masculina puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con temozolomida.	D+T no se debe utilizar en pacientes con glioma <i>BRAF</i> no mutado. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib en niños menores de 1 año de edad. En los estudios en animales jóvenes aparecieron efectos, los cuales no fueron observados en animales adultos. Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos son actualmente limitados. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento de dabrafenib y durante las 16 semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento de trametinib. Dabrafenib y trametinib pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales o sistémicos, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo eficaz, tales como los métodos de barrera. No hay datos relativos al uso de dabrafenib o trametinib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción y toxicidades

				<p>en el desarrollo embrifetal, incluyendo efectos teratogénicos. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con D+T, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se debe informar a los pacientes varones que toman D+T del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible.</p>
--	--	--	--	---

¹ La radioterapia también se puede considerar una opción de tratamiento en algunos de estos pacientes y habrá de utilizarse según las guías y protocolos de práctica clínica.



Tabla A2. Resultados del estudio principal *G2207*. Cohorte GBG. Fecha de corte de datos (análisis primario): 23 de agosto de 2021.

Resultados en la cohorte GBG		
Variable evaluada en el estudio	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N = 73	Carboplatino + Vincristina (C+V) N = 37
Variable principal		
TRG (RC + RP), n (%) IC 95 % ¹	34 (46,6) (34,8; 58,6)	4 (10,8) (3,0; 25,4)
Odds Ratio ² , valor de p Diferencia entre riesgos	7,19 (2,3; 22,4), p < 0,001 35,8 % (20,6; 51,0)	
Variables secundarias		
Mejor Respuesta Global		
RC, n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
RP, n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
EE, n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
PE, n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Desconocido, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)
SLP Mediana en meses (IC 95 %)	20,1 (12,8; NE)	7,4 (3,6; 11,8)
Hazard Ratio , IC95 %, valor de p	0,31 (0,17; 0,55), p < 0,001	

TBC (RC + RP + EE), n (%)	63 (86,3)	17 (45,9)
IC 95 %	(76,2; 93,2)	(29,5; 63,1)
Odds Ratio ², valor de p	7,41 (2,9; 18,8), p < 0,001	
<p>Notas: TRG: Tasa de Respuesta Global; RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial; EE = Enfermedad Estable; PE = Progresión de la Enfermedad; SLP = Supervivencia Libre de Progresión; TBC = Tasa de Beneficio Clínico; IC = Intervalo de Confianza; NE = No Estimable.</p> <p>¹ Resultados evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI).</p> <p>² <i>Odds Ratio</i> (D+T frente a C+V) e IC 95 % proceden de una regresión logística con el tratamiento como única covariable, es decir, la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de D+T frente a la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de C+V. <i>Odds ratio</i> > 1 favorece al tratamiento con D+T.</p>		



Figura A1. Gráfico Kaplan-Meier para la SLP según un CRI. Estudio principal G2201. Cohorte GBG. Fecha de corte de datos (análisis final): 28 de abril de 2023.

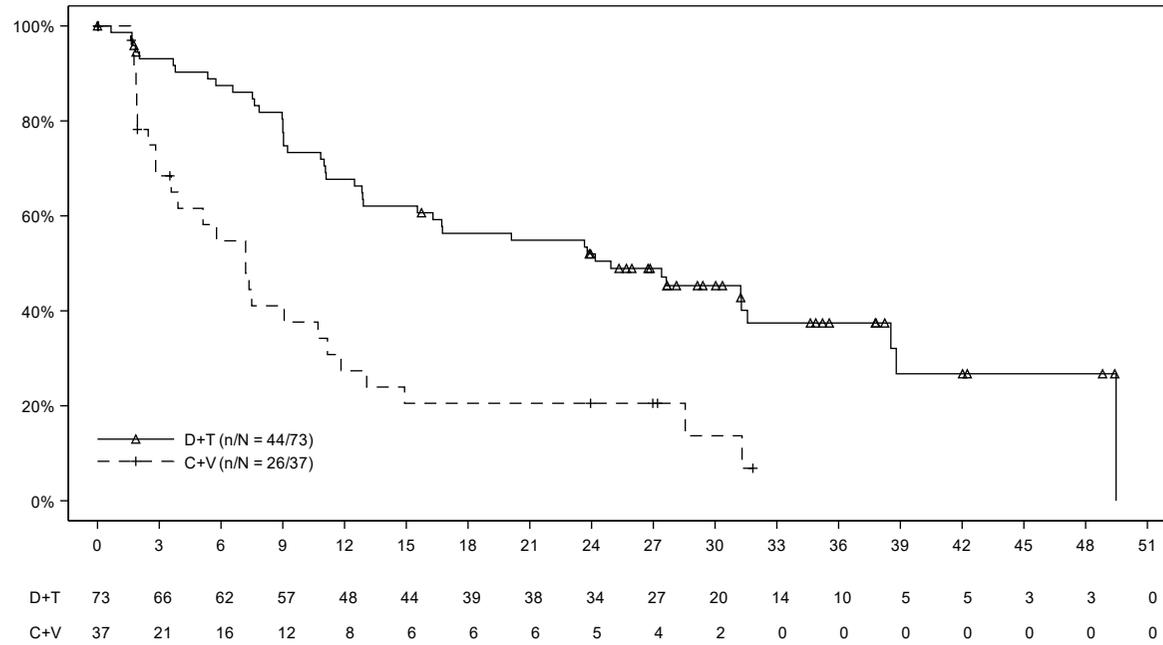


Tabla A3. Resultados del estudio principal G2207. Cohorte GAG. Fecha de corte de datos (análisis primario): 23 de agosto de 2021.

Resultados en la cohorte GAG	
Variable evaluada en el estudio	Todos los pacientes N = 41
Variable principal	
TRG (RC + RP), n (%)	23 (56,1)
IC 95 % ¹	(39,7; 71,5)
Variables secundarias	
Mejor Respuesta Global	
RC, n (%)	12 (29,3)
RP, n (%)	11 (26,8)
EE, n (%)	5 (12,2)
PE, n (%)	10 (24,4)
Desconocido, n (%)	3 (7,3)
SLP	
Mediana en meses (IC 95 %)	9,0 (5,3; 24,0)
TBC (RC + RP + EE), n (%)	
IC 95 %	27 (65,9) (49,4; 79,9)
<p>Notas: TRG: Tasa de Respuesta Global; RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial; EE = Enfermedad Estable; PE = Progresión de la Enfermedad; SLP = Supervivencia Libre de Progresión; TBC = Tasa de Beneficio Clínico; IC = Intervalo de Confianza. ¹ Resultados evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI).</p>	

Referencias

- ¹ Focusing on brain tumours and brain metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2020 Jan;20(1):1.
- ² Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99.
- ³ European Public Assessment Report (EPAR). Finlee ®. International non-proprietary name: dabrafenib. Procedure No. EMEA/H/C/005885/0000.
- ⁴ Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, et al. Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96.
- ⁵ Sioutas G, Nikova A, et Birbilis T. Risk factors for pediatric glioma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022 Aug 31;64(4):566-571.
- ⁶ Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1335-45.
- ⁷ Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
- ⁸ Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 12;13(4):758.
- ⁹ Sturm D, Pfister SM, et Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2370-2377.
- ¹⁰ López Laso E, Mateos González ME. Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico. *Protoc diagn ter pediátr*. 2022;1:151-158.
- ¹¹ Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20.
- ¹² Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2934-2941.
- ¹³ Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, et Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res*. 2015;163:1-14.
- ¹⁴ Ryall S, Tabori U, et Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Mar 12;8(1):30.
- ¹⁵ Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell*. 2020 Apr 13;37(4):569-583.e5.
- ¹⁶ Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):1015-22.
- ¹⁷ Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era. *Children (Basel)*. 2021 Aug 27;8(9):739.
- ¹⁸ Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*. 2017 Oct 9;32(4):520-537.e5.
- ¹⁹ Kline C, Felton E, Allen IE, Tahir P, et Mueller S. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2018 Mar;137(1):103-110.
- ²⁰ Broniscer A, et Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist*. 2004;9(2):197-206.
- ²¹ Finlay JL, et Zacharoulis S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical - and futuristic - perspective. *J Neurooncol*. 2005 Dec;75(3):253-66.
- ²² Broniscer A. Past, present, and future strategies in the treatment of high-grade glioma in children. *Cancer Invest*. 2006 Feb;24(1):77-81.
- ²³ Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol*. 2011 Mar;13(3):317-23.



- ²⁴ Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):705-12.
- ²⁵ Guidelines for the diagnosis and management of paediatric and adolescent Low-Grade Glioma. Children's Cancer and Leukaemia Group. Extrapolated from current SIOP-E-BTG and GPOH guidelines for diagnosis and treatment for children and adolescents with low-grade glioma: *Klin Paediatr*. 2019; 213 (3): 107-135.
- ²⁶ Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, Anderson C, Antony R, Bale T, et al. Pediatric Central Nervous System Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Dec;20(12):1339-1362.
- ²⁷ Standard Clinical Practice Recommendations for Low Grade Gliomas. SIOPE, Brain Tumour Group, European Reference Network. Standard Clinical Practice Document. V7; 27.12. 2022.
- ²⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pediatric Central Nervous System Cancers. Version 1.2024 — February 26, 2024.
- ²⁹ Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2641-7.
- ³⁰ Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, Picton S, Giorgio Perilongo, Grill J, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:206-225.
- ³¹ Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, Hargrave D, Hawkins C, Shroff M, Hukin J, Bartels U, Foreman N, Kellie S, Hilden J, Ettl M, Wilson B, Stephens D, Tabori U, Baruchel S. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1358-63.
- ³² Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, Hukin J, Wilson BA, Jabado N, et al. Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy-Naive Children With Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 10;34(29):3537-3543.
- ³³ Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, Hargrave D, Hawkins C, Shroff M, et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1358-63.
- ³⁴ Bennett J, Erker C, Lafay-Cousin L, Ramaswamy V, Hukin J, Vanan MI, et al. Canadian Pediatric Neuro-Oncology Standards of Practice. *Front Oncol*. 2020 Dec 22;10:593192.
- ³⁵ Armstrong GT, Conklin HM, Huang S, Srivastava D, Sanford R, Ellison DW, et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2011 Feb;13(2):223-34.
- ³⁶ Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 year and over. Technology appraisal guidance. Published: 29 May 2024. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta977.
- ³⁷ MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol*. 2011 Oct;13(10):1049-58.
- ³⁸ Ficha técnica de Temodal®, temozolomida https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/temodal-epar-product-information_es.pdf
- ³⁹ Lashford LS, Thiesse P, Jouvett A, Jaspan T, Couanet D, Griffiths PD, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4684-91.
- ⁴⁰ Ruggiero A, Cefalo G, Garré ML, Massimino M, Colosimo C, Attinà G, et al. Phase II trial of temozolomide in children with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2006 Mar;77(1):89-94.
- ⁴¹ Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Front Oncol*. 2012 Dec 28;2:205.
- ⁴² Hummel TR, Chow LM, Fouladi M, et Franz D. Pharmacotherapeutic management of pediatric gliomas : current and upcoming strategies. *Paediatr Drugs*. 2013 Feb;15(1):29-42.
- ⁴³ Ficha técnica de Finlee®, dabrafenib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/all-authorized-presentations/finlee-epar-all-authorized-presentations_es.pdf
- ⁴⁴ Ficha técnica de Spexotras®, trametinib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_es.pdf



- ⁴⁵ EPAR. Spexotras ®. International non-proprietary name: trametinib. Procedure No. EMEA/H/C/005886/0000.
- ⁴⁶ Orphan Maintenance Assessment Report. Finlee (dabrafenib mesylate). Treatment of glioma. EU/3/20/2372. Sponsor: Novartis Europharm Limited.
- ⁴⁷ Orphan Maintenance Assessment Report. Spexotras (trametinib). Treatment of glioma EU/3/20/2374. Sponsor: Novartis Europharm Limited.
- ⁴⁸ Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1108-1120.
- ⁴⁹ Dar MS, Shahid N, Waqas A, Baig YA, Khan AW. Dabrafenib plus Trametinib: A breakthrough in pediatric low-grade glioma therapy. *Health Sci Rep.* 2024 Jan 25;7(1):e1841.
- ⁵⁰ Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahm F, et al. Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 20;41(33):5174-5183.
- ⁵¹ Targeted Therapy Win in BRAF-Mutant Gliomas. *Cancer Discov.* 2023 Nov 1;13(11):2299-2300.
- ⁵² EudraCT 2015-004015-20. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004015-20/results>.
- ⁵³ Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation Positive LGG or Relapsed or Refractory HGG Tumors. ClinicalTrials.gov ID: NCT02684058. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02684058>.
- ⁵⁴ Ellingson BM, Wen PY, et Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017 Apr;14(2):307-320.
- ⁵⁵ Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963-72.
- ⁵⁶ Zhang D, Liu X, Fan C, et Chen J. Novel drugs in pediatric gliomas. *Oncol Lett.* 2017 May;13(5):2881-2885.
- ⁵⁷ Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, Broniscer A, Cohen KJ, Hansford JR, et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. *Clin Cancer Res.* 2019 Dec 15;25(24):7303-7311.
- ⁵⁸ Variación tipo II. Finlee – EMEA/H/C/005885 & Spexotras - EMEA/H/C/005886. Datos actualizados de acuerdo a este procedimiento en FT.
- ⁵⁹ Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, Alderete D, et al. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol.* 2020 May 20;4:PO.19.00298.
- ⁶⁰ Single Technology Appraisal Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 to 17 [ID5104]. Committee Papers. 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta977/evidence/committee-papers-pdf-13430212093>.
- ⁶¹ Schadendorf D, Robert C, Dummer R, Flaherty KT, Tawbi HA, Menzies AM, et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. *Eur J Cancer.* 2021 Aug;153:234-241.
- ⁶² Thawer A, Miller WH Jr, Gregorio N, Claveau J, Rajagopal S, Savage KJ, et al. Management of Pyrexia Associated with the Combination of Dabrafenib and Trametinib: Canadian Consensus Statements. *Curr Oncol.* 2021 Sep 14;28(5):3537-3553.
- ⁶³ Welsh SJ, et Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015 Mar;7(2):122-36.
- ⁶⁴ Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023 May;29(5):1103-1112.
- ⁶⁵ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
- ⁶⁶ Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):954-65.
- ⁶⁷ Peng C, et Jie-Xin L. The incidence and risk of cutaneous toxicities associated with dabrafenib in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jul;28(4):182-189.



- ⁶⁸ Mourad N, Lourenço N, Delyon J, Eftekhari P, Bertheau P, Allayous C, et al. Severe gastrointestinal toxicity of MEK inhibitors. *Melanoma Res.* 2019 Oct;29(5):556-559.
- ⁶⁹ Minor DR, Puzanov I, Callahan MK, Hug BA, et Hoos A. Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Sep;28(5):611-2.
- ⁷⁰ Shimada Y, Sato Y, Tachikawa R, Hara S, Tomii K. Gastrointestinal perforation following dabrafenib and trametinib administration in non-small cell lung carcinoma with BRAF V600E mutation: a case report and literature review. *Invest New Drugs.* 2021 Dec;39(6):1702-1706.
- ⁷¹ Rush C, Sabus A, Bradley ZK, Herbert M, Hemenway M. The incidence and characterization of weight gain associated with MEK inhibitors in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30182.
- ⁷² van Schaik J, van Roessel IMAA, Schouten-van Meeteren NAYN, van Iersel L, Clement SC, Boot AM, et al. High Prevalence of Weight Gain in Childhood Brain Tumor Survivors and Its Association With Hypothalamic-Pituitary Dysfunction. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 10;39(11):1264-1273.
- ⁷³ Lassaletta A, Guerreiro Stucklin A, Ramaswamy V, Zapotocky M, McKeown T, et al. Profound clinical and radiological response to BRAF inhibition in a 2-month-old diencephalic child with hypothalamic/chiasmatic glioma.
- ⁷⁴ van Tilburg CM, Selt F, Sahm F, Bächli H, Pfister SM, Witt O, et Milde T. Response in a child with a BRAF V600E mutated desmoplastic infantile astrocytoma upon retreatment with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Mar;65(3).
- ⁷⁵ Perwein T, Giese B, Nussbaumer G, von Bueren AO, van Buiren M, Benesch M, et al. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study. *J Neurooncol.* 2023 Feb;161(3):525-538.
- ⁷⁶ Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1997 May;86(5):747-54.
- ⁷⁷ Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr.* 2019 May;231(3):107-135. English.
- ⁷⁸ Massimino M, Spreafico F, Cefalo G, Riccardi R, Tesoro-Tess JD, Gandola L, et al. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4209-16.
- ⁷⁹ Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, MacDonald SM, Jones RM, Butler WE, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Aug 1;89(5):1060-1068.
- ⁸⁰ Merchant TE, Kun LE, Wu S, Xiong X, Sanford RA, et Boop FA. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3598-604.
- ⁸¹ Cherlow JM, Shaw DWW, Margraf LR, Bowers DC, Huang J, Fouladi M et al. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients with Low-Grade Glioma: Results from the Children's Oncology Group Phase 2 Study ACNS0221. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Mar 15;103(4):861-868.
- ⁸² Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jul;61(7):1173-9.
- ⁸³ Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer.* 2016 Apr 15;122(8):1261-9.
- ⁸⁴ Zhukova N, Rajagopal R, Lam A, Coleman L, Shipman P, Walwyn T, et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. *Cancer Med.* 2019 Jan;8(1):40-50.
- ⁸⁵ Green K, Panagopoulou P, D'Arco F, O'Hare P, Bowman R, Walters B, et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. *Neuro Oncol.* 2023 Apr 6;25(4):774-785.
- ⁸⁶ Rafael MS, Cruz O, Perez-Jaume S, Santa-María V, Lavarino C, Salvador H, et al. LGG-29. Use of Bevacizumab in Pediatric Low-grade glioma: Ten-year experience in a single center. *Neuro Oncol.* 2022 Jun 3;24(Suppl 1):i95.
- ⁸⁷ Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Backstrom JW, Horowitz ME, et al. Treatment of infants with malignant gliomas: the Pediatric Oncology Group experience. *J Neurooncol.* 1996 May-Jun;28(2-3):245-56.



- ⁸⁸ Espinoza JC, Haley K, Patel N, Dhall G, Gardner S, Allen J, et al. Outcome of young children with high-grade glioma treated with irradiation-avoiding intensive chemotherapy regimens: Final report of the Head Start II and III trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Oct;63(10):1806-13.
- ⁸⁹ Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2762-71.
- ⁹⁰ Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, et al. A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro Oncol*. 2002 Oct;4(4):261-7.
- ⁹¹ Fichas técnicas Cecenu® y CeeNU® de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS.
- ⁹² Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol*. 2016 Oct;18(10):1442-50.
- ⁹³ Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol*. 2011 Mar;13(3):317-23.
- ⁹⁴ Jakacki RI, Yates A, Blaney SM, Zhou T, Timmerman R, Ingle AM, et al. A phase I trial of temozolomide and lomustine in newly diagnosed high-grade gliomas of childhood. *Neuro Oncol*. 2008 Aug;10(4):569-76.
- ⁹⁵ Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2495-503.
- ⁹⁶ Guruangan S, Dunkel IJ, Goldman S, Garvin JH, Rosenblum M, Boyett JM, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2486-93.
- ⁹⁷ Rallis KS, George AM, Wozniak AM, Bigogno CM, Chow B, Hanrahan JC, et al. Molecular Genetics and Targeted Therapies for Paediatric High-grade Glioma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2022 Jul-Aug;19(4):390-414.
- ⁹⁸ Toader C, Eva L, Costea D, Corlatescu AD, Covache-Busuioac RA, Bratu BC, et al. Low-Grade Gliomas: Histological Subtypes, Molecular Mechanisms, and Treatment Strategies. *Brain Sci*. 2023 Dec 9;13(12):1700.
- ⁹⁹ Información disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tovorafenib-patients-relapsed-or-refractory-braf-altered-pediatric>.
- ¹⁰⁰ Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/carboplatino> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/vincristina>. Fechas de revisión Enero y Abril 2021.
- ¹⁰¹ Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/vinblastina>. Fecha de revisión Abril 2021.
- ¹⁰² Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/temozolomida>. Fecha de revisión Enero 2021.
- ¹⁰³ Trissel LA, Yanping Z, et Koontz SE. Temozolomide Stability in Extemporaneously Compounded Oral Suspension. *Int J Pharm Compounding*, 2006 10(5):396-9
- ¹⁰⁴ Extemporaneous Compounding of Oral Liquid Dosage Formulations and Alternative Drug Delivery Methods for Anticancer Drugs. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspcsCanada.org). 2013 16(3) 441 - 455.