

FICHA TÉCNICA

Título

**EFICACIA DEL VEMURAFENIB EN EL TRATAMIENTO DE GLIOMAS
REFRACTARIOS/RECURRENTE BRAFV600E MUTADOS EN PEDIATRIA**

Autor/es

PROGRAMA ETS

Fecha de realización

23/06/2016

Fecha de última actualización

27/05/2016

Código interno: IURETS_0005 -20160622-ANMAT

Contexto

Paciente de 9 años con tumor bulbo medular confirmado como Ganglioglioma, mutación BRAF V600E positiva. Resección parcial en 2011. Derivación ventrículo peritoneal. Quimioterapia en 2015: Carboplatino; Vincristina. Reciente progresión de enfermedad por RMI, resistente al tratamiento. Le indican 1440 mg de Vemurafenib por boca por tiempo prolongado. (6 comp. Por día)

Introducción

Los gangliogliomas del tronco cerebral, por su localización y por su comportamiento resistente frente a distintos tratamientos, quirúrgicos y quimioterápicos, son de muy mal pronóstico. Cuando su resección no es completa su manejo es inefectivo y a veces empeora la condición del paciente.

Una de las alteraciones responsable de esa resistencia al tratamiento es la mutación en el gen BRAF codón 600, que genera aumento de proliferación celular en este tipo de tumores y en los melanomas. (En general en tumores neuroepiteliales). La inhibición de la mutación V600E demostró una mejoría en los pacientes con melanomas, ya tratados y no controlados. Es razonable suponer que el mismo mecanismo de acción sea favorable en gliomas con la misma mutación. La posibilidad de su uso oral es también un fuerte atractivo.

Epidemiología

El ganglioglioma (GG) y el astrocitoma pilocítico (PA) representan los gliomas de bajo grado más frecuentes en la infancia. Se estima que hasta el 50% de los gliomas tienen la mutación BRAF.

El ganglioglioma ocurre generalmente en la región supratentorial (85%), pero puede localizarse también en el tronco cerebral, ángulo pontocerebeloso, tálamo, nervio óptico y medula espinal. En general son tumores indolentes con buena evolución si se consigue la resección completa mediante cirugía. Es por esto que cuando se localizan en la línea media, su pronóstico es ominoso. El tratamiento quimioterápico puede llegar en pocos casos a un tiempo libre de progresión máximo de cinco años, con vinblastina u otras drogas. Otro tratamiento de los tumores no resecables es la radioterapia preferiblemente luego de los ocho años y en tumores de línea media. La radioterapia en menores de ocho años y a veces mayores, tiene efectos adversos importantes: vasculopatía crónica, pérdida de la audición y secuelas neurocognitivas y endocrinológicas.

Tecnología

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

El vemurafenib es un agente antineoplásico, una molécula pequeña que actúa inhibiendo en forma potente y competitiva determinadas uniones de la proteína cinasa particularmente implicadas en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhiben selectivamente las diversas formas mutadas de la serina-treonina cinasa BRAF, relacionadas con la promoción de la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento.

La inhibición de esta vía puede traer nuevas resistencias al tratamiento por la aparición de vías alternativas y generar resistencia nuevamente.

No hay prácticamente experiencia en niños pero estudios in vivo e in vitro de fase temprana demuestra la disminución en la velocidad de crecimiento de astrocitomas BRAF mutados en presencia de Vemurafenib.

Pregunta

¿En pacientes pediátricos produce una mejoría clínicamente significativa el uso de vemurafenib en Gliomas?

Búsqueda Bibliográfica

Palabras clave:

Vemurafenib and Glioma; Pubmed; Google; Triptadatabase. De 15 estudios totales se eligieron 9 que correspondían a tumores del SNC no metastáticos.

Descripción y análisis de los estudios disponibles

Los estudios publicados (case report) refieren a un caso pediátrico de respuesta clínica y radiológica satisfactoria luego de hasta 6 meses de tratamiento, en aquellos pacientes en los cuales no es posible la resección quirúrgica completa y no responde a quimioterapia y en aquellos recidivados. Una serie de casos reporta algo semejante.

No hay estudios de dosis ni toxicidad específica para pediatría. Si bien la droga oral tiene buena tolerancia y eso representa un atractivo para los niños, produce en adultos: artralgias, rash, alopecia, fatiga, fotosensibilidad, náusea, prurito y lesiones de piel que hay que controlar.

El tratamiento genera resistencia por el desarrollo de vías alternativas de la proteína quinasa y además se comunicó el desarrollo de otros tumores en adultos con la mutación RAS. Los efectos adversos severos de esta droga son solo tolerables en el contexto de enfermos terminales.

La evidencia es de baja calidad metodológica y escasa para evaluar eficacia y seguridad en gangliogliomas.

Los estudios en curso registrados en USA son dos en fase 0 y I para hallazgo de dosis y dosis máxima y farmacocinética y seguridad en niños. Ninguna agencia del mundo lo aprobó para esta indicación.

Comentarios Finales

Se resumió la evidencia disponible. Todos los autores coinciden en que no puede evaluarse si la droga es útil y segura hasta el día de hoy en pediatría, a pesar del reporte de casos con favorable evolución inmediata en gangliogliomas.

Recomendaciones

Intervención no recomendada. No se dispone de resultados de estudios científicos que avalen su indicación. En pediatría y en gangliogliomas, el vemurafenib debe ser considerado por ahora como de uso paliativo y experimental.

Bibliografía

1. Sarah Rush, Nicholas Foreman, and Arthur Liu. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 31, No 10 (April 1), 2013: pp e159-e160. University of Colorado Denver, Denver, CO
2. del Bufalo et al.: Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to Vemurafenib as single agent. *Journal of Translational Medicine* 2014 12:356.
3. B.K. Kleinschmidt-DeMasters, M.D. Dara L. Aisner, M.D., Ph.D, and Nicholas K. Foreman, M.D. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol.* 2015 April; 39(4): 528–540. doi:10.1097/PAS.0000000000000363.
4. Dabrafenib y Vemurafenib. Disponible en <http://docplayer.es/4161584-Vemurafenib-dabrafenib-tafinlar-pfizer-zelboraf-roche-melanoma.html>
5. Robinson et al.: Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. *BMC Cancer* 2014 14:258. doi:10.1186/1471-2407-14-258
6. Bruce A. Chabner, MD, Elizabeth Chabner Thompson, MD, MPH. *Modalities of Cancer Therapy Hematology and Oncology MSD. Manual Professional Edition*
7. Mesa de Ayuda, IECS. Vemurafenib en el tratamiento de gliomas de bajo grado con mutación V600E. 7 de Agosto de 2015.
8. A Phase I Trial of WP1066 in Patients With Central Nervous System (CNS) Melanoma and Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM) *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01904123. This study is not yet open for participant recruitment.
9. Vemurafenib in Children With Recurrent/Refractory BRAFV600E-mutant Gliomas. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01748149. This study is currently recruiting participants.