

## Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IURETS)

**Título**

Bevacizumab (BZM) en Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

**Autor/es**

Programa ETS

**Fecha de Inicio**

16-02-2016

**Fecha de última actualización**

16-03-2016

**Código Interno:** IURETS00220161603ANMAT

**Introducción y Contexto**

Un paciente presentó en el Ministerio de Salud de la Nación (MSN) un pedido de autorización para el uso del Bevacizumab (BZM) por su caso de Neurofibromatosis tipo 2. El MSN pide opinión a la ANMAT. (Expediente MSN 1-2002-30984-15-5, Nota ANMAT: 197/2016)

En el expediente consta que el paciente padece una neurofibromatosis tipo 2. (NF2) según criterios internacionales de diagnóstico de la enfermedad. (Manchester y NNFF - National Neurofibromatosis Foundation) (1)

Presenta varios informes de TAC y RMI de cerebro desde diciembre 2012 hasta julio 2015. Los informes no encuentran progresión de las lesiones durante ese tiempo de aproximadamente 30 meses.

Si bien hay un certificado de hipoacusia bilateral neuroperceptiva progresiva, no hay en el expediente, un estudio completo de audiometría y logaudiometría para evaluar la evolución funcional, ni el grado de la misma. Este parámetro resulta de extrema importancia como punto de partida, para saber si el paciente tiene o no capacidad de mejora en el reconocimiento de la palabra, dado que es una de las variables que determinan el uso y la exposición al BZM. (2;3). Además, falta un Consentimiento Informado completo, firmado por el paciente, aceptando el uso de la droga. Sin embargo, expresa conocer los beneficios dudosos según cada caso (4) y los efectos adversos del BZM que se detallan en el expediente y coinciden con el prospecto y la **Disposición ANMAT**.

En este contexto, la Administración de ANMAT solicitó un informe ultrarrápido de ETS para saber si había evidencia suficiente para dar opinión sobre el uso de BZM fuera de ficha técnica del producto en la NF2. (**uso off label**)

La NF2 es una enfermedad compleja que se caracteriza por el desarrollo de múltiples neuromas / schwannomas, especialmente schwannomas vestibulares, así como otros tipos de tumores benignos en otros nervios craneales, espinales o periféricos. También meningiomas y ependimomas espinales y gliomas del SNC. La carga tumoral finalmente termina siendo importante (1). Debido a su naturaleza multisistémica, la gestión de la NF2 requiere un enfoque multidisciplinario. (5;6) Por ejemplo, en Inglaterra, el tratamiento está concentrado en cuatro centros principales y en un protocolo de atención guiado e igual para todos. Los pacientes son revisados por lo menos anualmente y obtienen una RMI de cabeza y de médula

espinal. Realizan una evaluación anual audiológica. El implante coclear y la implantación auditiva del tronco cerebral se ofrecen sólo si está indicado. La cirugía, la radiocirugía estereotáxica y la terapia con BZM están disponibles para el tratamiento de los tumores intracraneales y espinales. La integración del servicio en Inglaterra ha proporcionado importantes beneficios para el cuidado del paciente y, en el largo plazo, proporcionará datos más robustos de los resultados de los pacientes que proporcionarán una base de pruebas para ayudar en la optimización de la gestión de los pacientes con NF2. (7;8)

La NF2 es causada por mutaciones en el gen supresor NF2 en el cromosoma 22q12, que codifica para una proteína llamada "merlin" o "schwannomin" y otras mutaciones que la hacen más compleja y heteromorfa cuando se expresa antes de la pubertad. Esta alteración produce desinhibición y crecimiento de neuromas. Basados en los datos de estudios in vitro y en animales en la vía Merlin, se permitieron estrategias de tratamiento dirigidas biológicamente (empleando lapatinib, erlotinib, everolimus, picropodofilina, OSU.03012, imatinib, sorafenib y bevacizumab), destinadas a la detención o regresión del tumor y la mejoría funcional. (9;10)

Una de las recomendaciones más importantes se refiere a que dada la rareza de su presentación, se deben centralizar y estandarizar la evaluación de los pacientes y cooperar para llevar adelante y acelerar estudios experimentales, fase 0 y fase 2, seleccionando con precisión que pacientes incorporar primero según evolución y condición física, realizándolos sin placebo y sin azar. (11)

#### **Información Epidemiológica:**

La NF2 se manifiesta con más frecuencia en el segundo y tercer decenio de la vida, siendo muy inusual que ocurra después de los 60 años de edad. Los síntomas se atribuyen a schwannomas vestibulares, meningiomas craneales y tumores espinales. No hay datos fehacientes pero distintas fuentes ubican la prevalencia de la enfermedad entre 1 cada 25.000 hasta 1 cada 100.000 personas, por lo que se califica como una enfermedad extremadamente rara (1;2). Se describe una herencia autosómica dominante y la penetrancia genética va más allá de 95%. En el Reino Unido, se estima en 1 cada 33.000-40.000 nacidos vivos, con una prevalencia de 1 en 210.000 personas. La incidencia anual se estima en 1 cada 2.355.000 nuevos pacientes neurológicos diagnosticados. (12)

#### **Tecnología**

El BZM es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y es utilizado como droga antiangiogénica aprobada por la ANMAT cuyas características e indicaciones figuran en su prospecto

#### **Objetivo o pregunta:**

Eficacia, seguridad y efectividad del BZM para el tratamiento de la NF2.

#### **Búsqueda y análisis de la evidencia científica** (ver Anexo 1: METODOLOGIA)

Se realizó una consulta en Pubmed; Trip Database y Google. Con los términos Bevacizumab y Neurofibromatosis. Se incluyeron todos los estudios, aún con pocos casos y a la vez revisiones no sistemáticas que dada la característica de enfermedad ultra rara, se considera aceptable y conveniente. (11, 12)

#### **Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** (ver Anexo 2: TABLA DE EVIDENCIAS)

Existe un estudio Fase II ya concluido que incluyó a 14 pacientes, cuyos resultados no están disponibles aún.(13)

La evidencia disponible (ver tabla), es de baja calidad y pocos casos. No solamente porque la enfermedad es muy poco frecuente, sino porque los criterios para incluir pacientes en BZM también restringen aún más la población a tratar.

Del análisis surge que los tratamientos recomendados pueden durar a lo sumo un año. El NHS/Oxford recomienda seis meses. La frecuencia de aplicación del BZM es cada dos o tres semanas. La dosis de la sesión varía entre 5 y 10 mg/kg, administrado en un ámbito adecuado y con un tiempo de duración de la infusión muy controlado. (5, 6) Es muy importante evaluar la respuesta volumétrica de los schwannomas medidos y seguidos, dado que un criterio muy claro es que se detenga o disminuya su crecimiento más de un 20% de la medida inicial. La medición con criterios otológicos válidos y reproducibles de la interpretación de la palabra en el estudio de audición constituyen criterios estrictos de seguimiento y tardan habitualmente en mejorar desde 3 a 6 meses luego del inicio del tratamiento.

Se insiste en que para usar el BZM, no debe haber dudas de que la radiocirugía o la microcirugía no puedan mejorar la oferta de beneficio para el paciente o por lo menos que haya mucho riesgo de defecto residual postcirugía, como suele ocurrir. No se conoce cuánto tiempo dura el efecto antiangiogénico e inhibidor del crecimiento de los neuromas y es, sin lugar a dudas un tratamiento adyuvante y paliativo que retrasa sobre todo la sordera definitiva o la compresión de lugares clave dentro del SNC y sus consecuencias.

Según un estudio de 31 pacientes retrospectivo, el tamaño de los tumores medidos permaneció estable en la mitad de los pacientes a tres años. A pesar de ser una débil evidencia, es la única que hay disponible. (14) El efecto antiangiogénico y antiedema del BZM, son postulados como explicación para la mejoría de la capacidad funcional, la atrofia muscular y hasta como radiosensibilizador para el uso de radioterapia a menores dosis. (15)

En una serie de 7 pacientes pediátricos, tratados y seguidos por un año, el crecimiento de los neuromas disminuyó un 36% al año y uno mejoró significativamente la audición. La elección de los mejores candidatos al tratamiento, podría ser una de las claves de la efectividad. (16)

Una revisión narrativa publicada en 2011, intenta sistematizar el uso de las distintas terapéuticas, concluyendo que la radiocirugía parecería mantener el control del tumor durante una cantidad creciente de años de seguimiento. La radioterapia fraccionada, con especial atención a la limitación de la dosis de radiación coclear, parece ofrecer los mejores resultados funcionales para el nervio auditivo. El tratamiento microquirúrgico sigue siendo la mejor terapia citorreductora y aunque no puede lograr los resultados sobre el nervio facial y auditivo de la radiocirugía, sigue siendo el tratamiento de elección para las lesiones grandes que causan efecto de masa y la hidrocefalia obstructiva. El BZM resulta una promesa sustancial para el tratamiento de lesiones progresivas en neurofibromatosis tipo 2. (17)

El resultado de BZM en meningiomas, a diferencia de los schwannomas, es escaso y de corta duración, sugiriendo que el mecanismo de acción no coincide con el principal estímulo para la angiogenesis y crecimiento en estos casos. (18)

En cuanto a toxicidad, además de los reportes de los estudios, hay un estudio específico, sobre 33 pacientes con una definición clara de lo que se consideraba toxicidad. Durante 34 meses de mediana de seguimiento, el 58% desarrollo hipertensión arterial y el 62% proteinuria. La mediana de tiempo a la aparición de hipertensión arterial fue de 13 meses y a la proteinuria (1+) 24 meses y (2+) 32 meses. Hay un efecto acumulativo para la

hipertensión pero no para la proteinuria. La toxicidad fue clínicamente manejable. Igualmente, el uso de BZM requiere de extremo cuidado en el seguimiento y la falta información de toxicidad a largo plazo, desafían la decisión sobre un esquema de dosis alternativo para evitarla. (19)

## CONCLUSIONES

No hay estudios científicos de calidad que sustenten el tratamiento de NF2 con BZM.  
No hay estudios científicos de calidad que sustenten la contraindicación del tratamiento de NF2 con BZM.

La evidencia disponible sugiere beneficio pero pone en duda su utilidad si se toma en cuenta que los efectos adversos son frecuentes y manejables pero a veces, mortales.  
Por el propio mecanismo de acción puede saberse cuando comienza el tratamiento pero por ahora no se sabe cuándo termina. El NHS solo lo autoriza por seis meses.

Hay una recomendación muy fuerte de que los pacientes elegibles deben cumplir dos condiciones: que los tumores que dan mayor compromiso o síntomas sean de crecimiento volumétrico medido y significativo en el último año de evolución y que el paciente tenga chances de mejorar su audición y entendimiento de la palabra. Por este mismo motivo se recomienda ser cuidadoso en el uso y seguimiento para evitar daños sin mejoría significativa en capacidad funcional, calidad de vida o crecimiento tumoral.

Hasta disponer de nueva evidencia, es razonable el uso fuera de ficha técnica de BZM para el NF2 en las condiciones muy controladas antedichas, siempre que se cumplan los criterios de cuidados extremos para la exposición a la droga y cumpliendo con la firma de un consentimiento informado muy completo y la responsabilidad de médico tratante y paciente y familia.

Debe tenerse en cuenta que ANMAT según ha expresado en comunicaciones públicas de posición, "enfoque ANMAT", NO autoriza NI prohíbe el **uso "off label" de los medicamentos** en plaza; siendo esta facultad, de exclusiva responsabilidad del médico tratante.

## RECOMENDACIONES:

La evidencia disponible sugiere calificar a esta recomendación como: **DÉBIL**.

Esta calificación significa que es una intervención recomendada con reservas pues la evidencia disponible sugiere beneficios aunque resalta que se necesitan más estudios para asegurar un balance riesgo-beneficio razonable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Hanemann CO. Magic but treatable? Tumours due to loss of Merlin. Brain 2008; 131: 606-15. doi:10.1093/brain/awm249.**

2. Cardemil Felipe, Délano Paul H. Merlina y nuevos tratamientos de schwannomas vestibulares en pacientes con neurofibromatosis tipo 2. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2012; 72: 195-202
3. Alanin MC, Klausen C, Caye-Thomassen P, Thomsen C, Fugleholm K, Poulsgaard L, Lassen U, Mau-Sorensen M, Hofland KF. The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Dec; 272(12):3627-33.
4. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. N Engl J Med. 2009 Jul 23; 361(4):358-67.
5. **[A guide to Neurofibromatosis type 2 \(NF2\) care in Oxford. Information for patients. NHS.](#)**
6. **[Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45:575-578 1. Arch Neurol.1988; 45\(5\):575-578. doi:10.1001/archneur.1988.00520290115023.](#)**
7. Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 service delivery in England. Neurochirurgie. 2016 Jan 27. pii: S0028-3770(15)00279-9.
8. Ruggieri M, Praticò AD, Evans DG3. Diagnosis, Management, and New Therapeutic Options in Childhood Neurofibromatosis Type 2 and Related Forms. Semin Pediatr Neurol. 2015 Dec;22(4):240-58.
9. Subbiah Vivek, John Slopis, David S. Hong, Leena M. Ketonen, Jackson Hamilton, Ian E. McCutcheon, and Razelle Kurzrock. Treatment of Patients With Advanced Neurofibromatosis Type 2 With Novel Molecularly Targeted Therapies: From Bench to Bedside. Journal of Clinical Oncology, Vol 30, No 5 (February 10), 2012: pp e64-e68 The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX
10. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA. 1997 Jul 2; 278(1):51-7. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=417288>
11. Gareth Evans D, Kalamarides M., Hunter-Schaedle Kim, et.al. Consensus Recommendations to Accelerate Clinical Trials for Neurofibromatosis Type 2. Clin Cancer Res 2009;15(16) August 15, 2009
12. Evans D. G. R., Baser m. E., O'reilly b., Rowe j., Gleeson m., Saeed s., King A., s. Huson M., Kerr r., Thomas n., Irving r., Macfarlane r., Ferner R., Mcleod r., Moffat d., Ramsden r. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. British Journal of Neurosurgery, February 2005; 19(1): 5 – 12 CONSENSUS STATEMENT
13. **[Bevacizumab for Symptomatic Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2 \(NF2\). This study has been completed. Sponsor: National Cancer Institute \(NCI\) Information provided by \(Responsible Party\): National Cancer Institute \(NCI\) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01207687. First received: September 1, 2010; Last updated: April 1, 2014; Last verified: December 2013.](#)**
14. Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ, Barker FG 2nd. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. Otol Neurotol. 2012 Aug; 33(6):1046-52.
15. Gao X, Zhao Y, Stemmer-Rachamimov AO, Liu H, Huang P, Chin S, Selig MK, Plotkin SR, Jain RK, Xu L. Anti-VEGF treatment improves neurological function and augments radiation response in NF2 schwannoma model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 24; 112(47):14676-81
16. Hochart A, Gaillard V, Baroncini M, André N, Vannier JP, Vinchon M, Dubrulle F, Lejeune JP, Vincent C, Nève V, Sudour Bonnange H, Bonne NX, Leblond P. Bevacizumab decreases vestibular schwannomas growth rate in children and teenagers with neurofibromatosis type 2. J Neurooncol. 2015 Sep; 124(2):229-36.
17. Theodosopoulos pv, Pensak ml. Contemporary Management of Acoustic Neuromas. Laryngoscope 2011; 121: 1133-7.
18. Nunes FP, Merker VL, Jennings D, Caruso PA, di Tomaso E, Muzikansky A, Barker

- FG 2nd, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. PLoS One. 2013;8(3)
19. Slusarz KM, Merker VL, Muzikansky A, Francis SA, Plotkin SR. Long-term toxicity of bevacizumab therapy in neurofibromatosis 2 patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Jun;73(6):1197-204

## **ANEXOS**

### **Anexo I: Búsqueda y Selección de Evidencia**

### **Anexo II: Tabla de Evidencias BZM en Neurofibromatosis 2**

### **Anexo III: Clasificación de los Niveles de Evidencia y Fuerza de las Recomendaciones**