



## COMUNICADO DE PRENSA

### **Se aprobó en la Argentina la primera medicación para tratar una grave enfermedad neurológica en niños y adultos.**

- *La afección, denominada “astrocitoma subependimario a células gigantes asociado al complejo de esclerosis tuberosa”, es una alteración genética que suele manifestarse en la infancia y provoca el crecimiento de múltiples tumores en órganos vitales, incluyendo entre ellos el cerebro, poniendo en riesgo la vida del paciente.*
- *Hasta el momento, la única opción terapéutica que existía era la cirugía.*

Buenos Aires, 13 de octubre de 2011 – Se acaba de autorizar en la Argentina la primera y única medicación para tratar a niños y adultos que sufren de astrocitoma subependimario a células gigantes (SEGA por sus siglas en inglés), asociado al complejo de esclerosis tuberosa, que consiste en un tumor cerebral como consecuencia de una grave enfermedad neurológica. Esta afección, denominada complejo de esclerosis tuberosa (CET), es un trastorno genético que suele manifestarse en la infancia y que puede provocar el desarrollo de tumores benignos en órganos vitales y afectar a distintas partes del organismo, atacando el cerebro y los riñones entre otros órganos. El SEGA asociado al CET se vincula con una gran variedad de alteraciones, tales como convulsiones, edema cerebral (hidrocefalia), retraso en el desarrollo, autismo y lesiones en la piel.<sup>1,2</sup>

Se estima que en el mundo existen entre uno y dos millones de personas con CET, con una incidencia de 1 de cada 17.000 a 67.000 nacidos vivos de acuerdo al área geográfica en el mundo<sup>3</sup>. Entre el 5% y el 20% de los pacientes con esta enfermedad desarrollará un tumor cerebral SEGA<sup>2</sup>. El Dr. Gabriel Martino, Neurólogo Infantil y Miembro de la Unidad de Neurología del Hospital “Pedro de Elizalde”, comentó que “*si bien estos tumores rara vez se malignizan, a veces tienden a crecer hacia un sector del cerebro y provocan una hidrocefalia aguda. Este es el tumor SEGA, de muy mal pronóstico, dado que si no se interviene rápidamente hay riesgo de vida*”.

La Dra. Ángeles Schteinschnader, Jefa del Departamento de Neurología Infantil de la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI)

<sup>1</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Tuberous Sclerosis Fact Sheet. Disponible en:

[http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous\\_sclerosis/detail\\_tuberous\\_sclerosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/detail_tuberous_sclerosis.htm). Acces. Sept. 2011

<sup>2</sup> Krueger, et al. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *New Eng J Med* 2010;363:1801-11.

<sup>3</sup> Orphanet Report Series. “Prevalence of rare diseases: Bibliographic Data.” Disponible en

[http://www.orpha.net/orpha.com/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orpha.com/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf). Acces. Sept. 2011.

y Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI), coincidió: *“El SEGA es un tumor que obstruye el flujo de líquido cefalorraquídeo, y si no se trata produce un empeoramiento progresivo hasta llegar inclusive a la muerte del paciente. Hasta el momento, el único tratamiento disponible era la cirugía”*.

La droga, llamada everolimus, fue autorizada para ser empleada en pacientes mayores de tres años con SEGA asociado a CET. Esta medicación de toma oral, es la primera indicada para esta afección y fue aprobada recientemente también por la autoridad sanitaria suiza, llamada SwissMedic.<sup>6</sup>

*“Estamos muy entusiasmados con esta noticia, porque nos da una gran posibilidad que hasta ahora no teníamos; nuestras opciones eran sólo cirugía o tratamientos paliativos”*, aseveró el Dr. Martino.

Everolimus- desarrollado por Novartis- ataca la mTOR, una proteína clave en el crecimiento tumoral que regula la división celular del tumor, el crecimiento de los vasos sanguíneos y el metabolismo celular<sup>4</sup>. *“Hasta donde se sabe, este fármaco ha demostrado una efectividad interesante y una reducción del tamaño y volumen de los hamartomas (tumores no-cancerosos). En pacientes con alto riesgo de hidrocefalia cambia mucho el pronóstico, ya que por lo menos permite mantener un seguimiento sin que aparezcan estas graves complicaciones. Desde este punto de vista, es un recurso disponible, mientras que hasta ayer lo único que teníamos era la cirugía de urgencia que no siempre salía bien”*, reflexionó el especialista. *“Esta novedad representa un cambio de paradigma muy interesante para el punto de vista clínico ya que es la primera vez que se demuestra, se estudia y se aprueba un fármaco de este tipo para estos tumores”*.

Por su parte, la Dra. Schteinschnader explicó que *“estamos hablando de un nuevo escenario, se trata de cambiar una cirugía de alta complejidad como es la cirugía del sistema nervioso central por la toma de una medicación de administración oral. Es una novedad muy promisoría, la expectativa de máxima es evitar la cirugía consiguiendo la reducción del volumen tumoral con el everolimus”*.

### **Enfermedad compleja**

El CET se produce por una alteración en los genes TSC1 y/o TSC2<sup>1</sup>. Ello aumenta la actividad de la proteína mTOR, produciendo un crecimiento desmedido de las células tumorales y su proliferación, así como la de nuevos vasos sanguíneos, y una alteración en el metabolismo celular. Generalmente, la máxima expresión de la enfermedad se da en los primeros años de vida, y si bien se debe a una alteración genética que puede ser espontánea o heredada, no se puede predecir cuál será la manifestación del complejo que cada paciente presentará.

La patología *“es un desafío para los médicos; en general tiene curso severo, es sistémica, con muchas manifestaciones en diversos órganos y sistemas, lo que la hace compleja de diagnosticar y de tratar. Los pacientes suelen necesitar más que apoyo neurológico, ya que pueden sufrir trastorno generalizado del desarrollo, epilepsia de difícil control, insuficiencia renal, manifestaciones oculares y conductuales que la convierten en una enfermedad de difícil manejo”*, puntualizó el Dr. Martino.

Los síntomas pueden estar presentes desde el nacimiento o poco tiempo después. El neurólogo explicó que *“es una condición genética y la gran manifestación clínica se da sobre todo en un órgano que es muy fácil de observar: la piel. En general, al poco*

---

<sup>4</sup> Motzer, et. al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2010 Sep;116(18):4256-4265.

*tiempo de nacer estos chicos comienzan a tener sectores de la piel con menos pigmentación; hay sectores blancos, muy pálidos, típicos del CET, y en general un buen médico pediatra enseguida sospecha de esta patología. El diagnóstico puede retrasarse hasta el segundo o tercer año de vida”.*

Por su parte, la Dra. Schteinschnaider aclaró que *“el espectro de manifestaciones clínicas del CET es muy amplio y va desde niños con severa epilepsia desde los primeros meses de la vida hasta personas que se diagnostican en edad adulta y cuya única manifestación son las lesiones cutáneas por las que consultan al dermatólogo, pero que no han tenido ningún compromiso neurológico”.*

Entre las tres principales lesiones cerebrales que produce esta patología, se encuentra el SEGA. Si éste crece y bloquea la circulación de fluido cerebroespinal puede representar un grave riesgo médico, incluyendo hidrocefalia (obstrucción en la circulación del líquido en el cerebro), ceguera u otros síntomas neurológicos por compresión de estructuras vecinas <sup>2,5</sup>. El tratamiento de esta afección depende de factores como la localización, el tamaño y el crecimiento del tumor, entre otros.

### **Estudios clínicos**

La aprobación de everolimus en esta indicación se basó en un estudio prospectivo, abierto, de una sola rama, en fase II, llevado a cabo en 28 pacientes. Los resultados de este estudio mostraron que el 78% de los pacientes (21 de 27) experimentó una reducción del 30% o mayor en el volumen del tumor SEGA de mayor tamaño, mientras que un 33% de los pacientes (9 de 27) experimentó una reducción del 50% o mayor a los seis meses de haber comenzado el estudio<sup>2</sup>.

Otra investigación controlada por placebo en fase III sobre esta población de pacientes fue presentada recientemente en la Conferencia Internacional de Investigación sobre CET realizada en julio (29th. International Epilepsy Congress). Dicho estudio alcanzó el objetivo primario de tasa de respuesta de SEGA<sup>6</sup>.

### **Acerca de everolimus**

Everolimus está aprobado en la Argentina para el tratamiento de pacientes mayores de tres años con SEGA asociado a CET. La evidencia se basa en el análisis del cambio de volumen del SEGA. No se han demostrado otros beneficios clínicos, tales como una mejoría en síntomas relacionados a la enfermedad. Es el primer fármaco de toma oral, suministrado a diario, para el tratamiento de esta condición.

La droga está indicada también para el tratamiento de pacientes con cáncer de riñón avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con terapia dirigida la factor de crecimiento endoteliovascular (VEGF por sus siglas en inglés) Everolimus actúa en las células cancerígenas tomando como blanco de ataque a la proteína kinasa mTOR que funciona como un regulador central en el metabolismo y de la proliferación del tumor, además de controlar el crecimiento de los vasos sanguíneos.

---

<sup>5</sup> O'Callaghan, F J K, et al. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Child* 2008; 93: 751-754

<sup>6</sup> Jozwiak, et al. Everolimus treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): the EXIST-1 trial. International TSC Research Conference. Julio 2011, Washington, D.C.