

Paige Nues: Buenas noches a todos y muchas gracias por unirse a nosotros. Mi nombre es Paige Nues y soy la Directora de Empoderamiento Familiar para la Fundación Internacional del Síndrome de Rett. Y quizás aún más importante, soy madre de una hermosa joven, Katie, con síndrome de Rett.

A principios de este año, en marzo, nuestra comunidad celebró un hito para el síndrome de Rett. Trofinetide, ahora conocido comercialmente en Estados Unidos como Daybue, se convirtió en el primer tratamiento aprobado por la FDA para el síndrome de Rett. La aprobación de la FDA es amplia, cubriendo a todas las personas con Rett, hombres y mujeres, a partir de los dos años de edad sin límite superior. Aunque actualmente solo está disponible en Estados Unidos, Acadia Pharmaceuticals en América del Norte y Neuren Pharmaceuticals en el resto del mundo continúan buscando opciones para llevar trofinetide a otros países. La aprobación de la FDA fue el resultado de un largo viaje de ensayos clínicos que comenzó hace más de una década y tuvo éxito gracias a la perseverancia de los investigadores, los investigadores principales y el compromiso de las familias que participaron en todas las etapas de los ensayos clínicos.

Durante las fases dos y tres de los ensayos clínicos, más de 350 niñas y mujeres de edades comprendidas entre los 2 y los 45 años participaron en estos estudios, obteniendo información sobre los efectos secundarios del tratamiento y viendo de primera mano los posibles beneficios para sus seres queridos con Rett. A cada familia que participó, no podemos agradecerles lo suficiente y sé que muchos de ustedes están con nosotros esta noche.

Específicamente, esta noche nos acompañan tres padres cuyas hijas se inscribieron en diferentes fases de estos estudios. Durante la próxima hora, responderán a sus preguntas enviadas y compartirán abiertamente sus experiencias, incluyendo los cambios que observaron en sus hijos, cómo gestionaron los efectos secundarios y lo que quieren que todo padre que esté considerando Daybue sepa.

Los panelistas de esta noche son:

- Desde California, tenemos a Silvia Baker, madre de Olivia, de 17 años, quien participó en el estudio Lavender y en la extensión Lilac.
- Patty Mevis de Wisconsin, cuya hija Kira, de 16 años, participó tanto en el estudio de fase dos como en el estudio Lavender/Lilac de fase tres.
- Desde Louisiana, contamos con Erica Waggenspack, madre de Kerrigan, de cinco años, quien acaba de completar el estudio Daffodil para niñas de dos a cinco años.

Esta noche también nos acompaña el Dr. Amitha Ananth, co-director del Centro Rett en la Universidad de Alabama en Birmingham e investigador principal de los ensayos clínicos, para brindar claridad y perspectiva desde un punto de vista clínico.

Es importante tener en cuenta que toda la información presentada esta noche durante este panel tiene fines informativos únicamente. No pretende sustituir la consulta, el diagnóstico y/o tratamiento médico de un médico calificado o proveedor de atención médica. Deseamos que siempre busque el consejo de su médico o proveedor de salud calificado ante cualquier pregunta que pueda tener sobre la condición médica específica de su hijo/a.

Bien. Ahora, sin más preámbulos, me gustaría dar la bienvenida a nuestros panelistas si pueden encender sus cámaras. Fantástico. Bienvenidos y muchas gracias por acompañarnos. Ahora comencemos, primero me gustaría saber un poco más sobre sus hijas. Si puedes, Patty, ¿podrías

contarnos un poco más sobre Kira y cómo fue vivir con el síndrome de Rett para ti antes del estudio clínico?

Patty Mevis: Claro. Kira ahora tiene 16 años y fue diagnosticada aproximadamente a los 27 meses de edad. Poco después, comenzó a tener convulsiones y alrededor de los cuatro años tuvo que usar un tubo de alimentación. Tenemos otros dos hijos mayores, así que aprendieron rápidamente cómo manejar muchas de las necesidades médicas de Kira, algo que la mayoría de niños de segundo y tercer grado no tendrían idea de cómo hacer. Kira usa una silla de ruedas desde siempre. También se le realizó una fusión espinal. Como mencioné, usa una sonda G y le preparamos mezclas caseras para alimentarla a través de ella. Esa es toda su parte médica. Pero sin duda, es una niña que lleva alegría a donde quiera que vaya. Utiliza un sistema de comunicación y lo utiliza bien, tiene mucho que decir.

PN: ¡Genial! Estamos ansiosos por escuchar más sobre lo que tiene que decir sobre su experiencia en el ensayo clínico. Pero ahora me gustaría dirigirme a Silvia, por favor. Sabemos que tú también tienes una adolescente. ¿Podrías contarnos un poco más sobre Olivia?

Silvia Baker: Olivia tiene 17 años y medio, cumplirá 18 en enero. Fue diagnosticada a los dos años y medio, y tiene un tubo de alimentación que ha tenido durante aproximadamente cuatro años. Tiene una silla de ruedas para desplazarse hacia la escuela y otros lugares, pero también puede caminar. Nos dijeron desde muy temprano que nunca volvería a caminar, hablar, usar sus manos, ni alcanzaría todos estos hitos en su vida. Sin embargo, Olivia no entiende la palabra "no puedo". Ella no sabe qué significa eso. Así que a los cinco años, comenzó a caminar completamente sin ayuda. Y a los 17 y medio, sigue caminando sin ayuda. No utiliza palabras o vocabulario como nosotros para hablar, pero definitivamente se hace entender. Tiene una hermana mayor, Brianna, que tiene 20 años. Está en la universidad, en su segundo año, y también ha aprendido a ser una madre y enfermera. Ella sabe cómo cuidarla exactamente de la misma manera que yo. Cambia pañales, realiza alimentación por tubo. Ha tenido que cambiar el globo. Todas esas cosas. Probablemente la escuchen un poco de fondo.

PN: Genial, gracias Silvia. Y un gran reconocimiento a los hermanos. Erica, sabemos que Kerrigan está un poco más joven en su recorrido, y me preguntaba si podrías compartir un poco sobre ella y tu familia con nosotros.

Erica Waggenpack: Sí. Entonces, Kerrigan tiene cinco años y fue diagnosticada unos meses después de cumplir los dos años, el 10 de abril de 2020. Justo cuando comenzó la pandemia de Covid. Kerrigan, de hecho, puede caminar y gatear. Es ambulatoria. Le encanta comer, es una gran amante de la comida, por lo que come por boca y tiene una función limitada en sus manos. También tiene una hermana mayor, Shay, que tiene 15 años, y es su mayor apoyo, su mejor terapeuta y su mejor amiga. Es quien más logra sacar lo mejor de Kerrigan. Kerrigan es una niña enérgica y le encanta hacer reír a la gente. Le encanta contar chistes en su dispositivo. Pronuncia algunas palabras y ya decía algunas antes de tomar trofinetide, aproximadamente unas cinco palabras. También le encanta balbucear y definitivamente hacerse entender.

PN: Me encanta, gracias por compartir. Como pueden ver, tenemos familias de todo el país y diferentes rangos de edad y diferentes espectros de habilidades. Y eso prepara el escenario para algunas de las próximas preguntas que quiero abordar. Creo que es realmente importante que las familias comprendan qué los llevó a participar en un ensayo clínico. Es algo importante. Patty, ¿te gustaría empezar? Sé que

Kira participó en varias etapas de los ensayos clínicos, tanto en la fase dos como en la fase tres. ¿Qué te ayudó a decidirte a participar?

PM: Creo que participamos en el Estudio de Historia Natural cuando era un sitio itinerante y comenzamos nuestro viaje allí, aprendiendo no solo a contribuir a la investigación, sino también a aprender mucho de las familias y personas con las que nos conectamos en ese sitio de historia natural en Chicago. A partir de ahí, asistimos a muchas de las conferencias familiares de IRSF y en una, bueno, probablemente en más de una, recuerdo vívidamente las conversaciones sobre la participación en ensayos y la importancia de continuar para ayudar a avanzar en el viaje en el que estábamos. Regresamos a casa de una de esas conferencias y tuvimos una conversación con Kira y le compartimos que había esta oportunidad. A veces nos sentimos impotentes, pero ciertamente podemos intentar cambiar el mundo, pero tenía que ser, estábamos dispuestos a conducir, estábamos dispuestos a pasar noches sin dormir, estábamos dispuestos a hacer lo que fuera necesario, pero Kira debía estar de acuerdo porque realmente dependía de ella. Y ella dijo que sí. Así es como empezamos. Y a lo largo del proceso de los ensayos en los que participamos y cuando las cosas se pusieron difíciles, la conversación continuó con Kira. Todavía estábamos dispuestos a conducir, estábamos dispuestos a hacer viajes de ida y vuelta de cuatro horas y media en un sentido y pasar seis horas en la clínica y regresar esa misma noche. Pero ella tenía que estar preparada para lo que estaba pasando. Así que continuó. Y cuando dijo que ya había tenido suficiente, fue cuando tuvimos que retroceder.

PN: Gracias por compartir eso. Realmente admiramos a Kira por expresar sus pensamientos y opiniones sobre la participación. Erica, cuéntanos un poco sobre lo que te llevó a ofrecer a Kerrigan como voluntaria para el estudio Daffodil.

EW: Sí, cuando diagnosticaron a Kerrigan, nos habían hablado de los estudios, los ensayos clínicos que se estaban realizando con trofinetide. En ese momento, ella era demasiado joven para participar en el ensayo porque era para niños de cinco años en adelante. No teníamos idea de que podrían realizar un ensayo para una edad más temprana. Cuando surgió esa oportunidad, mi esposo y yo decidimos que le debíamos a Kerrigan al menos intentarlo. Pusimos su nombre en la lista y resulta que fue seleccionada. Como dijo Patty, estábamos dispuestos a hacer los viajes. Nuestro sitio está a 10 horas de distancia. Hicimos muchos viajes de ida y vuelta, pero ha valido totalmente la pena poder ayudar a otros y poner esto en primer plano para todos, y seguir adelante con esa aprobación de la FDA.

PN: Y Silvia, ¿puedes compartir qué te llevó a inscribirte en el ensayo?

SB: Bueno, también fuimos parte del Estudio de Historia Natural cuando era un sitio móvil. Y allí aprendimos la importancia de los ensayos clínicos. Recuerdo leer sobre una de las familias y escuchar a la madre describir lo que estaba presenciando. En ese momento, era solo un número, era NNZ. Pero me aferré a eso y pensé: en algún momento, quiero que ella participe. Sin embargo, en ese momento, los ensayos eran para niñas mucho mayores que Olivia. Pero sabía que debíamos hacer nuestra parte. Cuando surgió la oportunidad, me senté con mis dos hijas, Brianna y Olivia, y con mis padres, que son nuestro apoyo aquí. Tuvimos una conversación familiar y decidimos que no podíamos dejar pasar la oportunidad. Teníamos que intentarlo, incluso si no veíamos resultados en nuestra vida, tal vez en 20 años esto se convertiría en una realidad para las niñas que nacen con el síndrome de Rett, y podría marcar la diferencia. Y aquí estamos.

PN: Bueno, todos ustedes son sin duda pioneros y han hecho un compromiso notable, y todos estamos muy agradecidos.

Quiero tomar un momento para agradecer a todos de nuestra comunidad que se registraron para el webcast de esta noche y enviaron preguntas para nuestros panelistas. Una de las preguntas más frecuentes tiene que ver con los cambios o beneficios que los participantes del ensayo clínico experimentaron. Y eso es precisamente por lo que estamos aquí esta noche, para escuchar específicamente de ustedes, como padres.

Pero sabemos que los datos publicados se basan en dos mediciones que se utilizaron en el estudio, el Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett (RSBQ, por sus siglas en inglés) y la Escala de Mejoramiento de la Impresión Clínica Global (CGI-I, por sus siglas en inglés). Me pregunto, Dr. Ananth, si podría tomarse un tiempo para explicar qué miden estas evaluaciones y cómo los investigadores recopilaban los datos durante el estudio?

Dr. Amitha Ananth: Sí, absolutamente. Como dijo Paige, cada vez que se realiza un ensayo, un ensayo clínico como este, se designa, o quien diseñe el ensayo, designa lo que se llama un punto final primario. Y este es el aspecto en el que se cree que puede haber un cambio o no. Hay que hacer el ensayo para determinarlo realmente. Y en este ensayo, hubo puntos finales co-primarios. Por lo tanto, se observaron dos aspectos particulares para ver si durante el ensayo clínico de 12 semanas, que fue un ensayo aleatorizado controlado con placebo, hubo cambios en estos dos puntos finales co-primarios.

Así que voy a empezar con el RSBQ, que es el Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett. Y este es un cuestionario para padres/cuidadores. Es un cuestionario de 45 preguntas que abarca ocho dominios que cubren la amplitud de los síntomas y comportamientos del síndrome de Rett. Y realmente ayuda a captar, porque cuando las niñas van a la clínica y ven al médico, las vemos durante ese período de tiempo en que están en la clínica, pero no cubre algunas de las cosas que los padres ven en casa, ¿verdad? Vivir con sus hijas todos los días. Y por eso, el RSBQ es una medida que permite captar eso desde las semanas previas a esa visita en particular. Por lo tanto, se realiza un RSBQ al inicio y luego en momentos específicos durante ese ensayo de 12 semanas. Estas medidas no son perfectas, pero son lo que tenemos en términos de tratar de determinar si estamos haciendo una diferencia.

El segundo punto final co-primario es llamado CGI-I, la Escala de Mejoría de la Impresión Clínica Global. Esta es una escala realizada por el clínico, por lo que el investigador del sitio proporciona o registra esta información. En la visita inicial, se realiza lo que se llama una puntuación de Severidad de la Impresión Clínica Global (CGIS, por sus siglas en inglés). Esta es una puntuación de siete puntos que se le asigna a la paciente, basándose en su nivel general de funcionamiento y síntomas en relación con el objetivo del síndrome de Rett. Todos los clínicos del sitio fueron capacitados y estandarizados para realizar esto en escenarios de muestra, asegurándonos de obtener números similares. Esta es la puntuación de severidad inicial de la Impresión Clínica Global. Nuevamente, es una escala del uno al siete, siendo el uno mínimo o sin síntomas del síndrome de Rett en absoluto, y el siete con síntomas muy significativos.

Después de la visita inicial, en las visitas de seguimiento, el clínico, el investigador en ese sitio, asignará según el examen, la historia clínica y todos los datos recopilados, lo que se conoce como la CGI-I. Esta es una cifra que describe la mejora general. Nuevamente, es una escala del uno al siete, y el cuatro indica que no hay cambio en absoluto. El número justo antes de eso indica una mejora mínima; cuanto mayor

sea el número después de cuatro, mayor será la mejora. También es una escala de siete puntos. En este caso, el clínico realiza esta determinación después de recopilar todos los datos en esa visita.

Así que esas fueron las dos cosas que se compararon entre las niñas y mujeres que recibieron placebo y las que recibieron el medicamento. Hay que recordar que todos estaban cegados, por lo que no sabíamos quién era quién.

PN: Genial, gracias. Ahora, solo para recordar a todos, los criterios de inclusión para este estudio eran solo para mujeres. Por eso estamos hablando de niñas, aunque ahora sabemos que Daybue está aprobado tanto para hombres como para mujeres. Gracias, Dra. Ananth, por compartir lo que se midió con los instrumentos del estudio.

Pero sabemos que estos números solo nos dicen mucho sobre el impacto en el mundo real para las familias que viven todos los días con el síndrome de Rett y que, como mencionaste, ven cosas en casa. Queremos brindar esta oportunidad a nuestros padres para que hablen abiertamente sobre las cosas que han visto, porque eso es lo que nuestros asistentes y nuestra comunidad realmente están interesados en escuchar.

Y me pregunto si podemos comenzar con Silvia. Si puedes contarnos, porque Olivia ha estado tomando trofinetide durante un tiempo, ¿verdad? Después de haber estado en el estudio Lavender de 12 semanas y continuar en la extensión de etiqueta abierta Lilac de 40 semanas, ¿puedes contarnos un poco sobre los cambios que has visto en Olivia desde que comenzó?

SB: En general, ahora tiene mucha más intencionalidad al hacer solicitudes. En general, es mucho más decidida en lo que hace, a dónde va, si está pidiendo algo. La primera vez que lo noté, para nosotros los padres de niños con síndrome de Rett, les hacemos preguntas y es posible que no siempre obtengamos una respuesta, ¿verdad? Y así que encendí la televisión para su programa y estábamos navegando por los canales y siempre digo: "Dime qué programa quieres". Y siempre me detengo en todos ellos. Fue la primera vez que miré y ella seguía los programas mientras pasaban por la pantalla. Se detuvo en uno y lo siguió hasta el final de la pantalla y luego me miró y volvió a mirar la pantalla. Sonrió y yo dije: "¿Ese es el que quieres?". Y ella estaba tan emocionada. Lo encendí y estaba radiante. Eso fue una de las grandes cosas que vi al principio.

Además, un día estaba corriendo por la casa haciendo tareas, haciendo las camas, lavando la ropa. Mi mamá estaba aquí y Olivia solo quería estar pegada a mí como esos osos koala que solías tener cuando eras pequeña, que se pegaban a tu ropa, tu mochila, todo eso. Y yo seguía diciendo: "Olivia, espera un momento, cariño, estaré contigo enseguida, déjame terminar de hacer la cama". Y ella seguía intentando abrazarme y mi mamá dijo: "Silvia, detén lo que estás haciendo ahora mismo". Y yo dije: "¿Qué? Estoy ocupada, corriendo, tratando de terminar todo". Y ella dijo: "Detente. Ella está envolviendo sus brazos alrededor de ti. Te está abrazando. No solo se está acostando sobre ti. La vi literalmente envolver sus brazos alrededor de ti". Y en toda su vida, Olivia no lo había hecho. Y ahora ella se acerca intencionalmente y te mira amorosamente mientras te abraza. Si te conoce y está feliz de verte, te abrazará y solo te mirará. Esa es su forma de decir "te quiero".

Cuando su hermana la llama por FaceTime desde la universidad, antes no le prestaba mucha atención. Era como si no le importara. Pero ahora la veo hacerlo. Está mirando, sonriendo e interactuando. Antes no hacía eso. Solo miraba un poco y se iba, y no tenía mucho sentido.

Pero ahora está concentrada, y si le digo: "Vamos, tenemos que irnos a la escuela", y comienzo a caminar hacia la puerta con todas sus cosas, ella me sigue. Sabe entrar al ascensor. Sabe que cuando salimos del ascensor, mientras está dentro, se gira y se coloca en posición para salir cuando se abra, y luego va al auto.

Parecen pasos muy pequeños para la mayoría de las personas, pero para nosotros son grandes avances. Y eso es gracias a trofinetide.

PN: Gracias, Silvia. Es realmente impactante. Erica, ¿Kerrigan comenzó el ensayo a una edad mucho más temprana, verdad?

EW: Sí, lo hizo. Comenzó el ensayo en noviembre de 2021. Ha estado en él durante aproximadamente un año y medio. El cambio más grande que hemos visto en Kerrigan es en su habilidad verbal. Antes del ensayo, balbuceaba y decía alrededor de cinco palabras consistentes. De hecho, comenzamos a hacer un seguimiento de sus palabras consistentes y espontáneas en diciembre de este año pasado, específicamente el 22 de diciembre. Ahora tiene alrededor de 14 palabras y frases consistentes. "Oh sí, cariño" es una de sus frases favoritas que dice. Dice "Mamá" y "Papá", también dice "Te quiero". En cuanto a palabras y frases espontáneas, ha llegado a aproximadamente 40 que hemos registrado. Probablemente haya más, todos tratan de enviarme mensajes de texto y llamarme cada vez que escuchan una palabra, pero no siempre podemos capturar todas.

El momento favorito fue en su cumpleaños, cuando alguien le preguntó cómo se sentía y ella respondió: "Estoy feliz". Nunca pensamos que escucharíamos eso de ella. Fue un avance significativo. Afortunadamente, su maestra lo capturó en video y nos lo envió de inmediato. El hecho de que ella pudiera expresarlo por sí misma, sin repetirlo, cuando le preguntaron "¿Cómo te sientes?" y respondió "Estoy feliz" o "¿Cómo estás?" "¿Tienes un buen día?" "Estoy feliz", eso ha sido el momento más importante para nosotros.

En realidad, está trabajando en el entrenamiento para ir al baño en este momento. Si necesita usar el baño, caminará hasta el baño. Lo dirá en su dispositivo de comunicación: "Necesito ir al baño" o su palabra para baño, que es "rápido". Ella te llamará y dirá "rápido", y eso es una señal de que debes llevarla rápidamente al baño.

En cuanto a la función de sus manos, estamos trabajando constantemente en ello. Solía lanzar sus juguetes con frecuencia. Ahora es capaz de sostener objetos, agarrarlos y colocarlos en un recipiente en lugar de simplemente recogerlos y lanzarlos. Es algo en lo que seguimos trabajando de manera constante.

Hemos notado que está más consciente de su entorno. Si escucha que se abre la puerta del refrigerador, ella detendrá lo que esté haciendo. Se dará la vuelta y se dirigirá directamente al refrigerador, como si quisiera comer algo, sin importar si acaba de comer hace cinco minutos o no. Ahora es muy intuitiva con su entorno. Cuando la sacamos del automóvil, caminará directamente hacia nuestra puerta principal. Esa es su rutina. Ya no lo duda. Es increíble ver su potencial después de haber estado tomando el medicamento durante un año y medio. Seguimos viendo mejoras de manera constante, incluso después de tanto tiempo. No es solo durante las primeras 12 semanas y luego se detienen las mejoras. Es un proceso constante.

PN: Estoy muy feliz por ti, gracias por compartir esto. Estoy muy feliz por ella. Y me encanta que hayas compartido algo que creo que todos los padres de niños con síndrome de Rett tenemos en común, que somos científicos de datos no oficiales, ¿verdad? Todos hemos aprendido a hacer un seguimiento y mantener gráficos para validar lo que sospechamos que está sucediendo y obtener cierta confirmación. Así que buen trabajo en eso. Gracias por compartir. Patty, ¿te gustaría compartir las experiencias de Kira?

PM: Claro. Primero, voy a leer el letrero detrás de ti que dice "Solo respira", porque me estoy emocionando al escuchar el éxito que han tenido estas otras niñas. Es asombroso.

Kira no estuvo en el tratamiento durante mucho tiempo, pero creo que lo que estábamos viendo se parece a lo que se ha mencionado. Kira solo balbuceaba antes de que llegara su período de regresión. Durante esos breves meses en los que estuvo en el ensayo y recibió el medicamento, ella dijo "Mamá". También notamos movimientos más suaves en Kira, desapareció ese movimiento brusco característico de los bebés y niños pequeños. Ya no necesitaba usar los soportes en ambos brazos para mantener sus manos fuera de su boca. Ya no usaba pañuelos porque babeaba. Mi esposo y yo tratamos de recordar y revisar las fotos. Durante ese ensayo, ella casi no usaba esos pañuelos, si es que los usaba. Podía acceder más fácilmente a los interruptores y estaba más interesada en los libros.

Creo que, como mencionó Silvia, simplemente hubo una suavidad en su atención a lo que tenía delante. Parecía que ya no tenía esas largas pausas que solíamos ver en ella, como si estuviera observando cómo se desarrollaba el pensamiento, como diciendo "vamos, cuerpo, movámonos, movámonos, movámonos", y finalmente se movía. Ese tiempo realmente se redujo para ella y simplemente parecía más fácil. Estaba más alerta. Estaba más atenta a su entorno. Incluso algunos parientes que no viven en la ciudad y no la vieron en persona comentaron sobre las fotos que compartimos en Facebook, en redes sociales y por correo electrónico. Los parientes comentaron que ella lucía más radiante y alerta. Creo que se suma a lo que también han mencionado las otras madres.

PN: Gracias. Gracias por compartir estas experiencias. También sabemos que junto con las mejoras que todos ustedes han visto, también hay muchos efectos secundarios de los que se habla con Daybue. Me pregunto si podemos compartir nuestras experiencias en este espacio para que las familias puedan tener una idea de lo que realmente significa en la vida diaria. Y Patty, ya que acabas de terminar, me gustaría que continúes porque creo que Kira experimentó algunos efectos secundarios bastante significativos y me pregunto si estás dispuesta a compartirlos.

PM: Olvidé mencionar un aspecto positivo. Habíamos intentado todos los esfuerzos posibles con cada medicamento que se nos ocurrió, que los médicos sugirieron, incluso estudios del sueño para lograr que durmiera toda la noche. Ella solía despertarse a las 3:30 de la madrugada sin importar qué. Durante el ensayo, dejamos de administrarle Trazodona y Clonazepam porque pensamos: "Niña, son las siete de la mañana, tienes que despertar, tenemos cosas que hacer". Estábamos acostumbrados a madrugar. Así que otro aspecto positivo para nosotros fue el sueño, que se mantuvo incluso después del ensayo durante un tiempo. Ahora volvimos a las 3 de la madrugada, pero está bien.

Como mencioné anteriormente, Kira fue la fuerza impulsora de nuestra participación en el ensayo. Experimentó efectos secundarios significativos, como diarrea y vómitos al principio. Los vómitos disminuyeron, pero la diarrea era como nada que hubiera visto antes. Crecí en Wisconsin y tengo tíos que eran granjeros, así que he visto cosas. Fue difícil. Creo que nos beneficiamos al suspender todo el

Miralax, la Senna, el Milk of Magnesia... todas las intervenciones con las que trabajamos arduamente para tratar de manejar las cosas.

Luego comenzamos a revisar lo que estábamos haciendo con nuestras mezclas caseras de alimentación por sonda, ya que éramos muy cuidadosos con los alimentos que le dábamos para promover la motilidad intestinal. Así que tuvimos que retroceder y explorar cómo cambiar eso y aprender algo nuevo, porque siempre hemos tenido que esforzarnos mucho en ese aspecto. Hicimos ajustes y también agregamos Imodium para tratar de prevenirlo.

Todos nuestros esfuerzos ayudaron con los efectos secundarios, pero nunca los superamos por completo. Cuando llegó el momento de volver a la escuela y de poder salir de casa, tuvimos que tomar la decisión de decir que lo habíamos intentado todo. Haríamos todo lo posible para explorar cada opción y brindar datos a los científicos que llevan a cabo este estudio. Pero al final, no pudimos encontrar una solución que funcionara para Kira dentro de los límites del ensayo, siendo dos veces al día. Creo que mencioné todos los efectos secundarios que experimentó.

PN: Bien, gracias por compartir esa realidad y es algo importante. Y estás cuidando de ti misma y de tu hija. Sé que las personas tienen muchas preguntas al respecto. Silvia, ¿te gustaría decirnos si tu experiencia con Olivia fue similar?

SB: Así fue. Cuando comenzamos, salimos del hospital después de darle su primera dosis y llegamos al hotel... Nunca había visto algo así. Quiero decir, fue terrible y simplemente... ella nunca había tenido algo así antes. Nos dijeron que usáramos Imodium. Así que regresamos a casa y comenzamos con el Imodium, lo cual realmente le reseca mucho la boca, pero no estaba ayudando tanto con la diarrea. Hablé con el centro de investigación, hablé con el médico y estuvieron de acuerdo en reducir un poco la dosis. Así que nos redujeron a lo que llamamos nuestro punto óptimo. Y así, tiramos todos nuestros frascos de leche de magnesia. Ya no los necesitábamos, fue fantástico.

Pero aun así fue mucho. Sin ser tan gráfica, todavía está sucediendo, pero ahora es manejable. No es como al principio con las dosis más altas. Aún la tenemos un poco, pero no tan mal, es mucho más manejable. Después de hablar con Brianna, tener conversaciones con Olivia, y porque en un momento pensé que no había forma de que tu pequeño cuerpo... no puedo seguir así. Pero como dije, hablé con el médico en nuestro centro de investigación y acordaron reducir la dosis gradualmente hasta llegar a nuestro punto óptimo. Y desde entonces ha sido genial.

PN: ¡De acuerdo, genial! Y Erica, sabemos que con Kerrigan en el ensayo de Daffodil, tú también pudiste ajustar su dosis.

EW: Sí.

PN: Y me pregunto si puedes compartir los efectos secundarios, si todos tuvieron efectos secundarios o si ella tuvo dificultades para tomar la dosis completa. Porque esa también es otra pregunta que las familias tienen, el tema de la cantidad.

EW: Sí, así que entramos en esto sabiendo que Kerrigan podría tener diarrea severa. Antes no sufría de estreñimiento. Así que era algo conocido, como decir, prepárate.

Pero afortunadamente, con el ensayo de Daffodil, pudimos aumentar la dosis gradualmente. Creo que eso ayudó a que su pequeño cuerpo se acostumbrara. Al principio tuvo diarrea por un tiempo, pero no fue ni de cerca la experiencia de Patty y Silvia.

También seguimos nuestro propio régimen. No intentamos nada para ayudarla. Descubrimos que darle la medicina con el estómago lleno inmediatamente después de desayunar o inmediatamente después de cenar. Y luego le damos un plátano o un recipiente de yogur justo después de que tome su medicina. Eso ha sido nuestro truco. Y sabemos si no ha comido lo suficiente en la cena, pensamos: "Ok, ya ha comido suficiente. Vamos a darle su medicina". O "No, no ha comido lo suficiente", porque termina con diarrea.

En realidad, ella toma 30 ml dos veces al día. Al principio, cuando se tira del émbolo para medir los 30 ml, es mucho. Y al principio no sabía cómo lo tomaría por la boca, por supuesto, porque el sabor es un poco extraño. Es de fresa, es ácido. Pero ella es valiente y ahora incluso lo disfruta, creo que porque luego recibe sus dos golosinas favoritas.

Pero, y creo que también, ella sabe que le ayuda. Le hablamos y le explicamos que esta medicina la está ayudando, está ayudando a que hable, está ayudando con sus manos. Y creo que eso también le ayuda a entender que tiene que tomarla aunque tenga un sabor un poco extraño, pero se ha acostumbrado.

PN: Genial, gracias por compartir eso y realmente aprecio ese comentario final porque sabemos que nuestros hijos entienden mucho más de lo que pueden expresar. Y creo que es muy importante, ya sea que estemos hablando de Daybue o cualquier medicamento, siempre decirles a nuestros hijos por qué lo están tomando y qué efectos podría tener, ¿verdad? Ayudarles a comprender lo que sucede en sus cuerpos después de que les administramos algo. Así que gracias por eso. Lo aprecio.

Dr. Ananth, este es un problema muy importante para las familias, y sé que lo escucha en la clínica todo el tiempo, lo escuchó durante el ensayo clínico sobre los efectos secundarios. ¿Podría tomar unos minutos para compartir los pasos que, en su opinión, podrían ayudar a mitigar algunos de los efectos secundarios de la diarrea con el producto comercial? ¿Qué podrían aprender los proveedores de atención médica que están con nosotros esta noche en términos de ayudar a las familias a manejarlo, junto con los consejos prácticos que han compartido nuestros padres?

AA: No, en realidad esos son consejos excelentes. Entonces, diré que al principio del ensayo clínico no teníamos tanta flexibilidad como los investigadores del sitio como la que tenemos ahora, antes de que se hicieran modificaciones en el protocolo y cosas así para darnos más flexibilidad con la dosificación.

Al inicio del ensayo, la dosificación era bastante rígida y no había realmente titulación. Había estos grupos de peso grandes y todos en ese grupo de peso recibirían la misma dosis. Una vez que pudimos hacer cosas como la titulación, una vez que eso se incluyó en el protocolo, tuvimos mucha más flexibilidad cuando nos enteramos de los efectos secundarios para reducirlos sin tener que escribir todo un informe y enviar una desviación a la compañía y cosas así. Y con las niñas más pequeñas, debido a la gran preocupación por los efectos secundarios de la diarrea, la titulación casi estaba incorporada en cierto grado.

Y entonces creo que lo primero es que si la persona que potencialmente comienza el medicamento tiene antecedentes de estreñimiento y está tomando muchas cosas para tratar de ayudar con eso antes de Daybue, entonces eso debe ser una conversación inicial en la que se planifique discontinuar todo eso básicamente. O nuevamente, esto debería ser una conversación con su médico, pero algunas de las

cosas principales para ayudar realmente con el estreñimiento deben suspenderse hasta que comprenda cómo reaccionará su hijo al medicamento y qué tipo de problemas tendrá. Y luego, si es necesario, puede volver a ajustar el régimen para las heces.

Y lo otro es saber que parece que las personas en el ensayo clínico que pudieron tener más titulación y, por lo tanto, más tiempo para que sus cuerpos se adapten a la dosificación, parecieron tener un mejor resultado y pudieron llegar a un punto manejable. Creo que eso también es importante tener en cuenta, un punto manejable. Entonces, aún habrá días en los que tengas más problemas que otros. Y luego, particularmente porque parece que hay este período de ajuste, hay antidiarreicos y cosas que se pueden probar si esos efectos secundarios surgen al comenzar el medicamento.

Pero nuevamente, es importante tener un plan establecido antes de comenzar realmente el medicamento porque es difícil luego controlar un problema en comparación con prepararse para ello y luego seguir adelante.

PN: Ese es un gran consejo, gracias. De acuerdo, quiero pasar a otra pregunta común. Tuvimos tantas preguntas enviadas que tuvimos que organizarlas por temas. Otra pregunta común de nuestra comunidad es en qué áreas vieron mejoras. El aumento en la comunicación, la atención y la función de las manos son algunas de las cosas que todos ustedes han mencionado. Las familias están realmente interesadas en saber qué otros apoyos o terapias adicionales estaban utilizando mientras tomaban el medicamento. Si dejaron alguna terapia o añadieron alguna, ¿pueden compartir un poco sobre su entorno terapéutico y educativo? Y Erica, ¿por qué no empezamos contigo?

EW: Kerrigan continuó con todas sus terapias y todavía las está recibiendo actualmente. Va a terapia física dos veces por semana, terapia ocupacional una vez por semana y también terapia del habla. Ella está en una escuela pública, está en preescolar y también recibe servicios a través de esa escuela. Va a la escuela cinco días a la semana y también hace hipoterapia. Además de sus terapias, la mantenemos muy involucrada en la comunidad. Ha hecho animación, actualmente está inscrita en gimnasia, ha hecho béisbol, actualmente está haciendo béisbol, ha hecho baloncesto. Creo que eso ha ayudado.

Personalmente, siento que el trofinetide es una pieza del rompecabezas. No tendríamos estos resultados sin el trofinetide, las terapias y trabajar constantemente con nuestros hijos. Esa es solo mi opinión. No es una droga milagrosa que lo resuelve todo. Así que comenzamos con expectativas, sabiendo que aún tenemos que seguir con las terapias, que aún tenemos que trabajar constantemente con ella. Pero cualquier pequeña mejora que vimos en base a eso es buena para nosotros y afortunadamente hemos visto mejoras tremendas en Kerrigan.

PN: Genial, gracias por compartir eso. Silvia, ¿qué hay de ti y Olivia?

SB: Olivia va a la escuela a tiempo completo, va a la escuela cinco días a la semana. Está en el undécimo grado y en el undécimo grado, tienes educación física todos los días. Antes caminaba, intentaban hacer pasos y cosas así sobre las esterillas. Pero desde que comenzó a tomar trofinetide, ahora hace ejercicio en la caminadora durante 20 minutos todos los días. Quiero decir, ella recibe fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del habla en la escuela. No hacemos nada fuera de la escuela en cuanto a eso, pero sus movimientos son mucho más fluidos. Ya no está tan rígida al caminar. Recientemente, se estropeó el ascensor en nuestro edificio y tuvimos que subir las escaleras y, instintivamente, algo que nunca había hecho antes, agarró automáticamente las barandillas y subió un pie. Le lleva un minuto,

pero es mucho más fluida. Pero lo más importante fue que instintivamente agarró las manijas para ayudarse a subir. Aún le da miedo, pero sus movimientos son mucho más fluidos al girar y en general. Lo he notado. Y la caminadora ha sido un cambio radical. Ha sido increíble.

PN: Increíble, gracias. Gracias por compartir eso. ¡Y qué buen momento para que se estropee el ascensor después de que aprendió a subir las escaleras! Patty, ¿puedes compartir un poco sobre las terapias de Kira, el entorno enriquecido y las cosas que han hecho junto con trofinetide?

PM: Kira también está en la escuela secundaria, en una escuela pública con muchos de sus compañeros típicos. Estábamos en el ensayo durante la pandemia de Covid cuando nuestros hijos estaban en modo virtual. Por lo tanto, perdimos mucho de eso antes de que ella participara en trofinetide. Tenemos un soporte en casa. Hicimos todo lo posible para trabajar a tiempo completo y hacer comunicación y todo lo demás que conlleva. Hasta cierto punto, podríamos haber estado en modo supervivencia.

Cuando ella comenzó el ensayo, fue a finales de mayo, por lo que el año escolar estaba llegando a su fin de todos modos y ella estuvo en el ensayo durante el verano. La diarrea realmente afectó nuestra capacidad para hacer muchas cosas. No la poníamos en el soporte porque eso generalmente promovía un movimiento intestinal y simplemente no era factible limpiar eso. Nunca había estado tan agradecida por tener pisos de madera en toda la casa para facilitar la limpieza. También teníamos una piscina, pero no podíamos llevarla allí. Simplemente no podíamos controlar las cosas durante el verano.

Y para cuando llegó finales de agosto, era el momento de volver a la escuela para mí, y no era factible estar en la piscina. Así que sentimos que perdimos algunas de esas oportunidades, pero seguíamos pensando que si pudiéramos encontrar la manera de hacerlo manejable, sabíamos que combinarlo con terapia aumentaría exponencialmente el impacto de trofinetide. Pero simplemente no estaba en las cartas para Kira.

PN: Bueno, gracias por compartir eso honestamente. Parece que hay compensaciones para todos. Ha habido algunas compensaciones y modificaciones que han tenido que hacer en el camino, y también sabemos que eso es prácticamente nuestra vida de referencia con el síndrome de Rett, ¿verdad?

Entonces, las familias quieren saber. En general, ¿dirían en este punto cómo ha afectado el tratamiento su calidad de vida y son los beneficios que han visto mejores que los efectos secundarios con los que han tenido que lidiar? Y los efectos secundarios podrían incluir dificultad para administrar la dosis, el sabor y el sabor, todas esas cosas. Podemos hacer una ronda de respuestas. Empezaré con Erica porque estás en la parte superior de mi pantalla.

EW: Sí, su calidad de vida ha mejorado muchísimo. Como los padres de niños con síndrome de Rett saben, la más mínima mejora es increíblemente asombrosa. Así que en comparación con los efectos secundarios, en comparación con asegurarnos de darle el medicamento con su comida, el yogur y la banana, lo haremos todos los días por el resto de su vida si eso significa que ella sigue mejorando constantemente y construyendo su desarrollo. Como dije, todavía estamos viendo mejoras constantes en ella. Así que siento que no hay límites, honestamente. Nunca sabes qué logrará en un día determinado. Definitivamente, para nosotros, los beneficios superan ampliamente los efectos secundarios.

PN: Gracias. Y Patty, ¿cuáles son tus sentimientos al respecto?

PM: Creo que seguimos con el ensayo clínico y cuando hablamos con nuestro investigador en el sitio donde estábamos, se sorprendieron de que siguiéramos adelante. Fue una conversación abierta con Kira, ¿seguimos adelante pensando que podríamos intentar esto, o podríamos intentar aquello? Y cuando realmente nos involucramos con el equipo en el sitio del ensayo y con su equipo local, nos quedamos sin opciones para mitigar la diarrea y esos aspectos de los efectos secundarios.

Creo que lo más desgarrador para nosotros fue ver, sentir la regresión de nuevo. El llevarse las manos a la boca volvió casi instantáneamente. Hubo cosas que fueron simplemente desgarradoras. Dicho esto, estamos en proceso de solicitar la aprobación para el producto comercial. Porque no tuvimos mucha flexibilidad para ajustar la dosis, todos sentimos que si pudiéramos dárselo con comida, si pudiéramos darle una dosis más pequeña, sentiríamos un impacto. Y simplemente no teníamos esa flexibilidad en el ensayo clínico. Así que sentimos que todavía hay esperanza y estamos listos para seguir adelante y volver a intentarlo.

PN: Gracias por esa respuesta sincera. Lo aprecio mucho. Silvia, ¿cuál es tu opinión?

SB: Siento que su calidad de vida, nuestra calidad de vida, ha mejorado porque ella está mucho más presente y con propósito. Y creo que, como dijo Erica, las personas que no la han visto en mucho tiempo, que vienen a visitarla o la ven por primera vez, se sorprenden de lo consciente que está de su entorno, de quiénes son. Y hay contacto visual, hay conversaciones con sus ojos que antes no tenía.

Y la diarrea está bien, para mí, porque hemos logrado controlarla al reducir un poco la dosis. Quiero decir, al principio, cuando estábamos en la dosis más alta, eso no era manejable en absoluto. Pero ahora que estamos en una dosis adecuada y es manejable, tenía miedo de que el ensayo terminara antes de obtener la aprobación de la FDA, porque, como Patty, no quería retroceder. Ella ha vuelto a decir "mamá". Lo he vuelto a escuchar. Y para nosotros, la calidad de vida en este momento ha mejorado enormemente. Simplemente no puedo imaginar volver atrás. Así que estoy muy agradecida de que esté disponible para nosotros el resto de su vida.

PN: Gracias. Bien, no sé si necesitan un momento para respirar. Dr. Ananth, le voy a dar un minuto antes de que empecemos a concluir porque nos estamos acercando a la hora. Entonces, Dr. Ananth, ¿qué le gustaría compartir aquí?

AA: Quiero enfatizar lo que creo que las otras tres madres han dicho. Esto no es la cura para el síndrome de Rett. Es un medicamento que tenemos en nuestra caja de herramientas, lo cual es muy emocionante. Pero es un medicamento que debe ser considerado como cualquier otro medicamento junto con su médico. Hay que pensar en los posibles riesgos, beneficios potenciales, las dificultades de tomar el medicamento dos veces al día para aquellos que lo toman por vía oral, el volumen y equilibrarlo con el conocimiento de que esto es un medicamento, no la cura. Y, por lo tanto, tener expectativas realistas sobre qué tipo de mejoras se pueden ver.

También es importante tener en cuenta que el período de tiempo al que realmente prestamos atención en el ensayo doble ciego controlado con placebo que se presentó a la FDA fue de 12 semanas. Eso equivale a tres meses y, Dios mío, sería maravilloso tomar la primera dosis y ver todas estas cosas, pero eso no es una expectativa realista. Incluso aquellos de nosotros que participamos en el ensayo nos preguntamos si 12 semanas son suficientes para realmente ver mejoras. Y creo que las personas que

participaron en las extensiones siguieron viendo cosas que no habían visto antes. Entonces, esto es a largo plazo. No es algo a corto plazo donde se ven efectos inmediatamente.

Y otra cosa a tener en cuenta es que los efectos secundarios no son permanentes. Si es un problema que están experimentando y no sienten que el medicamento es el adecuado para su hijo, al detener el medicamento se detendrán los efectos secundarios. No cambia nada permanentemente de esa manera. Y aún tenemos mucho que aprender sobre cómo detener el medicamento y qué sucede en términos de mejoras. Creo que ya han escuchado algo al respecto, pero debido a que es un medicamento que no cambia permanentemente los genes ni nada por el estilo, no esperamos cambios permanentes necesariamente. Y eso es algo que deben tener en cuenta.

PN: Gracias. Ese es un mensaje realmente importante para cerrar. Gracias, Dr. Ananth, y quiero agradecer a cada uno de ustedes. Quiero respetar el tiempo. Sé que está llegando tarde en algunos lugares, muchos lugares para nosotros esta noche. Así que vamos a terminar porque es la hora en punto. Pero realmente quiero agradecer a nuestros panelistas por unirse a nosotros esta noche y agradecerles por compartir sus experiencias con nuestra comunidad. Esto es territorio completamente nuevo, ustedes fueron pioneros, y estamos muy agradecidos por su participación. Tenemos mucha investigación por delante, tenemos muchos ensayos clínicos que vendrán. Así que gracias por compartir lo que les inspiró y los impulsó y les permitió participar en el ensayo, por perseverar. Y ahora que tenemos el medicamento disponible comercialmente, por compartir algunas de las realidades de la flexibilidad que han podido disfrutar al trabajar ahora fuera de los límites del ensayo y de lo que no tenemos mucho más que eso. Así que ustedes son realmente asombrosos por estar con nosotros esta noche. Gracias a los cuatro y al Dr. Ananth, gracias por ser el investigador principal en este estudio y por acompañar a tantas familias en este proceso.

Ok, así que estamos en la hora en punto y solo quiero compartir algunos pensamientos finales. Me gustaría compartir que en nombre de IRSF tenemos más información y recursos disponibles para ustedes. Les animamos a visitar nuestro sitio web en rettsyndrome.org/trofinetideapproved. En los Estados Unidos, también pueden visitar Daybue.com para obtener más información sobre el proceso de prescripción y los servicios de apoyo disponibles a través del programa Acadia Connect. Y también pueden enviarnos un correo electrónico a treatment@rettsyndrome.org. Estoy seguro de que han surgido más preguntas después de escuchar a nuestros padres esta noche y al Dr. Ananth.

Esperamos que se unan a nosotros en nuestro próximo webcast, que será el 23 de mayo. Está llegando en solo unas semanas y tendremos una sesión de preguntas y respuestas en vivo en Daybue con proveedores de atención médica y directores del Centro de Excelencia de IRSF, el Dr. Tim Benke y la Dra. Robin Ryther. Ellos se unirán a nosotros el 23 de mayo para responder sus preguntas sobre Daybue y compartir lo que aprendieron al tratar a los pacientes durante los ensayos clínicos de trofinetide. Esta será una conversación continua. La inscripción se abrirá pronto y esperamos que se unan a nosotros para eso.

Y una vez más, queremos señalar que toda la información presentada durante este panel hoy fue a partir de las experiencias personales y perspectivas de estas familias. No pretende sustituir ninguna consulta, diagnóstico o consejo médico o tratamiento de un médico o proveedor de atención médica calificado que conozca a su hijo. Por lo tanto, les animamos a buscar siempre el consejo de su médico u otro proveedor de atención médica calificado con cualquier pregunta que puedan tener sobre la condición médica de su hijo.

Bueno, con eso, quiero agradecerles nuevamente por acompañarnos y les deseamos a todos una muy buena noche. Gracias.