

(Tim Frank, Director de Marketing y Desarrollo de IRSF):

Hola, bienvenidos. Mi nombre es Tim Frank. Soy el Director de Marketing y Desarrollo aquí en la Fundación Internacional del Síndrome de Rett. Gracias por acompañarnos hoy.

Estamos celebrando, como comunidad, un hito bastante monumental. Justo a principios de este mes, hace poco más de una semana, trofinetide recibió la aprobación de la FDA como el primer tratamiento para el Síndrome de Rett. Es un esfuerzo enorme. Se necesitaron muchos años y muchas personas para llegar a este lugar. Y estamos emocionados, pero también esperando ansiosamente más información. Acadia Pharmaceuticals es la compañía que comercializará el medicamento como DAYBUE en los Estados Unidos. Y la comunidad tiene muchas preguntas, así que queremos responder algunas de ellas sobre el tratamiento y lo que viene a continuación.

Por lo tanto, IRSF ha preparado una serie de preguntas y respuestas de tres partes para comenzar a responder sus preguntas. Queremos compartir lo que necesitan saber ahora y discutir el impacto que este tratamiento podría tener para usted y su familia, especialmente para su ser querido con Síndrome de Rett.

Hoy, en la primera parte, he pedido a la Dra. Dominique Pichard, nuestra Directora de Ciencia aquí en la Fundación Internacional del Síndrome de Rett, que venga a hablar con nosotros un poco más. Dominique también es madre de una adolescente con Síndrome de Rett. Yo mismo soy padre de un adolescente casi con Síndrome de Rett. Y ella va a compartir un poco sobre la ciencia detrás de DAYBUE, lo que aprendimos de los ensayos clínicos, y discutir los detalles sobre la etiqueta y cómo obtener este medicamento si está interesado, que acaba de ser aprobado por la FDA.

Por favor, recuerden que al compartir hoy, los pensamientos y opiniones discutidos aquí en este video no están destinados a ser consejos médicos. Les recomendamos encarecidamente que hablen con su médico sobre el consejo individual que le darían sobre DAYBUE y el plan de tratamiento de su hijo.

Entonces, Dra. Dominique Pichard, gracias por estar aquí hoy. Dígame, ¿cómo se sintió cuando escuchó la noticia de que la FDA había aprobado trofinetide?

(Dra. Dominique Pichard, Directora de Ciencia de IRSF):

Esa es una excelente manera de empezar. Hay tantas palabras que vienen a la mente, ninguna de las cuales realmente hace justicia a cómo me sentí esa noche de viernes cuando estaba con mi hija, quien tiene Síndrome de Rett, cuando finalmente recibí la noticia de que trofinetide fue aprobado. Estaba eufórica. Esto es un hito monumental, como dijiste, para el Síndrome de Rett. Hay tantos días y momentos que hablamos en el Síndrome de Rett. Sabes, recuerdo el día en que le pregunté a mi médico si ella tenía Síndrome de Rett, el día del diagnóstico. Y ahora tengo el día de aprobación de trofinetide que está grabado en mi memoria como uno de los momentos más felices para nosotros como familia y espero que también para la comunidad en general.

(TF) No me canso pronto de escuchar las reacciones de las personas a esta noticia. Es emocionante, es muy alentador escucharnos mutuamente, porque como dijiste, se ha grabado en nuestras mentes estos diferentes días. Y ahora finalmente hay una fecha esperanzadora grabada en nuestras mentes también.

Hablemos un poco sobre trofinetide, que ahora se llama DAYBUE, pero entraremos en eso después. Cuéntame un poco sobre qué es exactamente y qué sabemos sobre cómo funciona. ¿Qué sabemos sobre cómo funciona?

(DP) Vamos a ser un poco técnicos aquí debido a la naturaleza de esa pregunta. Trofinetide es un medicamento que se crea para imitar una molécula natural en el cerebro, y está imitando el péptido amino-terminal, algo llamado IGF-1. Entonces, esa fue mucha jerga. Este péptido amino-terminal se llama GPE. Por lo tanto, puede escuchar IGF-1 y GPE como estos términos. Y la razón por la que son importantes es que IGF-1 es un factor de crecimiento que es producido por muchas células, pero en el cerebro, es producido por dos de los principales tipos de células en el cerebro, las neuronas y las células gliales. Y se cree que IGF-1 tiene un papel significativo en el desarrollo del cerebro, así como en la recuperación de lesiones e inflamación.

Y se cree que trofinetide, como mencioné, imita una porción de IGF-1 o la porción GPE de ella. Se cree que trofinetide funciona a través de este mecanismo de IGF-1 y que como resultado, se produce una disminución de la inflamación del cerebro, algo llamado neuroinflamación. Pero también se cree que ayuda a apoyar la función sináptica, lo que si no ha estudiado neurociencia, es posible que no sepa lo que significa la función sináptica. Pero si lo piensa, todas estas células en nuestro cerebro tienen que conectarse y comunicarse. Así es como puedo hablar contigo ahora mismo. Así es como puedo mover mis manos, hay comunicación entre esas células en esas sinapsis. Y se cree que trofinetide estimula la maduración sináptica y supera algunos de los cambios que ocurren como resultado de la pérdida de MECP2. Por lo tanto, los cambios que ocurren en las neuronas que tienen síndrome de Rett en las sinapsis, se cree que trofinetide ayuda a superar algunas de esas diferencias.

(TF) Es alentador y técnico, pero motivador escuchar que hay un proceso de reconstrucción o desarrollo de nuevas sinapsis. Por lo tanto, debido a que el síndrome de Rett es tan único para cada persona, la forma en que se reconstituirán o crecerán las sinapsis será diferente para cada persona. Todos verán un efecto un poco diferente. Hablemos un poco más sobre el proceso de ensayos clínicos para trofinetide. Podemos hablar un poco de manera histórica, pero hablemos específicamente sobre la fase tres, el estudio más reciente. ¿Qué nos puedes decir al respecto?

(DP) Así que realmente ha sido un largo camino para llegar a donde estamos. Y primero quiero destacar que NNZ-2566, que era el nombre del compuesto antes de llamarlo trofinetide, llegó por primera vez al síndrome de Rett en un ensayo clínico en 2013. Por lo tanto, ha pasado una década desde que se inscribió el primer ensayo clínico con NNZ-2566 para el síndrome de Rett. En ese momento, en 2013, se realizó un estudio de fase dos que evaluó la seguridad de trofinetide en mujeres adultas con síndrome de Rett de entre 16 y 45 años. Luego pasaron a otro estudio de fase dos o estudio de seguridad en niños con síndrome de Rett de entre cinco y 15 años, todas niñas. Y luego, con los resultados alentadores de estos estudios, a finales de 2019, comenzó a inscribirse un ensayo clínico de fase tres que se llamó estudio LAVENDER para niñas y mujeres de entre cinco y 20 años con síndrome de Rett.

Este fue realmente el estudio crítico, y fue los datos de este estudio que la FDA utilizó para evaluar la relación riesgo-beneficio de trofinetide. Y este fue un estudio que se utilizó para demostrar que trofinetide tenía un beneficio. Un poco sobre el estudio, se inscribieron más de 180 participantes, la mitad de los cuales tomaron trofinetide y la otra mitad recibió un placebo.

Y quiero hacer una pausa aquí y agradecer a las cientos de familias que han participado en estos ensayos clínicos en la última década. Porque si no los tuviéramos como participantes activos en la investigación, como socios en esto, no estaríamos celebrando esto hoy. Como mencioné, la mitad de esas familias aceptaron que su hija recibiera un placebo y la otra mitad recibió trofinetide. Y durante el período de estudio de dos años, evaluaron qué tan bien funcionó esto, utilizando dos instrumentos diferentes, uno completado por el cuidador y otro completado por el médico.

(TF) Gracias por compartir eso. Sí, y esas familias que participaron en esos estudios tempranos, sin mencionar el estudio más reciente, estamos escuchando algunas de ellas ahora de lo emocionadas que están, de lo emocional que es saber que algo en lo que participaron con su hijo hace años está dando resultado ahora. Y nuevamente, solo para hacer eco de la gratitud de todos nosotros que nos beneficiamos como comunidad debido al sacrificio, la sangre, el sudor y las lágrimas que nuestra comunidad ha invertido en esto en los últimos 10 años es enorme.

Dominique, ¿cuáles fueron algunos de los resultados del estudio de trofinetide en este estudio más reciente de LAVENDER?

(DP) Como mencioné, en un ensayo clínico antes de iniciar el estudio, se tienen que definir las herramientas que se van a utilizar para demostrar que hay beneficios. Y en este estudio se seleccionaron dos herramientas: el Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett que los cuidadores completan y una escala de impresión global clínica de mejoría que completa el médico del estudio.

Hablaremos principalmente del Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett, también conocido como RSBQ, ya que es lo más relevante para compartir con nuestras familias. Las familias completaron este cuestionario durante cada una de las visitas del estudio. El RSBQ es un cuestionario de 45 preguntas que evalúa ocho áreas principales: estado de ánimo general, problemas respiratorios, comportamientos de las manos, movimientos repetitivos de la cara, balanceo del cuerpo y rostro sin expresión, comportamientos nocturnos, miedo y ansiedad, y caminar y pararse. Cada pregunta pertenece a una de estas ocho áreas. Cuando evaluaron los resultados para todo el grupo que recibió el tratamiento, cada una de esas ocho áreas mostró mejoría en comparación con el grupo de personas que no recibió trofinetide, es decir, recibió el placebo.

Al tener esta comparación, se puede decir que en el grupo que no recibió el tratamiento, no hubo cambio en el RSBQ, mientras que en el otro grupo hubo mejoría. Y dado que estos dos grupos tenían todo lo demás igual, como la cantidad de visitas al médico, la cantidad de extracciones de sangre y exámenes clínicos, la diferencia fue el trofinetide. Esto es lo que se hace en los estudios clínicos para demostrar que los beneficios son resultado de un tratamiento.

Quiero mencionar que, al hablar de estas ocho áreas, no significa que todas las personas en el estudio mejoraron en las ocho áreas. Sin embargo, cuando se evalúa todo el grupo que recibió trofinetide, todas las áreas mostraron mejoría. Y eso es bastante alentador, porque indica que el trofinetide no es una droga que funcionará específicamente en un solo problema, sino que también mejoró los comportamientos de las manos, el caminar y pararse, etc. El efecto de la droga será variable, diferente de persona a persona, pero tiene el potencial de mejorar cualquiera de estas ocho áreas para aquellos que obtienen mejoras gracias a la droga.

(TF) Creo que eso es realmente útil para calificar para nuestra comunidad, gracias, Dominique. Solo las ocho áreas de mejora, pero también el hecho de que variará de persona a persona en el medicamento, creo que es enorme. Hubo algunos efectos secundarios. ¿Puede hablar un poco sobre los efectos secundarios que las personas experimentaron en el estudio y lo que eso significa?

(DP) El efecto secundario más común que se informó fue la diarrea. De hecho, aproximadamente el 80% de las personas que participaron en el estudio experimentaron diarrea mientras tomaban trofinetide, en comparación con un porcentaje mucho menor de las personas que tomaban el placebo. Parece que la diarrea es un efecto secundario de trofinetide. Una vez que se reconoció esto, Acadia trabajó con los médicos de las clínicas para desarrollar un plan para ayudar a controlar la diarrea. Entonces pudieron implementar este plan durante el estudio para que cuando las personas comenzaran a experimentar diarrea, pudieran implementar este plan. Alrededor de la mitad de las personas necesitaron un manejo continuo para la diarrea, mientras que la otra mitad de ese 80% no necesitó un manejo continuo de la diarrea. La diarrea es definitivamente uno de los efectos secundarios más documentados. También se informó de vómitos con trofinetide y esos fueron los dos efectos secundarios más importantes que se observaron.

(TF) Gracias. Y luego este fue un estudio de 12 semanas, LAVENDER fue un estudio de 12 semanas en el que vimos mejoras en esas ocho áreas del RSBQ que mencionaste. Pero luego hubo una extensión de ese estudio llamada LILAC. ¿Puedes hablar un poco sobre eso y lo que Acadia ha visto? Si bien la FDA no revisó esa información para la aprobación, esos resultados han salido desde entonces. ¿Puedes hablar un poco sobre eso?

(DP) Sí, creo que los resultados del estudio LILAC deberían ser muy alentadores para nuestra comunidad. Como mencionaste, el primer ensayo clínico, el estudio LAVENDER, duró solo 12 semanas. Por lo tanto, la FDA solo pudo ver lo que sucedió durante esas 12 semanas. Después de que los participantes completaron su estudio de 12 semanas, donde de nuevo, la mitad de ellos recibió placebo y la mitad recibió trofinetide, todos los participantes tuvieron la oportunidad de inscribirse en el estudio LILAC, que es un estudio de etiqueta abierta, lo que significa que todos reciben trofinetide. Por lo tanto, ya no hay grupo de placebo. Todos reciben trofinetide, todos saben que están en trofinetide y los médicos saben que su participante está en trofinetide porque están en esta extensión de etiqueta abierta. Continuaron con la extensión de etiqueta abierta y recientemente Acadia mostró resultados de 40 semanas de estar en este estudio de extensión de etiqueta abierta. Y lo que vieron es que la mejora en el RSBQ continuó. Eso sugiere que no fue una meseta. No fue que viste una mejora a las 12 semanas y luego nada más cambió, sino que continuó habiendo progreso incluso durante un período de tiempo de 40 semanas. Por lo tanto, creo que esto es alentador donde, aunque puede llevar tiempo ver resultados para el trofinetide para cualquier individuo que decida tomarlo, existe la posibilidad de un cambio continuo a largo plazo como resultado del trofinetide.

(TF) Es absolutamente alentador. Gracias por compartir eso. Hablemos un poco sobre DAYBUE. Eso es lo que ahora se llama trofinetide en el mercado ya que la FDA lo aprobó. Tiene un nuevo nombre que Acadia comercializará en los Estados Unidos como DAYBUE. ¿Para quién está aprobado? ¿Cuál es la etiqueta? Hablemos un poco más sobre eso.

(DP) Creo que lo primero que debemos asegurarnos de que todos estén al tanto es que esto está aprobado en los Estados Unidos. Y como mencionaste, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) fue el organismo regulador que lo aprobó. Así que

actualmente está aprobado en los Estados Unidos. Una de las partes más emocionantes de esta aprobación fue lo que se incluyó en la etiqueta. La etiqueta describe para quiénes está aprobado. Esto está indicado para personas con síndrome de Rett de dos años en adelante, punto. ¿Qué significa esto? ¿Cómo lo interpretamos? Esto significa que niñas, niños, mujeres y hombres con síndrome de Rett de dos años en adelante pueden recibirlo, no hay límite de edad superior.

(TF) Esto es enorme. Realmente enorme--

(DP) ¡Es enorme! Y para nuestros niños y hombres con síndrome de Rett tener la oportunidad de ser incluidos. Esta ha sido una población poco estudiada porque se sabe mucho menos sobre nuestros niños y hombres con síndrome de Rett. Pero tienen la oportunidad de acceder a trofinetide.

(TF) Eso es muy alentador. Sí, nuestra comunidad ha estado en ascuas preguntándose quiénes van a poder beneficiarse de esto. Así que esto fue realmente uno de los mejores escenarios que podríamos haber recibido de la FDA. Absolutamente enorme. ¿Cómo se va a administrar DAYBUE? ¿Qué tipo de medicamento es?

(DP) Así que DAYBUE es un líquido. Y se le dará a su ser querido con Síndrome de Rett de la misma manera que se le da a otros líquidos. Entonces, si su ser querido toma cosas por vía oral, entonces puede tomarlo por vía oral. Si tienen una G-tube, también se puede administrar por la G-tube. Por lo tanto, esto se administrará como cualquier otro líquido que consuman.

(TF) Gracias. Y luego hablemos sobre el proceso de prescripción. ¿Necesitarán una receta para este medicamento?

(DP) Sí, este será un medicamento con receta, por lo que su médico le recetará. Y lo que ha hecho Acadia, ya que esto será entregado, no podrá ir a su farmacia local donde tal vez obtiene sus otros medicamentos. Y esto será a través de lo que se llama una farmacia especializada. Por lo tanto, Acadia ha establecido un sistema de apoyo llamado Acadia Connect para realmente ayudar en este momento en el que está obteniendo esa primera receta, tratando de obtener la aprobación del seguro y asegurándose de que está obteniendo su medicamento de la farmacia especializada de la manera más fluida posible con esta receta.

(TF) Creo que eso es realmente alentador. Como compartimos al principio, les recomendamos que hablen directamente con su médico. El sitio web de Acadia para el medicamento DAYBUE es [daybue.com](http://daybue.com) - [D-A-Y-B-U-E.com](http://D-A-Y-B-U-E.com) - y en el sitio web pueden encontrar información sobre la etiqueta que Dominique estaba compartiendo. También verán información de preguntas frecuentes. Esa es la información que querrán compartir con su médico y hablar con ellos sobre un tratamiento para su hijo o un ser querido con Síndrome de Rett. ¿Hay algo más, Dominique, que quieras compartir sobre DAYBUE en general, sobre lo que sigue para los tratamientos? ¿Qué más quieres compartir con nuestra comunidad?

(DP) Primero, quiero mencionar que mencionaste el sitio web [daybue.com](http://daybue.com). También hay una sección para proveedores de atención médica y sería útil que compartieran con su médico ese sitio web para que puedan aprender sobre el proceso y puedan ayudar a apoyarlo a usted y a su familia para obtener la receta de DAYBUE, si es algo que usted y su médico deciden que es adecuado para su ser querido.

Pero realmente, quiero mencionar que si bien estamos celebrando este momento tremendo hoy, y merecemos estar celebrando esto, debido a la década y más de trabajo que ha ido en esto, los millones de dólares, los cientos de familias que han contribuido desde querer inscribirse y no poder, hasta inscribirse, financiar y apoyar emocionalmente, hasta esperar en la línea de banda, hay tanto que ha pasado en esto.

Pero esto es realmente solo la punta del iceberg para el Síndrome de Rett. Lo que esto ha hecho por nuestra comunidad es que ha demostrado en un sentido mucho más amplio que el Síndrome de Rett es un área terapéutica que puede obtener tratamientos aprobados con éxito. Y lo que realmente significa es que las compañías que tienen que decidir la relación riesgo-beneficio para sus inversiones dicen que esta es un área terapéutica con menos riesgo porque tienen una forma definida de llevar un tratamiento hasta la aprobación. Esto significa que tienen la red de médicos, tienen esas herramientas de las que hablé para mostrar que hay beneficios, y tienen una comunidad dispuesta a participar en ese ensayo clínico. Todo eso está en su lugar, lo que reduce el riesgo para otras compañías.

Y hemos visto esto con otra enfermedad rara llamada Atrofia Muscular Espinal o SMA, donde tuvieron la aprobación de un medicamento, y esa primera aprobación fue tremenda para su comunidad y convirtió el panorama en algo tal que otras empresas estaban dispuestas a invertir. Ahora tienen tres tratamientos aprobados para SMA, que es un trastorno neurodegenerativo. Uno de esos tratamientos es una terapia génica.

Así que este es un momento monumental, vale la pena celebrarlo. Tenemos que estar aquí hoy y celebrar de dónde venimos, pero también saber que esto realmente va a abrir un mundo para nosotros donde esperamos seguir viendo y en IRSF vamos a empujar muy duro para seguir desarrollando más terapéuticas, para obtener más opciones, realmente para que todas las personas con síndrome de Rett tengan tratamientos. Queremos tener tantos como podamos para que si un tratamiento no funciona para una persona, tengan otra opción para probar.

(TF) Absolutamente, sí, gracias, Dominique. Es muy alentador. Y esto es solo el comienzo. Hemos abierto la puerta de par en par y hemos cambiado la situación. Esto está cambiando el panorama para el Síndrome de Rett. Hace 40 años, apenas se había oído hablar de él, apenas se conocía. Todo este trabajo se ha hecho para llevar la investigación, las inversiones y la industria a este lugar. Y ahora tener esto es súper emocionante.

Así que gracias por compartir tanto hoy, y espero que sea beneficioso y alentador para nuestra comunidad. Gracias a todos por ver y ser parte de esto. Como mencionamos, asegúrense de visitar [daybue.com](http://daybue.com) para obtener más información y registrarse. Acadia va a organizar un próximo seminario web específicamente para los cuidadores, y será el 28 de marzo. Les animamos a que se registren para ese seminario web y se unan a Acadia mientras comparten más información.

También seguimos animándolos a que hablen con su médico, como mencionamos, para proporcionarles la información. Hay una sección para proveedores de atención médica en [daybue.com](http://daybue.com), como mencionó Dominique.

Y también queremos animarlos, en nuestra página de trofinetide que publicamos, hay una sección donde pueden compartir su experiencia, sus pensamientos sobre esto. Ya sea que formen parte del ensayo clínico o simplemente tengan emociones que estén en alto por esta noticia, queremos

escucharlos y saber qué les da esperanza. Pueden visitarnos, enviarnos un correo electrónico a [treatment@rettsyndrome.org](mailto:treatment@rettsyndrome.org) o utilizar un formulario en nuestro sitio web en [rettsyndrome.org/trofinetide-contact](http://rettsyndrome.org/trofinetide-contact).

Volveremos muy pronto con un segundo video con nuestra CEO Melissa Kennedy, quien compartirá sobre lo que pueden hacer ahora para abogar por una atención asequible y acceso a tratamientos como DAYBUE. Así que gracias por ser parte de esto hoy.

(DP) Gracias.