

Carmen Luna: Buenas tardes. Muchas gracias por acompañarnos. Mi nombre es Carmen Luna y soy la Gerente de la Red Clínica de la Fundación Internacional del Síndrome de Rett. También soy madre de Blake, mi hija de siete años con síndrome de Rett.

A principios de este año, nuestra comunidad celebró un hito para el síndrome de Rett. Trofinetide, 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, niñas y niños, a partir de los dos años de edad, sin límite máximo. Aunque actualmente solo está disponible en Estados Unidos, Acadia Pharmaceuticals en Norteamérica y Neuren Pharmaceuticals en otros lugares del mundo están explorando opciones para llevar trofinetide a otros países.

Esta aprobación de la FDA fue el resultado de un viaje de ensayos clínicos que comenzó hace más de una década y que tuvo éxito gracias a la perseverancia de los investigadores y al compromiso de las familias que participaron en todas las etapas de los ensayos clínicos. A todos los que participaron, no podemos agradecerles lo suficiente.

La aprobación de la FDA se basa en los resultados del estudio de fase 3 LAVENDER, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que duró 12 semanas y en el que participaron 187 pacientes de 5 a 20 años. Pero el estudio de trofinetide no ha terminado ahí. Los participantes en el estudio LAVENDER pudieron continuar en un estudio de extensión de etiqueta abierta de 40 semanas llamado LILAC, y en un estudio simultáneo para niñas más pequeñas de 2 a 5 años llamado DAFFODIL, que concluirá a finales de este verano. Durante estos ensayos, los investigadores principales clínicos han obtenido información tanto sobre los efectos secundarios de este tratamiento como sobre los posibles beneficios para las personas con Rett.

Esta tarde nos acompañan dos de estos investigadores principales para responder sus preguntas sobre trofinetide, DAYBUE, para el tratamiento del síndrome de Rett. Nuestros panelistas son:

El Dr. Tim Benke, Profesor de Pediatría, Farmacología y Neurología en la Universidad de Colorado, y Director de la Clínica Rett en el Hospital Infantil de Colorado.

Y la Dra. Robin Ryther, Directora de la Clínica Rett Spectrum en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y el Hospital Infantil de St. Louis en Missouri.

Antes de comenzar, es importante tener en cuenta que toda la información presentada durante este panel es solo con fines informativos y no pretende sustituir la consulta, el diagnóstico y/o el tratamiento médico de un médico o proveedor de atención médica calificado. Siempre busque el consejo de su médico u otro proveedor de atención médica calificado ante cualquier pregunta que pueda tener sobre la condición médica específica de su hijo.

Ahora, sin más preámbulos, demos la bienvenida a nuestros panelistas. Muy bien. Dr. Ryther y Dr. Benke, muchas gracias por acompañarnos hoy. Antes de comenzar con las preguntas de la comunidad, para las personas que nos están viendo y no los conocen, ¿podrían contarnos un poco más sobre su experiencia con el síndrome de Rett y la supervisión del estudio clínico en su clínica? Entonces, Dr. Benke, ¿por qué no comienza usted?

Dr. Tim Benke: Gracias, Carmen. Soy el Director Médico de la Clínica Rett en el Hospital Infantil de Colorado, y abrimos nuestras puertas en 2011. Tenemos una clínica multidisciplinaria donde atendemos a pacientes con síndrome de Rett y trastornos relacionados con Rett, y ha sido una buena plataforma para participar con aquellas familias que así lo desearan en ensayos clínicos. Participamos en el estudio de fase 2B para trofinetide, y luego en el reciente ensayo de fase 3 del que Carmen está hablando. En el primer estudio de fase 2B, inscribimos, creo, a 10 pacientes. Y en el estudio más reciente, con trofinetide, inscribimos a 12.

CL: Gracias, Dr. Benke. ¿Dr. Ryther?

Dr. Robin Ryther: Así que, mi nombre es Robin Ryther. Soy la Directora de la Clínica Rett Spectrum aquí en el Hospital Infantil de St. Louis en WashU. Nuestra clínica abrió en 2015. También fuimos un sitio de prueba para el estudio LAVENDER y el estudio DAFFODIL, y creo que entre los tres estudios terminamos inscribiendo a alrededor de 15 pacientes. Desde esa perspectiva, estamos encantados de estar aquí para ayudar a difundir nueva información.

CL: Gracias. Muy bien, gracias a ambos. Como todos pueden ver, estamos en buenas manos hoy. Quiero tomar un momento para agradecer a todos los miembros de nuestra comunidad que se registraron para el webcast de hoy y enviaron preguntas para nuestros dos panelistas. Las preguntas llegaron de padres y cuidadores de todo el mundo, aunque quiero señalar que en este momento, trofinetide, bajo su nombre comercial DAYBUE, solo está disponible para pacientes que viven en Estados Unidos. Hoy también hemos incluido algunas preguntas que se recibieron durante nuestro panel de padres a principios de este mes, pero no tuvimos la oportunidad de abordar. Entonces, empecemos. Nuestra primera pregunta viene de Brian en Utah y pregunta: "¿Para qué trata específicamente DAYBUE? ¿Se sabe cómo repara los receptores?". Entonces, Dr. Benke, ¿quiere encargarse de esta pregunta?

TB: Gracias por esa pregunta, Brian. Entonces, la pregunta es, ¿qué hace este medicamento? Y la forma en que creemos que funciona es estimulando la liberación de algo llamado factor neurotrófico derivado del cerebro. El factor neurotrófico derivado del cerebro mantiene las sinapsis, que son las conexiones químicas entre las neuronas, en un estado feliz y saludable. Y creemos que al estimular la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro, se mantendrán las sinapsis en un estado más saludable durante períodos de tiempo prolongados. Y creo que ese es un pensamiento importante porque al ayudar a mantener las sinapsis, también sabemos que lo que ayuda a mantenerlas es el uso regular. Por lo tanto, creo que una combinación de trofinetide o DAYBUE con terapia durante un largo período de tiempo será nuestra mejor respuesta para observar efectos positivos. Y eso es lo que, creo que hablaremos hoy, es qué tipo de efectos y en qué período de tiempo se observan con DAYBUE. Y lo que los estudios preliminares están mostrando es que se obtiene una mejora gradual cuanto más tiempo se use el medicamento.

CL: Y eso nos lleva a otra pregunta que tenemos, que es: "Después de comenzar el medicamento, ¿cuándo se hacen evidentes los resultados?" Y sé que acabas de responder un poco a eso, Dr. Benke, pero Dr. Ryther, ¿tienes algo que añadir?

RR: Bueno, una de las cosas que me gustaría tener en cuenta es que el propio ensayo fue relativamente corto, solo duró 12 semanas. Y, por supuesto, los pacientes tuvieron la oportunidad de ingresar al período de extensión de etiqueta abierta, por lo que tenemos más información sobre pacientes que han estado tomando el medicamento durante un par de años, y hemos visto que es un beneficio adicional.

Aunque muchos de los hallazgos iniciales, aunque significativos, fueron leves, se ha producido una mejora continua y adicional. Lo que se permitió una vez que ingresaron a esa segunda parte del ensayo es lo que el Dr. Benke acaba de mencionar, que es que pudieron agregar o cambiar sus terapias actuales. Por lo tanto, lo veo como una especie de rehabilitación, no se trata solo de probar un medicamento, sino que también necesitan una reeducación cerebral para obtener el mejor beneficio de ambos.

CL: Gracias. Hablaremos de esto un poco más adelante, pero Nadine de Colombia pregunta: "¿Qué síntomas del síndrome de Rett disminuyen con el tratamiento?"

TB: Esa es una buena pregunta. La forma en que se evaluaron las personas fue mediante un instrumento llamado Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett, que consta de alrededor de 45 preguntas. Se puntúan en una escala de 0, 1 o 2. Básicamente, esto significa que si tienes una puntuación de 90, es tan grave como puede ser, mientras que una puntuación de 0 significa que no hay síntomas en absoluto. También se utilizó algo llamado la Impresión Clínica Global de Mejora, donde un cuatro significaba que no había cambios, un tres indicaba cambios que las familias estaban observando, pero que no necesariamente podíamos observar en la consulta, un dos significaba que todos podían verlos, y un uno era un gran avance. Así que no es realmente una escala lineal como el RSBQ. Después de los primeros tres meses y en promedio, las personas que tomaron trofinetide experimentaron un cambio de cinco puntos en el RSBQ, y después de seis meses, fue un cambio de siete puntos. Ahora, eso no es un cambio enorme en comparación con todo el rango de la escala, pero la Impresión Clínica Global de Mejora después de seis meses fue, en promedio, un tres. Entonces, cuando se mira eso en relación a tu pregunta sobre qué síntomas mejoraron, esos puntajes y esa Impresión Clínica Global, incluyen todos los síntomas, por lo que no se estaba midiendo ningún síntoma específico con esos instrumentos. La comunicación también se evaluó, pero creo que es mejor enfocarse en esas dos escalas porque realmente se investigaron todos los síntomas. Robin, ¿quieres añadir algo más a eso?

RR: Bueno, añadiría que creo que la experiencia de cada persona con trofinetide a menudo es muy única, y aunque puede beneficiar a una persona en un área determinada, puede ser en otra área donde se observe un mayor beneficio en otro paciente, y ciertamente vimos eso en el ensayo. Nuestras escalas estaban diseñadas para capturar todo en términos de un número general, pero hubo áreas que mostraron una mejora más específica. También hubo algunos temas que creo que observamos en más pacientes, y uno de ellos fue una mayor rapidez en la respuesta o un cambio en ese nivel de rapidez en la respuesta. Desde ese punto de vista, eso puede influir en varias áreas de las diferentes escalas que evaluamos y, en realidad, hacer que algunos de esos números sean más altos o más bajos dependiendo de la escala.

CL: Gracias. También hablaremos más detalladamente sobre los efectos secundarios más adelante, pero tenemos una pregunta general de Teddy en Washington: "¿Cuáles son los efectos secundarios del medicamento?" Entonces, Dra. Ryther, ¿por qué no comienza usted?

RR: Bueno, creo que ciertamente el efecto secundario más importante es el que ya ha recibido mucha atención, que es la diarrea. No estoy seguro de cuántos detalles quieres que dé ahora, pero es un problema importante para muchos pacientes. No significa que sea un padecimiento constante de diarrea, pero es un problema muy frecuente. Lo que a menudo les decimos a nuestras familias es que buscamos una consistencia similar a la mantequilla de maní en las heces, que es un paso antes de la diarrea franca. Nuestra esperanza es llegar a la dosis adecuada del medicamento antes de que lleguemos a la diarrea franca, pero no todos pueden lograrlo. Hay algunas estrategias que creo que discutiremos

más adelante en relación a esto. El segundo efecto secundario más común, aunque mucho menos frecuente que la diarrea, fue el vómito. Por lo tanto, desde este punto de vista, puede ser un problema significativo, especialmente en el síndrome de Rett en general. Y el último efecto secundario más común fue la pérdida de peso, que no siempre dependía por completo de si se tenía vómitos y diarrea, aunque ciertamente podría empeorar si esos dos problemas se sumaban a otros.

CL: ¿Algún otro comentario, Dr. Benke?

TB: Sí, agregaría que la Dra. Ryther ha creado lo que cariñosamente llamamos el Plan de la Caca, que todos podemos compartir con sus médicos. Incluso habrá un artículo asociado con el Plan de la Caca sobre cómo manejar la diarrea. Lo otro que agregaría son dos problemas: el volumen y el sabor. La compañía es consciente de ambos problemas y está trabajando en diferentes formulaciones, pero por ahora tenemos lo que tenemos. El sabor es bastante fuerte, es como caramelos de sandía potenciados con un sabor a tiza después. A algunas personas les gusta, pero a otras les resulta demasiado y les crea problemas para tolerar el sabor y el volumen asociado.

RR: Y ciertamente, para nuestros pacientes que ya tienen una sonda de gastrostomía, pueden evitar al menos algunos de esos elementos. Y es el Triple P, el Plan Personalizado de la Caca, Tim, el que tiene algunos otros elementos que pueden ser un poco más fáciles con la sonda de gastrostomía en algunos momentos también.

CL: Muy bien, gracias. Anna de Costa Rica pregunta: "Si un paciente deja de usar este medicamento, ¿los síntomas vuelven? ¿Los efectos secundarios desaparecen?" Entonces, Dr. Benke.

TB: En nuestra experiencia, lo que sucede es que se aumenta lentamente la dosis y si se llega al punto en el que la diarrea se vuelve insoportable, se puede reducir la dosis y mejora. El objetivo es encontrar la dosis máxima tolerada, donde, si se va un poco más allá, se produce diarrea, y si se retrocede, es manejable. Esa es la primera parte de la pregunta, y en cuanto a la siguiente parte de la pregunta, creo que aprenderemos más al respecto, y todo lo que puedo decirte es que, según mi experiencia, los pacientes que tuvieron que suspender el trofinetide por cualquier motivo, desafortunadamente, no mantuvieron los beneficios que habían experimentado de forma permanente.

CL: ¿Algo más que añadir, Dr. Ryther?

RR: Bueno, volviendo al tema de la caca por un momento, creo que nuevamente, la buena noticia es que si no puedes tolerarlo y tienes que suspender el medicamento, tanto los vómitos como la diarrea se resuelven bastante rápido. Ahora bien, eso no significa que no puedas pasar varias semanas o incluso uno o dos meses tratando de volver a tu estado personal de buena caca, pero los vómitos y la diarrea se resuelven bastante rápido cuando se suspende el medicamento.

CL: Muy bien, gracias. Nuestra siguiente pregunta viene de Australia, y creo que es de un clínico, y preguntan: "¿Existe un perfil de paciente con Rett que es más probable que se beneficie de trofinetide? ¿Cómo decide qué paciente debería recibir este medicamento?" Dr. Ryther.

RR: Esta es realmente una decisión personalizada. Se trata de evaluar los riesgos y beneficios. Aunque en general el riesgo es bastante bajo, especialmente porque los efectos secundarios que existen son reversibles, en el caso de una persona en particular, eso puede no ser así. Por ejemplo, el riesgo de diarrea puede ser diferente para una persona que asiste a un programa diurno y que sería excluida

debido a la diarrea, en comparación con un niño de cinco años que todavía usa pañales de todos modos. Por lo tanto, es una decisión muy personalizada y aún no tenemos una respuesta perfecta que nos indique quién es la mejor persona para responder a este medicamento.

CL: Y eso nos lleva a otra pregunta relacionada: "¿Este nuevo medicamento trata a todos los pacientes con síndrome de Rett?" Dr. Benke?

TB: Tenemos los datos y la compañía tiene los datos, y aún se están analizando para determinar si las personas con síndrome de Rett más grave respondieron de manera diferente a todos los demás. Aún estamos trabajando en eso para abordarlo, pero es algo que se investigará. Entonces, perdón, Carmen, ¿cuál era la pregunta?

CL: ¿Este nuevo medicamento trata a todos los pacientes con síndrome de Rett?

TB: Esa es una excelente pregunta. Para calificar para el medicamento, se requiere tener una alteración de pérdida de función en el gen MECP2. Pero creo que es una discusión luego, si se cumple con ese requisito, ¿es solo para los casos menos graves o más graves? Como dijo el Dr. Ryther, es una discusión personalizada, y yo lo ofrezco a todos mis pacientes con pérdida de función en el gen MECP2, incluidos los hombres, las personas con discapacidad intelectual y los casos de síndrome de Rett atípico, tanto leves como graves. Es decir, tengamos una discusión al respecto, pero también creo que, como se relacionará con algunas de sus otras preguntas, establezcamos metas sobre lo que nos gustaría ver y en qué período de tiempo al usarlo.

CL: Y para ser muy claros y luego continuaremos, ¿los pacientes con FOXP1, síndrome de duplicación MECP2, CDKL5...

TB: Están contraindicados, no sabemos si es seguro.

CL: Gracias. Adelante, Dr. Ryther.

RR: Y animaría a explorar esto en ensayos preclínicos, pero en este momento no lo recetaría a ninguno de esos grupos de pacientes.

TB: Y para aquellas personas que cumplen los criterios del síndrome de Rett clásico pero sus pruebas genéticas han dado negativo hasta ahora, creo que vale la pena volver a abordarlo con el equipo clínico para preguntarse, ¿qué está sucediendo? ¿Podría haber una alteración muy inusual en el gen MECP2 que se haya pasado por alto en las pruebas hace 10 años y que ahora las pruebas sean diferentes? Creo que es algo para mencionar de nuevo.

RR: No todas las pruebas genéticas son iguales, lo que se hacía hace 20 años no es lo mismo que ahora.

CL: Gracias. Cambiando un poco de tema para hablar sobre una población específica: hemos recibido muchas preguntas de padres de adultos con síndrome de Rett, preguntándose si DAYBUE ayudará a sus hijos adultos. ¿Qué nos puede decir sobre los resultados en individuos mayores con síndrome de Rett? Dr. Ryther?

RR: Creo que hay muchas incógnitas aquí. Hay algunos elementos que no serán tratados por un medicamento. Por ejemplo, si con el tiempo has desarrollado contracturas, que es cuando los huesos de las articulaciones se fusionan y no pueden tener un movimiento completo, un medicamento no revertirá eso, y ciertamente es más probable cuanto más mayor seas. Pero no sé si tenemos datos completos aún

sobre lo que es posible en grupos de edad más avanzada. ¿Tomará más tiempo? ¿Requerirá más exposición? ¿Será necesario reiniciar la terapia? En Estados Unidos, al menos, uno de nuestros desafíos es que muchos de nuestros adultos mayores no pueden recibir terapia. Y ya les hemos dicho que creemos que tener el beneficio adicional de la rehabilitación junto con la medicación es beneficioso, por lo que explorar estas preguntas en nuestros adultos mayores será uno de los aspectos que abordaremos en el futuro. Pero tal vez debería ser aún más directo, en el sentido de que eso no me detendría de intentarlo o de tener esa discusión con esa familia. De nuevo, todo se trata del equilibrio entre riesgo y beneficio, por lo que si la tolerancia es muy buena para esa persona y esa familia, ¿por qué no intentarlo? ¿Por qué no continuar y avanzar para ver qué resultados puede obtener incluso con una dosis baja durante un período de tiempo en su hijo o joven adulto?

TB: Sí, creo que aprenderemos mucho a medida que continuemos usándolo. Una de las cosas que sabemos sobre la historia natural del síndrome de Rett, y esto se está demostrando en los estudios en curso con los datos generados por el estudio de historia natural, y con los enormes esfuerzos del Dr. Percy liderando eso, es que, ya sabes, hay esa regresión inicial y luego hay una meseta larga, pero sabemos que tiene una pequeña pendiente, que con el tiempo las personas se vuelven gradualmente más tensas y esa rigidez limita la movilidad, pero también limita el uso de las manos, y ¿el uso de trofinetide mejorará eso a medida que lo usemos más tiempo? Y de nuevo, es simplemente mi experiencia que vi a las personas volverse más sueltas cuando usaban este medicamento durante períodos más largos. Y veremos qué sucede a medida que las personas continúen usando esto, pero creo que... Y esto vuelve a una pregunta anterior, es tratar de establecer cuáles son tus objetivos, y se basa en lo que vimos en el ensayo y en lo que las familias informaban, es que ella está un poco más presente para nosotros, se está comunicando mejor con sus ojos, sus estereotipias de manos interfieren un poco menos, está tomando decisiones mejores. Y esas son las cosas que buscarías en una persona mayor que no necesariamente se verían afectadas por cosas como las contracturas en aquellos que las tienen.

CL: Gracias. Ahora vamos a hablar sobre la gestión de los efectos secundarios por un momento, y luego abordaremos algunas preguntas específicas sobre la diarrea. Anita de Tennessee pregunta: "¿Los médicos podrán ajustar las dosis del medicamento al alza o a la baja para disminuir los efectos secundarios?" Dr. Ryther?

RR: Afortunadamente, sí. A diferencia de un ensayo clínico donde se tienen requisitos muy estrictos que se deben seguir, en la vida real no es así. Hay que tener en cuenta que en el ensayo, la mayoría de las personas también comenzaron con la dosis objetivo, pero en general, la versión del medicamento que estamos utilizando ahora, la mayoría de nosotros no lo recomendamos, comenzamos con un aumento inicial más lento para llegar a nuestra dosis objetivo. Y nuevamente, afortunadamente, tenemos control completo sobre eso, siempre y cuando, por supuesto, podamos obtener la aprobación del seguro médico.

TB: Es razonable comenzar con una dosis más baja y luego aumentar gradualmente y encontrar la dosis máxima tolerada. Y si tienes que detenerte y comenzar de nuevo, también es razonable. Y nuevamente, ahora tienes esa libertad para hacerlo.

CL: Dr. Benke, estabas diciendo que el medicamento tiene un sabor parecido a las golosinas de sandía Jolly Rancher, y Carolyn de Ohio pregunta: "¿Se puede mezclar el medicamento con una bebida o debe tomarse directamente?"

TB: Estas son preguntas que a menudo dejamos en manos de nuestros colegas en Acadia, para que nos indiquen con qué se puede mezclar, pero en general, creemos que está bien mezclarlo con alimentos. Y especialmente ahora que está fuera del ensayo clínico, podemos probar diferentes cosas para encontrar la mejor manera de que alguien lo tolere. Idealmente, no quieres que se adhiera a los alimentos y pase a través del sistema de esa manera, pero no se cree que se adhiera a la mayoría de los alimentos. ¿Algo más que añadir a eso, Robin?

RR: Bueno, solo agregaría, y lo diría para cualquier medicamento, que si vas a añadirlo o mezclarlo con algo, trates de minimizar el volumen para no intentar luego tomar ocho onzas de todo, sino usar una cantidad mucho más pequeña si es posible. Pero ciertamente creo que agregar algún saborizante si es necesario, para ayudar a alterar ese sabor dulce y enfermizo a fresa, es útil.

CL: Muy bien, voy a hacer algunas preguntas específicas sobre la diarrea de manera rápida para poder responder algunas de ellas. Robert de Noruega pregunta: "¿La diarrea es causada por la fórmula o es la molécula funcional misma la que causa este problema tan desafiante?" ¿Dr. Ryther?

RR: No sé si tenemos una respuesta completa aquí. Ciertamente es un área de investigación muy activa. En general, creemos que es probablemente más un efecto de la osmolaridad. En realidad, se está tomando una cantidad bastante grande de medicamento. Y una de las cosas que mencionaremos en ese "Plan Personalizado de la Caca" del que hablaremos es tratar de diluir el medicamento en tu estómago y tu cuerpo. Y lo hacemos idealmente tomando el medicamento con comida, como mencionó el Dr. Benke antes, y también con un poco de agua, ya sea un lavado a través de un tubo de gastrostomía o tratando de beberlo después.

TB: Creemos que hay algo debido al medicamento en sí, porque se observó diarrea en el grupo del placebo, pero fue mucho más en aquellos que tomaron el medicamento más el placebo.

CL: Jacy de Nebraska pregunta: "¿Mejora el vómito y la diarrea con el tiempo o persisten mientras se toma el medicamento?" Dr. Benke?

TB: Mejora con el tiempo y para algunas personas, la experiencia ha sido que tuvieron que volver a su plan original para manejar el estreñimiento. Nuevamente, es único para cada persona cómo va y el objetivo es encontrar esa dosis máxima tolerada y esperar, porque mejora. Una vez que llegas a... Y esto sucede, es que hay mucha diarrea y vuelves a casa con varios cambios de ropa de la escuela, pero eso no será para siempre.

CL: Jane de Wisconsin pregunta: "¿Qué recomienda para el tratamiento de la diarrea asociada con el trofinetide?" Dr. Ryther?

RR: Aquí viene, el Plan Personalizado de Heces. Hay varios aspectos a considerar en esta discusión y el primero y más importante es, justamente eso, una discusión con tu neurólogo o tu médico de atención primaria. Y la primera parte de la discusión tiene que ser, bueno, ¿cómo están tus heces en este momento? ¿Qué medicamentos o suplementos dietéticos estás tomando y cuáles de ellos deberíamos suspender? Sabes, al inicio del ensayo clínico, parecía una herejía hablar tanto sobre la diarrea cuando la mayor parte de nuestra carrera hemos hablado sobre el estreñimiento en estas familias. Nunca hubiera pensado que simplemente deberíamos suspender de golpe tres medicamentos diferentes para tratar el estreñimiento. Pero eso es exactamente lo que recomendaría ahora al comenzar con el trofinetide. También suele ser útil agregar algo de fibra a tu dieta al comenzar con el trofinetide, ya que esto puede

aumentar la consistencia de las heces y reducir la diarrea. Y como mencioné hace poco, tomar agua y comida al mismo tiempo que tomas la medicación puede ser de mucha ayuda. Con la mayoría de nosotros ahora comenzando de manera más lenta e introduciendo gradualmente las heces, también debes considerar que es posible que el estreñimiento empeore al principio. Y, idealmente, lo que queremos que hagas durante ese período de tiempo es usar medicamentos según sea necesario, como supositorios y enemas, porque tampoco queremos que te obstruyas demasiado. Eso también es un problema mayor. Y, por supuesto, tener Imodium a mano para el manejo agudo de la diarrea a corto plazo será importante y necesario. Tus heces van a cambiar, y eso es algo que debes reconocer. No significa que esto sea una sentencia de diarrea, ninguno de nosotros quiere eso. Pero nuevamente, estás viendo un cambio en la consistencia a medida que aumentamos la medicación, y esperamos que no vaya más allá de una consistencia similar a la de la mantequilla de maní suave. Y luego, por último, pero creo que es realmente muy importante, es pensar realmente en el impacto emocional que tiene la diarrea en tu hijo. Sabes, creo que tuvo mucho menos impacto en nuestros niños de cinco años que ya están más acostumbrados a estas cosas que en un adolescente, por ejemplo, que era continente y nunca había tenido accidentes en la escuela, y ahora está teniendo accidentes en la escuela por primera vez. Y creo que eso también tuvo un impacto emocional bastante grande. Y una vez que alcanzas ese estado estable, y nuevamente, con el tiempo, ciertamente puede mejorar, pero una vez que estás en ese estado estable y en lo que yo llamo un lugar feliz, aún puedes tener otras cosas que perturben la situación por unos días. Por ejemplo, es posible que te receten antibióticos que también pueden causar diarrea, o tal vez estés de viaje y estés consumiendo alimentos nuevos o cosas por el estilo. A veces hay ciertas elecciones de alimentos que son individualizadas para cada persona y a las que pueden ser sensibles. A menudo, tienden a ser las mismas cosas que habrían empeorado su estreñimiento. Por ejemplo, la leche de vaca es algo con lo que muchas personas también tienen dificultades. Por eso es una discusión muy personalizada y es importante entrar en ella con los ojos abiertos y listos para actuar y actuar rápidamente, en lugar de intentar resolver las cosas por tu cuenta. Pero realmente mantener una buena comunicación con tu médico es importante, porque a menudo encontramos que cuanto más tiempo dejes que la diarrea continúe sin actuar y avanzar, peor o más difícil será corregirla. Entonces... Tim, ¿qué querías agregar a ese plan alimentario?

TB: No, nada más.

CL: Eso fue perfecto. Pasemos a hablar sobre síntomas específicos del síndrome de Rett. ¿Hay algo más sobre diarrea que te gustaría mencionar? De acuerdo. Creo que eso fue muy útil, gracias. Entonces, hablemos sobre algunos detalles relacionados con los síntomas del síndrome de Rett. Kelsey de Estados Unidos preguntó si había un aumento en la actividad de convulsiones. ¿Dr. Benke?

TB: En general, en todo el estudio no vimos eso. Hubo algunos pacientes en los que parecía coincidir, pero no se demostró en todo el estudio, y esto es lo que dificulta las cosas, porque la epilepsia puede comenzar o empeorar en cualquier momento tanto en personas con epilepsia como en aquellas con síndrome de Rett. En fin, no creímos que la epilepsia mejorara o empeorara en el análisis hasta ahora.

CL: ¿Algo más que añadir, Dr. Ryther?

RR: No, estoy completamente de acuerdo con eso. Y, sabes, puedo decirte que especialmente al principio del estudio, hubo algunos pacientes que desarrollaron epilepsia y que luego se retiraron del estudio debido a preocupaciones por su seguridad y para estar seguros de lo que estábamos tratando.

Desafortunadamente, continuaron teniendo convulsiones, por lo que nuevamente no creemos que esto ayude o perjudique a las convulsiones.

CL: Gracias. Una pregunta desde Sudáfrica: "¿El DAYBUE ayuda con el estado de ánimo general, la ansiedad o la frustración?" Dr. Ryther?

RR: Entonces, como parte del RSBQ, algunos de esos elementos específicos se abordan, aunque es difícil decir si en esos pacientes eso fue lo que impulsó la mejora en el RSBQ o no. Hubo un pequeño aumento en los síntomas de ansiedad que se observó en ocasiones, y personalmente vi en algunos de nuestros pacientes que tenían mejoras en otras áreas, un período de ansiedad que también se resolvió por sí solo sin ninguna intervención. Y, ya sabes, no sé realmente lo que estaban pensando o cómo lo estaban experimentando, pero puedo imaginar, por ejemplo, para dar un ejemplo de un paciente de mi experiencia personal, estaban mejorando la función de las manos, y si no has podido alcanzar algo en 5 o 10 años de tu vida y de repente, no solo estás alcanzando, sino manipulando objetos y agarrándolos, eso podría generar un poco de ansiedad. Y nuevamente, lo que vimos en las personas que tuvieron esos períodos de tiempo es que parecía resolverse sin ninguna intervención. Entonces, nuevamente, no puedo prometer lo que sintieron, pero ciertamente eso parecía ser al menos algo que hubiera provocado ansiedad en mí si fuera por primera vez.

CL: ¿Algo que añadir, Dr. Benke?

TB: No. Experiencias similares.

CL: De acuerdo. El Dr. Ryther mencionó las manos, así que voy a preguntar, ¿notaron una reducción en el lavado de manos o en el inquietarse con las manos, o una mejora en la función de las manos en general? Dr. Benke?

TB: Sí, eso fue una de las cosas que estábamos evaluando de manera única, y pareció mejorar, y también es una característica en el RSBQ y en las otras escalas. Y puede abarcar ambas cosas que se preguntaron, sí, he visto una mejora en las estereotipias de las manos y también un mejor uso de las manos para alcanzar cosas.

CL: Genial. ¿Algo que añadir, Dr. Ryther?

RR: Bueno, a medida que entramos en esta parte de la discusión, quiero señalar que cuando analizamos los datos, nuevamente hubo un pequeño porcentaje de lo que llamo los "Super Respondedores". Estos eran pacientes que no solo tuvieron una mejora leve, sino una mejora mucho más sustancial. Y así, por ejemplo, entre la función de las manos, tuve una joven que subió varios niveles en la escala de manos que utilizamos en el ensayo, hasta el punto en que recuperó su agarre de pinza. ¿Es eso lo que todos van a experimentar? No. Y de nuevo, ¿es eso más raro y menos probable que ocurra en la mayoría de los pacientes? Sí. Pero ten en cuenta que hay un pequeño porcentaje que tiene una mejora aún más sustancial en áreas específicas.

CL: Gracias. Hattie de Estados Unidos preguntó: "¿La medicación ayudará con la comunicación verbal?" Dr. Ryther?

RR: Debo confesar que esto es, al menos personalmente, lo más gratificante de ver cuando sucede. Y sí, vi a varios pacientes que tuvieron una mejora en algunas palabras verbales. En la mayoría de los casos, fue solo un puñado de palabras. Pero además del lenguaje verbal, también tendían a tener una mejora

en la mirada y en la rapidez de respuesta al usar cosas como los dispositivos Tobii. También notábamos una mejora en la complejidad o rapidez con la que podían armar respuestas para nosotros. Y como mencioné antes, de hecho, creo que ella podría haber estado en el panel la semana pasada, pero una de nuestras pacientes lo hizo incluso mejor y fue una de esas "Super Respondedoras". Al final del ensayo, solo tenía cinco palabras verbales, pero ahora está en los cuarenta bajos, y esas son palabras únicas que incluyen un puñado de frases cortas que se usan de manera significativa y apropiada. Nuevamente, ¿es ella rara? Sí, pero aún me da mucha esperanza encontrar a más personas con mejoras como esa.

CL: Eso es increíble. Dr. Benke, ¿tiene algo que añadir sobre la comunicación verbal?

TB: Sí, en todo el ensayo no hubo un cambio en la comunicación verbal en promedio, fue más la comunicación no verbal la que pareció verse afectada. Y lo mismo, hubo una mejora en la mirada y en la atención. Vi una mejor elección de manos, como con el sí/no, y creo que esto va de la mano con reiterar que es realmente importante que, como parte del ensayo, continúes enfocándote en ese tipo de terapias y recordando a todos sobre los excelentes recursos que se encuentran en el sitio web de IRSF sobre las guías de comunicación. Creo que sería muy útil considerar revisar eso con tu terapeuta.

CL: Gracias. Tiko de Georgia pregunta: "¿Se aliviaron los problemas respiratorios en los niños?" Dr. Benke?

TB: Fue un aspecto que se incluyó en el Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett que tiene, creo, una o dos preguntas al respecto, pero en mi experiencia, no hubo un gran cambio. Pero nuevamente, no se evaluó específicamente para determinar eso. Creo que es una de esas cosas en las que si es uno de los síntomas que te preocupa, debes considerar cómo se ve eso.

CL: ¿Algo más que añadir, Dr. Ryther?

RR: Lo único que agregaría es que a menudo vemos que las emociones contribuyen sustancialmente a retener la respiración, la hiperventilación y otros problemas similares. Desde ese punto de vista, si hubo un cambio en la emoción, eso puede ser lo que esté impulsando cualquier mejora o empeoramiento en esa área también. Y desde esa perspectiva, ciertamente fue parte del RSBQ, pero "¿Fue el pollo o el huevo?" es una respuesta un poco más difícil.

CL: Gracias. Última pregunta sobre síntomas específicos de Monica en Utah: "Mi hija puede hablar, caminar y usar sus manos con propósito, pero todavía tiene un retraso intelectual significativo. ¿Mejorará trofinetide la función intelectual?" Dr. Ryther?

RR: No creo que sepamos la respuesta a eso y, ya sabes, tienes que tener en cuenta que para participar en el ensayo, generalmente debías estar más afectada por el síndrome de Rett y las dificultades relacionadas con el MECP2 que lo que parece ser esta paciente. Dicho esto, ¿dudaría en tener una discusión con esa familia o considerar probarlo? Absolutamente no. Nuevamente, esa rapidez o mejora en el lenguaje no verbal puede llevar a otros problemas o mejoras en términos de aprendizaje y capacidad de participación. Porque si no estás participando, es un poco más difícil evaluar eso también, pero será una discusión personalizada y esperamos seguir aprendiendo al respecto con el tiempo.

CL: Dr. Benke, ¿algo más que añadir?

TB: No, estoy de acuerdo. Creo que es una discusión con cada familia para decidir cuáles son sus objetivos y luego tomar una decisión sobre su uso.

CL: De acuerdo, genial. Gracias. Vamos a pasar a algunas preguntas misceláneas. Kristy de Pensilvania pregunta: "¿Hay planes de desarrollar una fórmula más concentrada para aquellos que aún lo toman por vía oral y no pueden manejar el volumen?" Y de hecho, creo que el Dr. Benke ya respondió a esta pregunta, que Acadia ha escuchado estas preocupaciones de los padres y las está teniendo en cuenta, pero por ahora no tenemos más información al respecto, sobre futuras formulaciones.

Jerry de Indiana pregunta: "Tenemos una nieta con síndrome de Rett y esperamos que DAYBUE sea una herramienta en su arsenal. ¿Los datos del ensayo muestran mejores resultados en niñas con mayor funcionamiento?" Dr. Benke?

TB: Creo que ya mencioné eso, tenemos esos datos, pero aún no se han analizado por completo para determinar si hay una diferencia en la distribución de puntos según si eres más grave o no. Nuevamente, creo que es una discusión individual con todos, como hemos estado discutiendo, pero los datos están ahí, simplemente aún no se han analizado específicamente para eso.

CL: Y esta pregunta se suma a eso, Laura de Massachusetts pregunta: "¿Qué piensan sobre los posibles beneficios para aquellos con una presentación de Rett más atípica?" Dr. Ryther?

RR: Siempre me detendría y primero me aseguraría de nuevo de que estamos hablando de una mutación en MECP2 y de que estamos seguros de nuestro diagnóstico. Muchos con un Rett atípico se clasificarían o tendrían otras mutaciones genéticas, y eso no sería apropiado en esos grupos. Pero como dijimos antes, esta es realmente una discusión personalizada y no sé si tenemos esas respuestas aún, pero es una opción de riesgo bastante bajo para considerar probar de manera muy reflexiva en una discusión con la familia.

CL: Gracias. Bayli de Kansas pregunta: "Mi hija fue diagnosticada el mes pasado mediante pruebas genéticas a los 18 meses de edad, pero su único signo de Rett es la hipotonía. ¿Cuáles son sus pensamientos generales sobre tomar el medicamento antes de que ocurran síntomas evidentes de Rett?" Dr. Ryther?

RR: Entonces, esta es una pregunta absolutamente perfecta y ciertamente algo que yo, Tim y todos los médicos especializados en Rett también queremos saber. Y con suerte, ya sea dentro de seis meses o un año, vamos a tener un ensayo clínico que examine específicamente esta pregunta, para ver si realmente cambia el resultado natural del síndrome de Rett en sí mismo. Pero eso no ayuda a alguien que tiene esa pregunta hoy en día, y desde ese punto de vista, basado en mi experiencia personal y en la de otros, puedo decirles que definitivamente estaría teniendo una discusión activa con esa familia acerca de seguir adelante, siempre y cuando tengan la mutación MECP2 apropiada, para ver si hace alguna diferencia en la vida de sus hijos. El mayor desafío puede ser el seguro médico y si podemos obtener la aprobación fuera de un ensayo clínico. Por lo tanto, será necesario tener una discusión activa para seguir adelante.

CL: Gracias. Vince de Australia, "Nuestra niñita cumplirá tres años en octubre. ¿Cuál es la mejor edad para comenzar a tomar el medicamento para obtener los mejores resultados?" Dr. Benke?

TB: Creo que es tan pronto como puedas tolerarlo. Sabes, con todos los problemas de los que hemos hablado, hay algunos desafíos, pero no puedo ver una razón para esperar. Quieres que tu familia viva su mejor vida y si esto puede ayudarte, ¿por qué querrías esperar?

CL: ¿Algo más que agregar, Dr. Ryther?

RR: No, creo que eso fue perfecto. Cuanto antes, mejor.

CL: Bien. Una pregunta de Aya es: "¿El trofinetide interferirá con futuras terapias génicas?" Dr. Ryther?

RR: Esta es una pregunta interesante y ciertamente una que ya ha recibido mucha atención, en parte debido a un ensayo clínico en Estados Unidos que es bastante pequeño y excluye el uso de trofinetide para los primeros cinco pacientes. Uno de los desafíos es que al ser un medicamento relativamente nuevo, los ensayos clínicos suelen llevar años en prepararse, presentarse al público y comenzar a inscribir pacientes. Por lo tanto, las cosas que actualmente están aprobadas por la FDA no necesariamente lo estaban cuando se iniciaron esos ensayos. Desde ese punto de vista, en el futuro no creemos que esto sea una exclusión para ningún ensayo de terapia génica, pero en última instancia, la empresa que lleva a cabo el ensayo, junto con la FDA, es quien determina quién está incluido y excluido. Afortunadamente, también toman en cuenta los consejos de personas como el consejo médico asesor de la Fundación Internacional del Síndrome de Rett, para tratar de preparar un ensayo sólido y robusto que nos brinde respuestas, sea lo más seguro posible y pueda inscribir y concluir. Pero esta ha sido ciertamente un área de discusión desafiante y esperemos que en el futuro no sea tanto un problema.

CL: ¿Algo más que agregar, Dr. Benke?

TB: No, desde un punto de vista mecanicista o de seguridad, no hay nada que entendamos que indique que los dos se estarían interfiriendo de alguna manera. Así que, ya sabes, veremos... Como dijo el Dr. Ryther, así es como las compañías establecen sus criterios de inclusión y exclusión para los ensayos en el futuro. Pero nuevamente, la compañía ha dicho que esto es solo lo que pretenden hacer para los primeros cinco pacientes.

RR: Y permítanme agregar un par de cosas más también. En todos los ensayos, hay un período de estabilidad antes de ingresar al ensayo, ya sea que estés tomando medicamentos para convulsiones o medicamentos para el resfriado. Y, por supuesto, las expectativas sobre la estabilidad y los suplementos medicamentosos que estés tomando no son expectativas irrazonables, pero generalmente habrá un período de tiempo definido y generalmente están abiertos a cualquier medicamento aprobado por la FDA.

TB: Sí, no sería irrazonable si un ensayo dijera que debes estar en un medicamento como DAYBUE durante un período de tiempo antes de poder inscribirte, y cuánto tiempo es ese, no lo sabemos. ¿Son tres meses? ¿Seis meses? ¿Un mes?

CL: Muy bien, gracias a ambos. Entonces, una pregunta final para ambos. ¿Qué consejo o pensamientos compartirían con cualquier padre o cuidador que esté considerando DAYBUE para su ser querido con síndrome de Rett? Dr. Benke, ¿por qué no comienza usted?

TB: Como hemos hablado, creo que debes tener una discusión con tus proveedores de atención médica sobre si te gustaría probarlo, tener una discusión sobre los efectos secundarios, como la diarrea y cómo manejarla, y el sabor y cómo manejarlo, y luego llegar a un plan sobre, queremos intentarlo durante un período de tiempo y nos gustaría ver, ya sabes, tal y tal cosa. Así que creo que tener un plan de antemano antes de comenzar es realmente importante. Y creo que es una discusión, y cada persona va a tener una discusión ligeramente diferente, y realmente es diferente, nunca hemos estado en este punto

antes. Sabes, si tienes epilepsia, entonces es como, bueno, deberías tomar medicamentos anticonvulsivos. Y así, esta es una discusión diferente y es mucho más personalizada en cuanto a cómo se aborda.

CL: Gracias. Y Dr. Ryther, ¿algún consejo o pensamientos?

RR: Bueno, primero, en realidad quiero tomarme un momento adicional para decir algo más, si está bien. Estamos en el lugar en el que estamos debido no solo, por supuesto, al liderazgo de personas como Alan Percy, sino a todas las familias que durante décadas viajaron para participar en el Estudio de Historia Natural y que, para este ensayo, viajaron y participaron. Así que gracias a todos ellos. Sabemos que no todas las comunidades pueden avanzar tan rápidamente hacia un tratamiento aprobado por la FDA como lo hemos hecho nosotros, y es gracias a todos ellos, realmente por eso estamos aquí. Así que solo quería asegurarme de que nos tomamos un momento para reconocer su trabajo. Además de eso, como Tim acaba de decir, esta es una discusión personalizada, pero lo más importante es que te animo a tener la discusión. Así que no quiero que nadie diga: "Ni siquiera voy a hablar de ello". Inicia la discusión, habla con tu neurólogo, habla con tu especialista en Rett, ten una discusión sobre el riesgo y el beneficio. Nuevamente, en su mayoría consideramos que este es un medicamento de riesgo relativamente bajo, por lo que estar abierto a considerar la posibilidad de ese beneficio es realmente importante. Pero ese riesgo cambiará según quién seas y cuál sea tu situación específica. No olvides prepararte para la cuestión de la digestión. Creo que cuanto más pensemos en ello por adelantado, menos problema será en la vida real, pero asegúrate de estar preparado. Y también piensa en la parte terapéutica de la pregunta. Nuevamente, muchas de las familias que parecen haber obtenido el mayor beneficio pudieron seguir el liderazgo de sus hijos en las áreas en las que estaban mejorando, para seguir y mejorar y aumentar las terapias en esa área también. No espero que de repente agregues 19 horas adicionales a la semana, quiero decir, somos realistas, pero considera asegurarte de pensar en esto como una herramienta para ayudar con la rehabilitación y tener ambas partes de la discusión muy activas. Y por último, pero no menos importante, si antes estabas indeciso y tienes la oportunidad de acudir a una clínica de Centros de Excelencia, te animaría a seguir adelante con ese plan desde ese punto de vista. Queremos asegurarnos de aprovechar todo lo que podamos para ayudarte a ti y a tu familia.

CL: Gracias. Muchas gracias a ambos por acompañarnos y responder las preguntas de nuestra comunidad hoy. Dr. Ryther, creo que te llamaste directo y eso es algo que apreciamos de ti. Y Dr. Benke, gracias por su franqueza, experiencia y empatía.

Para obtener más información y enlaces a recursos disponibles para aprender más sobre DAYBUE y trofinetide, visita nuestro sitio web en rettsyndrome.org/trofinetideapproved. En Estados Unidos, te recomendamos visitar [DAYBUE.com](https://daybue.com). Allí encontrarás la información de prescripción y podrás conocer más sobre los servicios de apoyo disponibles a través del Programa Acadia Connect. Por favor, ponte en contacto con el equipo de Acadia Connect si tienes preguntas sobre acceso, costos, seguro médico y el proceso para obtener la prescripción de DAYBUE. También puedes enviarnos un correo electrónico a treatment@rettsyndrome.org.

En caso de que te lo hayas perdido, a principios de este mes organizamos un panel de padres cuyas hijas participaron en los ensayos clínicos y compartieron sus experiencias personales de padre a padre, incluyendo los cambios que observaron en sus hijas, los efectos secundarios que experimentaron y los

consejos que darían a otros padres que estén considerando DAYBUE para sus seres queridos. La grabación de ese seminario web está disponible ahora en nuestra página de YouTube o en la página de videos de trofinetide en rettsyndrome.org/trofinetidevideos.

Una vez más, es importante tener en cuenta que toda la información presentada durante este panel tiene fines informativos únicamente y no pretende ser un sustituto de la consulta, el diagnóstico y/o el tratamiento médico de un médico o proveedor de atención médica calificado. Como siempre, busca el consejo de tu médico u otro profesional de la salud calificado ante cualquier pregunta que puedas tener con respecto a tu condición médica específica.

Gracias de nuevo por acompañarnos. Que tengan una buena tarde.