

Un resumen en lenguaje sencillo de los resultados del estudio LAVENDER: tratamiento con trofinetide para el síndrome de Rett

Jeffrey L Neul¹, Alan K Percy², Timothy A Benke³, Elizabeth M Berry-Kravis⁴, Daniel G Glaze⁵, Victor Abler⁶, Tim Lin⁶, Kathie M Bishop⁶ & James M Youakim⁶

¹Centro Vanderbilt Kennedy, Centro Médico Universitario Vanderbilt, Nashville, Tennessee; ²Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama; ³Hospital Infantil de Colorado/Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, Colorado; ⁴Centro Médico de la Universidad Rush, Chicago, Illinois; ⁵Hospital Infantil de Texas/Escuela de Medicina de Baylor, Houston, Texas; ⁶Acadia Pharmaceuticals Inc., San Diego, California

Fecha de presentación del primer borrador: 1 de junio de 2023; aceptado para publicación: 11 de julio de 2023; publicado en línea: 8 agosto 2023

Resumen

¿De qué se trata este resumen?

Este es un resumen de un artículo sobre el estudio LAVENDER, el cual fue publicado en *Nature Medicine* en junio de 2023. El estudio involucró a niñas y mujeres jóvenes con una condición genética rara llamada síndrome de Rett que afecta la forma en que se desarrolla el cerebro. Los investigadores deseaban determinar si un medicamento llamado trofinetide podría mejorar los síntomas del síndrome de Rett.

¿Qué sucedió durante el estudio LAVENDER?

Un total de 187 niñas y mujeres jóvenes tomaron trofinetide (nombre comercial DAYBUE™) líquido, o placebo (algo que se ve igual que el líquido de trofinetide pero que no contiene medicamento), dos veces al día, ya sea bebiéndolo o a través de un tubo en el estómago llamado tubo de gastrostomía (tubo g). Los médicos del estudio evaluaron cambios en los síntomas del síndrome de Rett durante 12 semanas mediante una escala de valoración llamada Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) y por los cuidadores (normalmente uno de los padres) que rellenaron un cuestionario llamado Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ). También se pidió a los cuidadores que evaluaran las habilidades de comunicación e interacción social, lo que resultó en una puntuación social compuesta en un cuestionario llamado Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile™ Infant-Toddler (CSBS-DP-IT).

¿Cuáles fueron los resultados?

Después de 12 semanas de tratamiento, las niñas y mujeres jóvenes que recibieron trofinetide mostraron mejoras más significativas en sus síntomas en comparación con aquellas que tomaron placebo, según lo evaluado con el RSBQ y el CGI-I. Las participantes que tomaron trofinetide pudieron comunicarse mejor que las participantes que tomaron placebo, según lo evaluado con la puntuación social compuesta CSBS-DP-IT. Las diferencias entre trofinetide y placebo fueron estadísticamente significativas, lo que significa que es poco probable que el beneficio observado con trofinetide haya sido por casualidad. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo que recibió trofinetide fueron diarrea (movimientos intestinales frecuentes acuosos) y vómitos, y en casi todos los casos estos fueron leves o moderados.

¿Qué significan los resultados del estudio?

En el estudio LAVENDER, trofinetide ayudó a las niñas y mujeres jóvenes con síndrome de Rett al mejorar varios síntomas importantes. Este es el primer estudio que demuestra que un medicamento, trofinetide, mejora los síntomas del síndrome de Rett.

Cómo decir (haga doble clic en el ícono para reproducir el sonido)...

- **Trofinetide:** trofinetide
- **DAYBUE:** day-bue
- **Glycine-proline-glutamate:** gly-sina pro-lina glu-tah-mato
- **Chromosome:** cro-mo-soma

¿Dónde puedo encontrar el artículo original en el que se basa este resumen?

Puede leer el artículo original, titulado 'Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study' en: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02398-1>

¿Para quién va dirigido este resumen?

Este resumen puede ayudar a los padres y familiares de personas con síndrome de Rett a comprender los resultados del estudio LAVENDER. También puede ser útil para defensores de pacientes y profesionales de la salud; esto incluye a cualquier persona que esté buscando opciones de tratamiento para personas con síndrome de Rett.

¿Qué es el síndrome de Rett?

El síndrome de Rett es un trastorno genético raro que afecta la forma en que se desarrolla el cerebro. Los trastornos genéticos como el síndrome de Rett involucran un cambio o mutación en un gen.

Cromosomas: Son estructuras filamentosas hechas de proteínas y una sola molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), que se encuentran en el núcleo de la célula; cada célula tiene 23 pares de cromosomas (46 en total), incluyendo los cromosomas sexuales (XX en las mujeres o XY en los hombres).

Gen: Una sección de ADN que contiene las instrucciones para fabricar una proteína específica.

MECP2: El gen responsable de fabricar la proteína de unión a metil-CpG 2.

MeCP2: La proteína MeCP2 es esencial para la función normal de las células nerviosas.

Cada célula humana contiene 23 pares de **cromosomas**, que son estructuras filamentosas que contienen numerosos **genes**. Un gen es una sección más pequeña de un cromosoma dentro del núcleo de una célula. Uno de estos pares es el de los cromosomas sexuales, que puede ser dos cromosomas X (en las mujeres) o 1 cromosoma X y 1 cromosoma Y (en los hombres).

Cada gen lleva instrucciones para crear una proteína específica, pero cuando el gen cambia su estructura (por ejemplo, debido a una mutación), el cuerpo no puede fabricar la proteína o produce una versión anormal de la proteína que el cuerpo no puede utilizar adecuadamente..

El síndrome de Rett suele ser causado por una mutación en el gen **MECP2**, que se encuentra en el cromosoma X. Este cambio genético conduce a problemas en la producción de la proteína **MeCP2** normal. La proteína MeCP2 es necesaria para que las células nerviosas en el cerebro se desarrollen de manera normal.

El síndrome de Rett afecta a entre 1 de cada 10,000 y 1 de cada 15,000 mujeres, y en ocasiones, pero mucho menos frecuente, se presenta en hombres. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, generalmente tienen una copia normal del gen **MECP2** que puede ayudar a compensar la copia anormal. Los hombres solo tienen un cromosoma X (y un cromosoma Y), por lo que es más probable que tengan síntomas más graves que las mujeres.

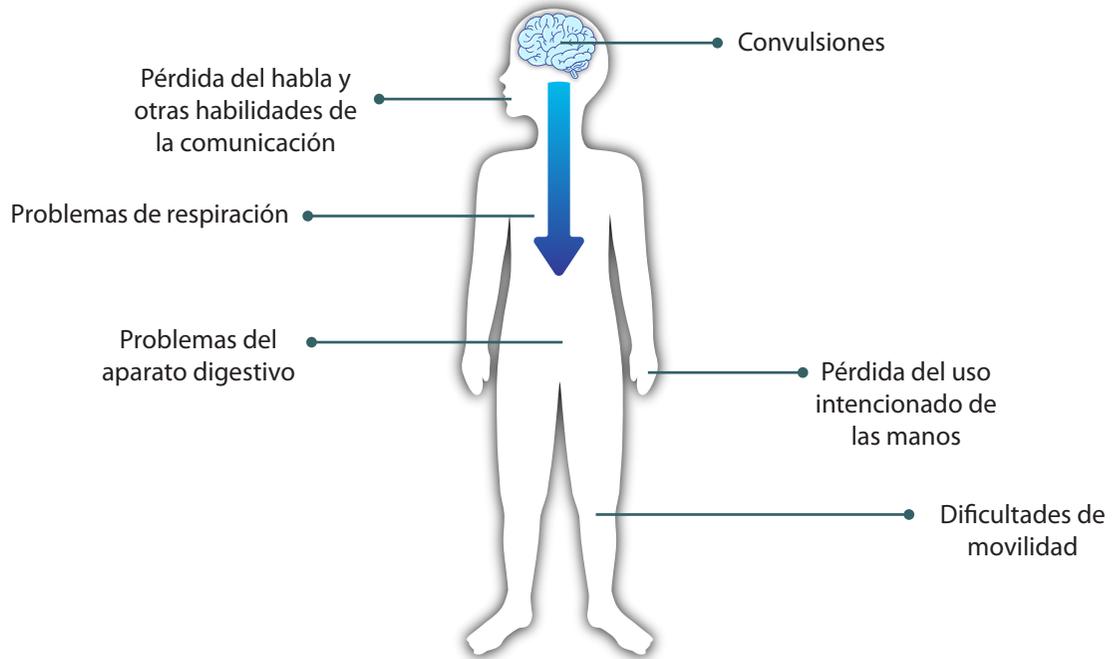
La mayoría de las personas con síndrome de Rett lucen saludables durante los primeros 6 meses de vida, pero los síntomas comienzan durante la infancia temprana (aproximadamente entre los 6–30 meses de edad). Los síntomas del síndrome de Rett comenzarán a manifestarse alrededor de los 3–5 años de edad.

Los síntomas principales del síndrome de Rett son:

- Problemas para utilizar las manos en actividades cotidianas, como agarrar objetos
- Movimientos repetitivos de las manos (también llamadas estereotipias de las manos)
- Ausencia o pérdida de la capacidad para hablar
- Dificultad o incapacidad para caminar o estar de pie



El síndrome de Rett afecta a una amplia gama de capacidades controladas por el cerebro



Con el tiempo, pueden desarrollarse otros síntomas, tales como:

- Estreñimiento (incapacidad para defecar) y dificultades para alimentarse y tragar
- Problemas de respiración
- **Convulsiones** epilépticas y episodios que parecen convulsiones
- Síntomas relacionados con la ansiedad
- Problemas de sueño y llanto o gritos durante la noche
- Rigidez muscular

Convulsiones: Una convulsión es la aparición de movimientos corporales incontrolados y cambios de comportamiento causados por una actividad eléctrica anormal en el cerebro

¿Cuál es el impacto del síndrome de Rett?

La mayoría de las personas con síndrome de Rett no pueden comunicarse a través del habla y tienen una capacidad limitada para comunicarse de manera no verbal, como hacer gestos, señalar o mantener contacto visual.

La mayoría de los cuidadores piensan que la falta de comunicación es el aspecto del síndrome de Rett que más les gustaría cambiar y que mejorar la capacidad de comunicación supondría una gran diferencia en sus vidas.

Hoy en día, la mayoría de las personas con síndrome de Rett viven hasta los 50 años o más. Esto puede impactar a sus familiares y cuidadores, que tienen que gestionar durante las rutinas diarias y las características del síndrome de Rett toda su vida.

¿Qué es trofinetide?

Péptido: Una cadena corta de moléculas llamadas aminoácidos (normalmente de 2 a 50 aminoácidos); estas cadenas de moléculas de aminoácidos se unen para formar proteínas.

Trofinetide es una versión más estable de un **péptido** (moléculas pequeñas que se unen para formar proteínas) llamado «glicina-prolina-glutamato», o GPE para abreviar. El GPE se encuentra de forma natural en el cerebro, donde ayuda a las células nerviosas a desarrollarse y crecer.

En un estudio con ratones que tenían la mutación genética que causa el síndrome de Rett, se demostró que el GPE mejoró los síntomas del síndrome de Rett y aumentó la duración de la vida de los ratones.

La primera vez que se estudió trofinetide en personas con síndrome de Rett en estudios clínicos pequeños, trofinetide mejoró los síntomas en comparación con placebo (que no contenía medicamento pero lucía igual que trofinetide y se tomaba de la misma manera), según las opiniones de los cuidadores y los médicos en el estudio.

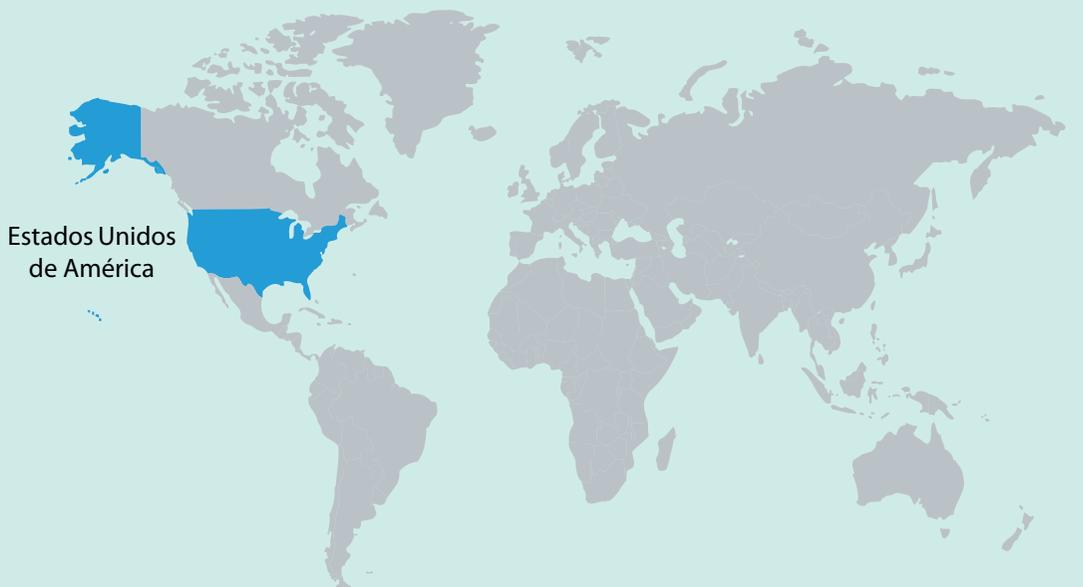
¿Cuál era el objetivo del estudio LAVENDER?

El estudio LAVENDER se llevó a cabo para averiguar la eficacia del trofinetide en un grupo más grande de niñas y mujeres con síndrome de Rett, y para confirmar lo observado en los estudios más pequeños.

Los investigadores querían comprobar si trofinetide podía mejorar los síntomas del síndrome de Rett y ver qué efectos secundarios causó en participantes.

¿Quién participó en el estudio LAVENDER?





92%

Eran blancas



3%

Eran asiáticas



1%

Eran negras



100%

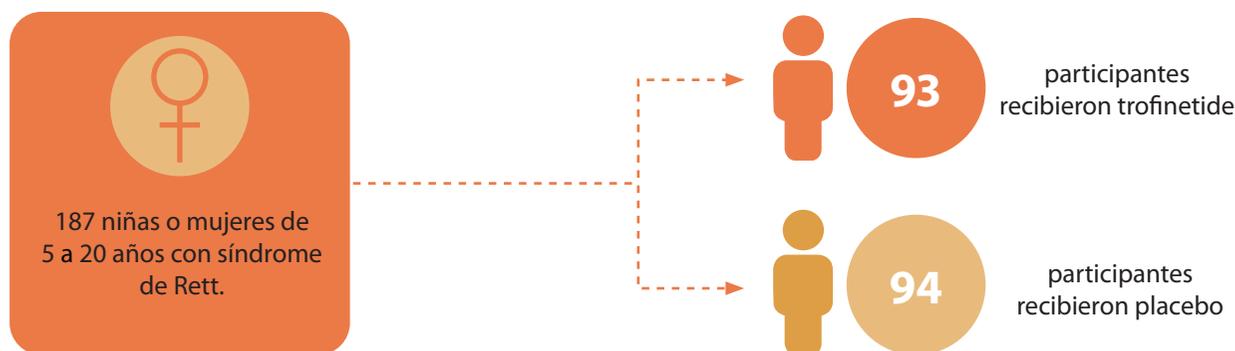
Todas tenían síntomas moderados o graves

¿Qué ocurrió en el estudio LAVENDER?

Placebo: Tratamiento idéntico a un fármaco en un estudio clínico que no tiene propiedades activas. Un placebo tiene la misma apariencia que un fármaco en un estudio clínico y se toma de la misma manera. Se utiliza un placebo para establecer el efecto del tratamiento comparando a las personas tratadas con el fármaco activo con las tratadas con placebo.

El estudio LAVENDER comenzó en octubre de 2019 y finalizó en octubre de 2021. Los investigadores del estudio LAVENDER analizaron los síntomas del síndrome de Rett durante 12 semanas en niñas y mujeres jóvenes que pertenecían a 1 de 3 grupos de edad (5-10 años, 11-15 años y 16-20 años) y que fueron distribuidas aleatoriamente (es decir, por azar) en 2 grupos de igual tamaño:

- Un grupo de 93 participantes recibió trofinetide en forma de líquido que se administraba dos veces al día por vía oral o a través de un tubo en el estómago llamado tubo de gastrostomía (tubo g)
- El otro grupo de 94 participantes recibió **placebo** que se tomó de la misma forma que trofinetide



Efecto secundario: cualquier síntoma no deseado que se produce durante el estudio, sea causado por el tratamiento o no.

Los investigadores observaron los **efectos secundarios** en los grupos de tratamiento durante el estudio.

Durante el estudio, ninguno de los médicos o cuidadores sabía qué participantes tomaban trofinetide y cuáles tomaban placebo.

¿Cómo se midió el beneficio del tratamiento?

En el estudio LAVENDER, los investigadores pidieron a los cuidadores o a los médicos que calificarán en qué medida pensaban que los síntomas del síndrome de Rett habían mejorado o empeorado utilizando los siguientes cuestionarios:

- el Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)
- el Clinical Global Impression–Improvement scale (CGI–I)
- el Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile™ Infant–Toddler (CSBS–DP–IT), del que se extrae la puntuación social compuesta CSBS–DP–IT

Se pidió a los cuidadores o a los padres que completaran el RSBQ, una escala que se utiliza en estudios clínicos sobre el síndrome de Rett y que mide los cambios en el comportamiento relacionados con los síntomas del síndrome de Rett.

- El RSBQ comprende un total de 45 declaraciones sobre la presencia y/o gravedad de los síntomas, la mayoría de las cuales se agrupan en categorías
- Algunos ejemplos de declaraciones son: “No utiliza las manos para agarrar con intención” y “Hay momentos en los que se contiene la respiración”
- El cuidador calificó cada afirmación como 0 = “no cierta”, 1 = “algo o a veces cierta”, o 2 = “muy cierta”
- Las puntuaciones de cada declaración en cada categoría se suman para obtener la puntuación total del RSBQ, que oscila entre 0 y 90
- **Una puntuación más baja indica menos síntomas o síntomas menos graves del síndrome de Rett**

Categorías RSBQ	Número de declaraciones	Puntuación máxima
 Estado general de ánimo	8	16
 Problemas de respiración	5	10
 Conductas de las manos	6	12
 Movimientos repetitivos de la cara	4	8
 Oscilación del cuerpo y rostro inexpresivo	6	12
 Conductas nocturnas	3	6
 Miedo/ansiedad	4	8
 Caminar/ponerse de pie	2	4
 Sin categoría	7	14
Total	45	90

En la escala CGI-I, los médicos del estudio valoraron en qué medida habían mejorado los signos y síntomas relacionados con el síndrome de Rett.

- La puntuación oscila entre 1 = “bastante mejorado” y 7 = “bastante empeorado”, **por lo que las puntuaciones más bajas indican una mejora mayor**

Puntuación CGI-I	Escala CGI-I
1	Extremadamente mejor
2	Mucho mejor
3	Mínimamente mejor
4	Sin cambio
5	Mínimamente peor
6	Mucho peor
7	Extremadamente peor

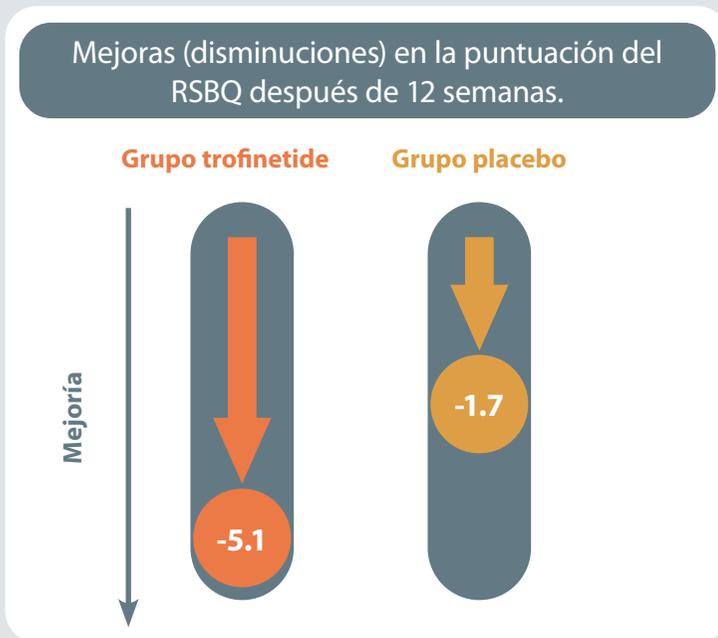
La puntuación social compuesta CSBS-DP-IT evalúa las habilidades de comunicación e interacción social en niños basándose en 13 preguntas de la CSBS-DP-IT Checklist.

- Ejemplos de preguntas incluyen: “Cuando su hijo juega con los juguetes, ¿le mira para ver si le está observando?”, “¿Su hijo le hace saber que necesita ayuda o que quiere un objeto fuera de su alcance?” y “¿Su hijo coge objetos y se los da?”
- Para cada pregunta, el cuidador calificó las habilidades como 0 = “todavía no”, 1 = “a veces” o 2 = “a menudo”
- La puntuación total oscila entre 0 y 26; **una puntuación más alta indica una mejor capacidad de comunicación**

¿Cuáles fueron los resultados principales del estudio?

Después de 12 semanas, las puntuaciones totales promedio del RSBQ mejoraron más en los participantes que recibieron trofinetide, demostrando que trofinetide es más efectivo para mejorar los síntomas que placebo.

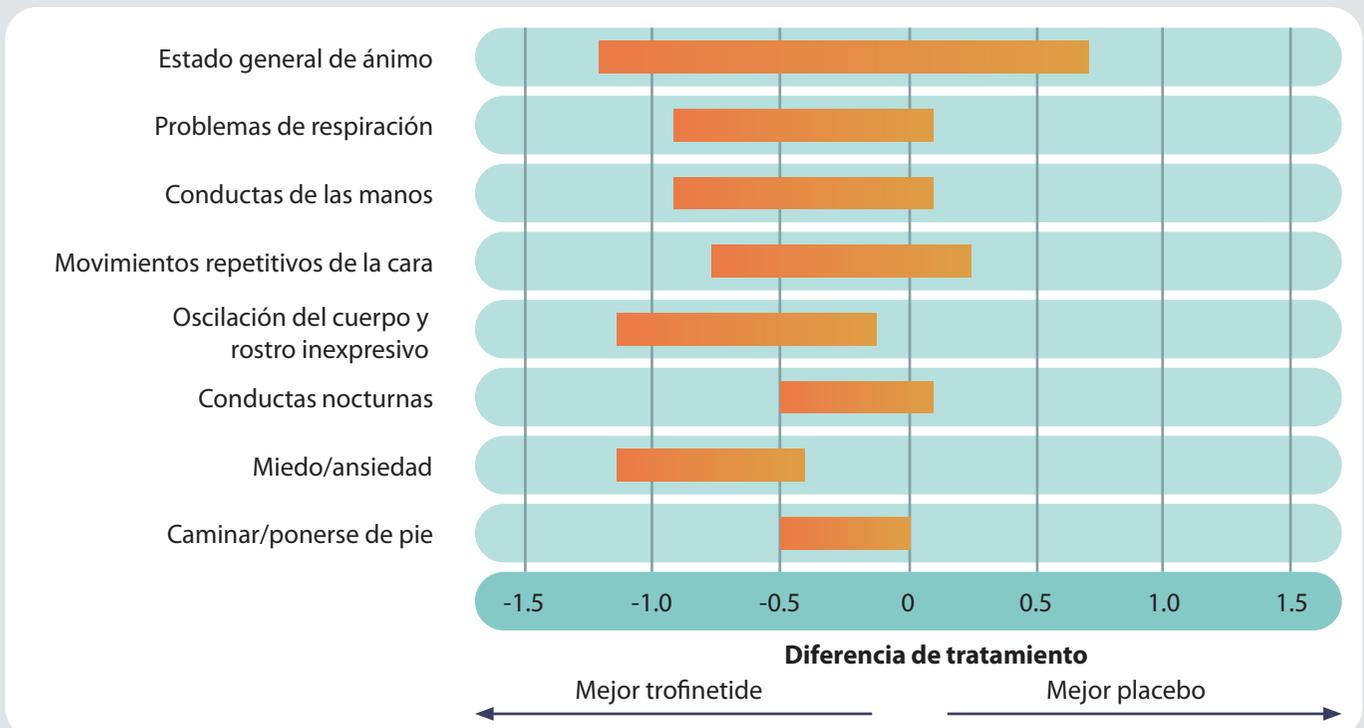
- La diferencia entre trofinetide y placebo fue **estadísticamente significativa**, lo que significa que es poco probable que el beneficio observado con trofinetide haya sido por casualidad



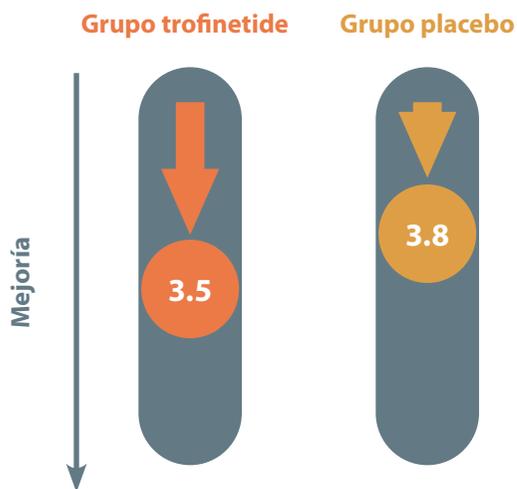
Estadísticamente significativo: Una medida matemática de la diferencia entre grupos. Cuando la diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa, significa que es poco probable que la diferencia se deba al azar.

Gráfica de bosque: Representación gráfica de una gama de valores observados en los individuos de una población. La colocación de los datos indica si se ha observado un efecto o no. Si el intervalo de valores observados en los individuos de la población cruza cero, se considera que los valores no son estadísticamente significativos.

- También se observaron mejoras de los síntomas en cada una de las 8 categorías del RSBQ en los participantes que tomaron trofinetide en comparación con placebo, como se muestra en la **gráfica de bosque**



Mejoras (disminuciones) en la puntuación de la CGI-I después de 12 semanas.



Después de 12 semanas, la puntuación promedio del CGI-I también mostró una mejora en los participantes que recibieron trofinetide en comparación con placebo.

- La diferencia fue estadísticamente significativa, lo que significa que la mejora con trofinetide en comparación con placebo es poco probable que sea por casualidad.

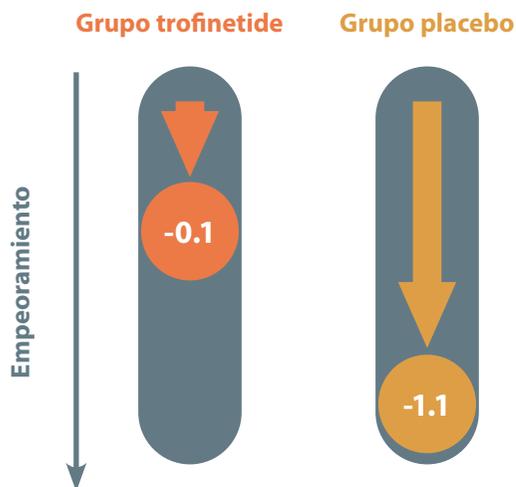
Los investigadores también evaluaron las puntuaciones del RSBQ y del CGI-I en los de edad diferentes (de 5 a 11, de 12 a 16 y de 17 a 20 años de edad).

Se observó un beneficio similar con trofinetide en comparación con placebo en las escalas RSBQ y CGI-I en todas las edades, lo que sugiere que trofinetide produce el mismo efecto tanto en niñas jóvenes como en mujeres adultas.

Después de 12 semanas, la capacidad de comunicación empeoró para los participantes en el grupo placebo (la puntuación disminuyó o empeoró por 1.1), pero se mantuvo en su mayoría igual para los participantes en el grupo de trofinetide (la puntuación disminuyó o empeoró por 0.1), según la puntuación social compuesta CSBS-DP-IT.

- La diferencia entre trofinetide y placebo fue estadísticamente significativa, lo que significa que es poco probable que el beneficio observado con trofinetide haya sido por casualidad

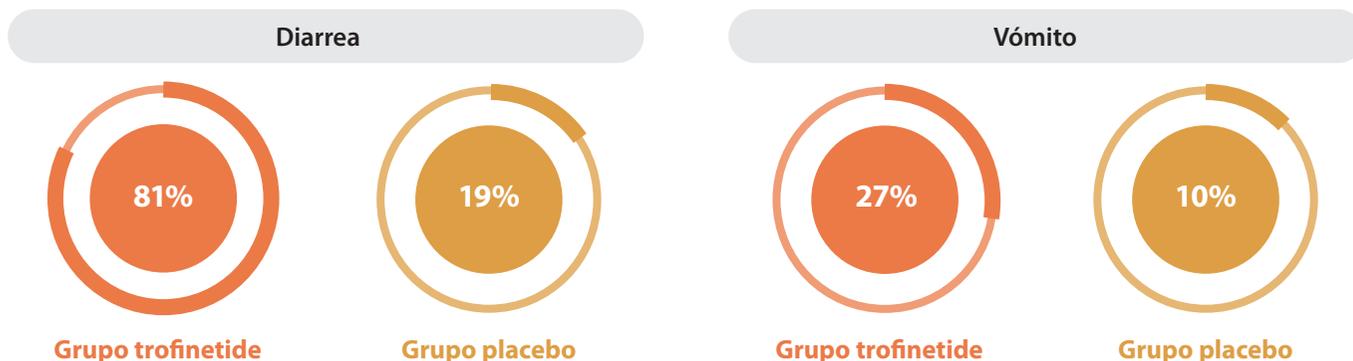
Cambios en la puntuación social compuesta CSBS-DP-IT después de 12 semanas



¿Cuáles fueron los efectos secundarios más frecuentes durante el estudio?

Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia en el grupo trofinetide fueron diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o acuosos) y vómitos.

- Casi todos los casos fueron calificados por el médico del estudio como de gravedad leve (fácil de manejar, molestias mínimas) o moderada (interfiere con las actividades cotidianas).



Nadie murió durante el estudio.

Dieciocho participantes (16 tomando trofinetide y 2 tomando placebo) interrumpieron el tratamiento durante el estudio debido a efectos secundarios; 12 de los 16 participantes que dejaron de tomar trofinetide lo hicieron debido a la diarrea.

¿Qué significan los resultados de este estudio?

- En este estudio, las personas que recibieron trofinetide experimentaron una mejora mayor en los síntomas, y hubo un beneficio en la capacidad de comunicación en comparación con aquellos que recibieron placebo
- La diarrea y los vómitos fueron los principales efectos secundarios de trofinetide, pero casi siempre fueron leves o moderados, y la mayoría de los participantes con estos efectos secundarios continuaron tomando trofinetide
- Esta es la primera vez que un tratamiento ha demostrado mejoras en los síntomas del síndrome de Rett en un estudio grande.
- Basado en la evidencia del estudio LAVENDER, la FDA de Estados Unidos aprobó el trofinetide (DAYBUE™) para el tratamiento del síndrome de Rett en personas de 2 años en adelante en marzo de 2023.

¿Hay planes para estudios en el futuro?

A los participantes del estudio LAVENDER se les ofreció la oportunidad de participar en dos estudios a largo plazo llamados LILAC y LILAC-2, que evalúan la seguridad y los beneficios de trofinetide a largo plazo:

- El estudio LILAC permitió a los participantes de LAVENDER continuar recibiendo trofinetide durante 40 semanas: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04279314>
- El estudio LILAC-2 aún está en curso y permite que los participantes del estudio LILAC continúen recibiendo trofinetide por 32 meses adicionales: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776746>

Otro estudio llamado DAFFODIL está en curso y está examinando la seguridad y el beneficio del tratamiento con trofinetide durante 24 meses en niñas con síndrome de Rett que tienen entre 2 y 4 años de edad: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988867>

¿Quién patrocinó este estudio?

Acadia Pharmaceuticals Inc. patrocinó este estudio.

¿Dónde puedo encontrar más información sobre este estudio?

El artículo original y los resultados principales fueron publicados en *Nature Medicine* y están disponibles de forma gratuita en el siguiente enlace: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02398-1>

Sitio de registro del estudio

Puede obtener más información sobre el estudio LAVENDER en el siguiente sitio web:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181723>

Recursos educativos

Puede obtener más información sobre el síndrome de Rett en los siguientes sitios web:

- Fundación Internacional del Síndrome de Rett: <https://www.rettsyndrome.org/>
- Fondo de Investigación del Síndrome de Rett: <https://reverserett.org/>
- Síndrome de Rett Europa: <https://www.rettsyndrome.eu/>

Declaración de intereses financieros y conflicto de intereses

JJL Neul ha recibido financiamiento para investigaciones de la Fundación Internacional del Síndrome de Rett, los Institutos Nacionales de Salud y el Fondo de Investigación del Síndrome de Rett; ha recibido honorarios por consultoría personal de Acadia Pharmaceuticals Inc., Analysis Group, AveXis, GW Pharmaceuticals, Hoffmann-La Roche, Myrtille, Neurogene Inc., Newron Pharmaceuticals, Signant Health y Taysha Gene Therapies, y por la preparación de actividades de educación médica continua para Medscape y PeerView Institute; forma parte del consejo asesor científico de Alcyone Lifesciences; es cofundador científico de LizarBio Therapeutics; y fue miembro de un comité de monitoreo de datos y seguridad para ensayos clínicos realizados por Ovid Therapeutics. AK Percy es coeditor de *Translational Science of Rare Diseases*, ha recibido financiamiento para investigaciones de los Institutos Nacionales de Salud, y es consultor para Acadia Pharmaceuticals Inc., AveXis, GW Pharmaceuticals y Anavex Life Sciences Corp., además de ser asesor de la Fundación Internacional del Síndrome de Rett. TA Benke informa haber recibido financiamiento para investigaciones de la Fundación GRIN2B, la Fundación Internacional para la Investigación del CDKL5, la Fundación Loulou, los Institutos Nacionales de Salud y la Fundación Simons; honorarios de consultoría de Alcyone, AveXis, GRIN Therapeutics, GW Pharmaceuticals, la Fundación Internacional del Síndrome de Rett, Marinus Pharmaceuticals, Neurogene, Ovid Therapeutics y Takeda Pharmaceutical Company Limited; estudios clínicos con Acadia Pharmaceuticals Inc., GW Pharmaceuticals, Marinus Pharmaceuticals, Ovid Therapeutics y el Fondo de Investigación del Síndrome de Rett; toda la remuneración ha sido destinada a su departamento. EM Berry-Kravis informa haber recibido financiamiento de Acadia Pharmaceuticals Inc., Alcobia Pharmaceuticals, AMO Pharma, Asuragen, AveXis, Biogen, BioMarin, Cydan Development, EryDel, Fulcrum Therapeutics, GeneTx, GW Pharmaceuticals, Ionis Pharmaceuticals, Jaguar Health, Lumos Pharma, Marinus Pharmaceuticals, Neuren Pharmaceuticals, Neurogene, Neurotrope, Novartis, Orphazyme, Ovid Therapeutics, Retrophin, Roche, Seaside Therapeutics, Taysha Gene Therapies, Tetra Bio-Pharma, Ultragenyx, Yamo Pharmaceuticals, Zynerba Pharmaceuticals y Vtesse/Sucampo/Mallinckrodt Pharmaceuticals para consultoría en diseño de estudios o ejecución de estudios clínicos o de validación de laboratorio en trastornos genéticos neurodesarrollo o neurodegenerativos, todo lo cual está dirigido a Rush University Medical Center en apoyo a programas de enfermedades raras; EM Berry-Kravis no recibe fondos personales, y Rush University Medical Center no tiene un interés financiero relevante en ninguna de las entidades comerciales mencionadas. DG Glaze ha recibido compensación personal y apoyo para la investigación de Acadia Pharmaceuticals Inc., Neuren Pharmaceuticals y Newron Pharmaceuticals. V Ablar, T Lin, KM Bishop y JM Youakim son empleados de Acadia Pharmaceuticals Inc. Los autores no tienen ninguna otra afiliación relevante ni participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero en el tema o los materiales discutidos en el manuscrito, aparte de los mencionados.

La redacción médica y la asistencia editorial en el desarrollo de este artículo fueron proporcionadas por Stuart Murray, MSc, CMPP, de Evidence Scientific Solutions, Inc., y financiadas por Acadia Pharmaceuticals Inc.

Reconocimientos

Los autores queremos agradecer a los participantes del estudio LAVENDER y a sus familiares y cuidadores. Los autores queremos agradecer al personal de los centros de estudio que cuidaron y apoyaron a los participantes del estudio.

Conducta ética de la investigación

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités locales de revisión institucional. Previo a la selección, se obtuvo el consentimiento informado del padre o tutor en representación del participante.