



# DAYBUE™ (Trofinetide): Información importante para Padres

By **Monica Coenraads**, *Chief Executive Officer, RSRT*  
**Randy Carpenter, MD**, *Chief Medical Officer, RSRT*  
**Jana von Hehn, PhD**, *Chief Scientific Officer, RSRT*

Para un desorden tan devastador como el Síndrome de Rett, el anuncio de una aprobación para su tratamiento por parte de la FDA es importante. Mientras que la nueva droga DAYBUE (trofinetide/NNZ-2566) no es una cura para el Síndrome de Rett, cualquier mejora confiable o disminución de los síntomas del desorden siempre serán bienvenidos.

Desde la aprobación de DAYBUE por parte de la FDA, hemos recibido muchas preguntas de los padres solicitando nuestra ayuda para entender los resultados del estudio Lavender™ para poder tomar una decisión bien informada para considerar probar esta medicina para su hija. Muchas preguntas provienen de familias que viven fuera de los Estados Unidos los cuales están profundamente preocupados por la posibilidad de que su hija no pueda tener acceso al DAYBUE en los próximos años, si es que en algún momento podrán hacerlo.

Las familias se esfuerzan en entender los conceptos estadísticos, así como otra información compartida por Acadia Pharmaceuticals. Dentro de nuestra capacidad como organización dedicada a la cura del Síndrome de Rett, acá presentamos datos que se encuentran dentro de la información disponible públicamente, incluyendo los resultados del [ensayo Lavender™](#) y la [información oficial sobre la prescripción de DAYBUE](#), que en nuestra opinión, es importante para discutir y considerar en conjunto con su médico y poder así hacer una evaluación de los riesgos-beneficios sobre probar o no DAYBUE.

Esperamos que las familias encuentren este resumen de gran ayuda.

---

---

## Resumen de Datos claves de los ensayos Lavender™ y LILAC-1

- / 61% de los pacientes que tomaron DAYBUE no mejoraron.
- / 13% de los pacientes evaluados fueron clasificados como “muchacha mejoría.”
- / No se proveen datos respecto a cuáles síntomas específicos se mejoraron.
- / 85% de los pacientes tratados con DAYBUE presentaron diarrea y 29% vómitos.
- / En el estudio donde todos recibieron DAYBUE, el 46% de los pacientes abandonó antes de concluirse el estudio.

## Línea de tiempo del desarrollo de la Trofinetide

Trofinetide es el nombre químico del DAYBUE. Basado sobre la eficacia en una [rata modelo](#) para las lesiones traumáticas de cerebro (TBI sus siglas en inglés), en 2008 se inició un [ensayo clínico con trofinetide](#) para el tratamiento de la TBI. En ese estudio, la trofinetide fue administrada vía intravenosa. No se demostró eficacia en el tratamiento de la TBI.

Entonces la trofinetide fue re-formulada como solución oral y probada en individuos con [conmoción cerebral](#), Síndrome de Rett y Síndrome de Frágil X. La [información oficial para la prescripción de DAYBUE](#) dice que su “mecanismo de acción” es desconocido. Esto significa que la manera en que DAYBUE produce sus efectos en el Síndrome de Rett no se conoce. A pesar de que existe una publicación que reporta la eficacia en un [ratón modelo de Frágil X](#), no hay actualmente publicaciones evaluando la eficacia de trofinetide en un animal modelo de Rett.

DAYBUE ha sido previamente probado en un número de ensayos clínicos en individuos con síndrome de Rett. Un [ensayo clínico en adultos](#) (indicado en 2012) y un [ensayo clínico en pediatría](#) (iniciado en 2016) evalúan su seguridad y tolerabilidad.

La aprobación de la FDA del DAYBUE se basa en el ensayo clínico Lavender™ el cual comenzó en 2019. En la [información sobre prescripción](#) del ensayo se refiere para nosotros a Estudio 1 (Study 1).

### / Lavender™ Trial (Study 1)

Phase	Number of Patients	Age	Length	Primary Outcomes
3	187	5 to 20	12 weeks	RSBQ, CGI-I

Como se muestra en la tabla de arriba, el ensayo Lavender™ tuvo como resultado dos evaluaciones clínicas principales: **RSBQ** y **CGI-I**. La [evaluación de un resultado clínico](#) tiene como objetivo reflejar cómo se siente, funciona o sobrevive un paciente. Ambos RSBQ y CGI-I son escalas que requieren que los cuidadores y médicos interpreten como su hijo y paciente están y por lo tanto son por naturaleza subjetivas.

## Que es RSBQ?

El *Rett Syndrome Behavioral Questionnaire* (cuestionario de conductas del Síndrome de Rett – RSBQ sus siglas en inglés) es una encuesta de 45 elementos que evalúa las características conductuales y emocionales de un paciente con Rett.

Aquí hay algunos ejemplos de los síntomas establecidos en el cuestionario.

- / Su respiración es a veces profunda y rápida (hiperventilación).
- / Episodios de gritos sin causa aparente durante el día.
- / Hay ciertos días/periodos donde ella actúa mucho peor de lo usual.
- / Tiene siestas frecuentes durante el día.
- / Expresiones faciales.
- / Ojos brillantes muy abiertos.
- / Hay momentos que se irrita sin razón aparente.
- / Se balancea cuando no puede mover las manos.

En el estudio Lavender™ el RSBQ ha sido usado para evaluar la severidad de los síntomas del Rett en distintos momentos. Los cuidadores consideran cada ítem con 0, 1 o 2 basados en el siguiente criterio:

- / 0 = el elemento no es verdad para el individuo
- / 1 = el elemento es de cierto modo o a veces verdad en el individuo
- / 2 = el elemento es frecuente o muy cierto en el individuo

Siendo que hay 45 elementos, cada uno con puntaje de 0 a 2, el más bajo posible es 0, y el puntaje más alto posible es 90. Cuanto más alto el puntaje más severos los síntomas.

## Resultados del RSBQ

En el estudio Lavender™ 94 pacientes fueron designados para recibir placebo y 93 pacientes fueron designados para recibir DAYBUE. La tabla de abajo es la [información sobre prescripción de DAYBUE](#) y reporta los resultados del cuestionario RSBQ.

**Table 3 Summary of Study 1 Efficacy Results**

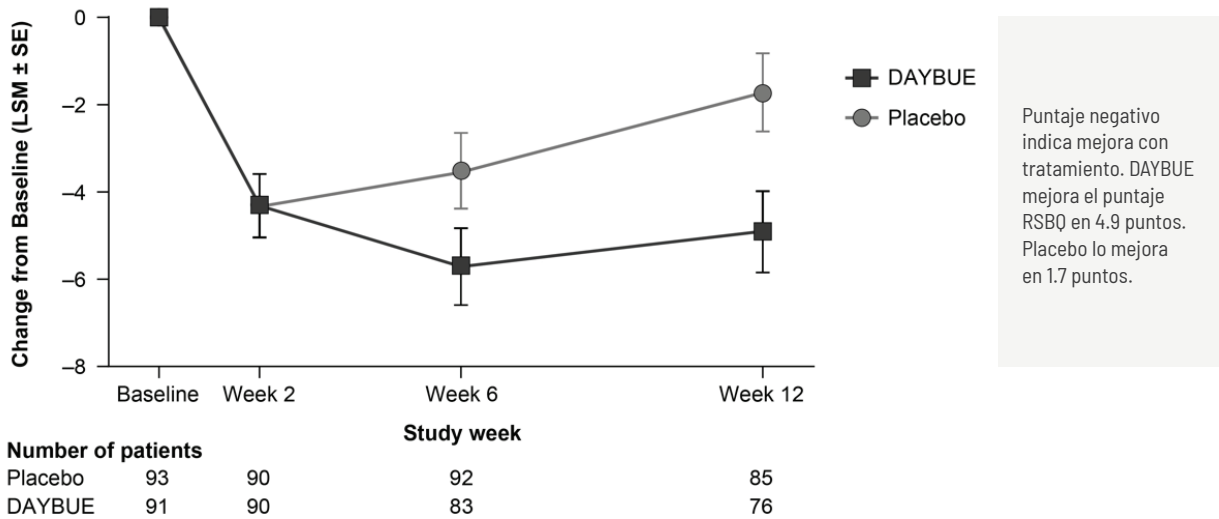
		Mean Baseline Score (SE)	Mean Week 12 Score (SE)	LS Mean Change from Baseline to Week 12 (SE)	DAYBUE-Placebo Treatment Difference, LS Mean (95% CI) <sup>a</sup>	p-value
RSBQ	DAYBUE	43.7 (1.21)	39.9 (1.38)	-4.9 (0.94)	-3.2 (-5.7, -0.6)	0.018
	Placebo	44.5 (1.26)	42.8 (1.42)	-1.7 (0.90)		

Esta tabla muestra que la base de puntaje promedio del RSBQ (al comienzo del estudio) fue de 43.7 para aquellos que tomaron el DAYBUE y 44.5 para aquellos en placebo, significando que los puntajes severos en el RSBQ fueron similares para ambos grupos antes de comenzar el tratamiento. En la semana 12 (que fue el final del estudio) el puntaje promedio del grupo de pacientes recibiendo DAYBUE mejoró 4.9 puntos, mientras que el grupo de placebo mejoró 1.7 puntos. La diferencia entre una mejoría del 4.9 y 1.7 puntos es estadísticamente importante.

Más abajo, presentamos los datos de dos maneras: una manera enfatiza el significado estadístico de la diferencia entre DAYBUE y el placebo, mientras que la segunda manera se focaliza en el tamaño de dicha diferencia.

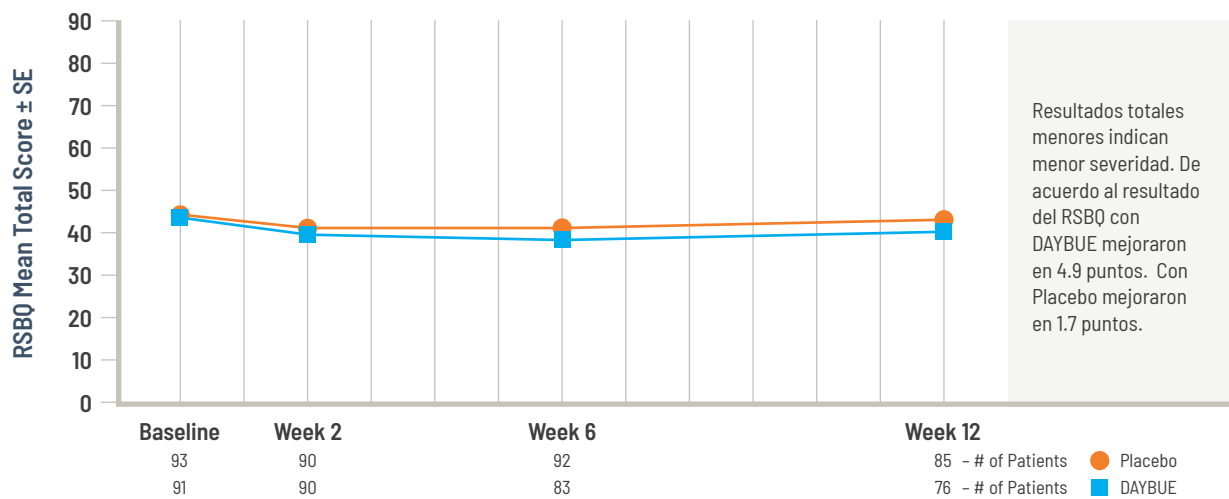
El primer gráfico se obtiene de la información de prescripción de DAYBUE y muestra un “primer plano” del cambio observado sobre 8 puntos de la escala de 90-puntos.

**Figure 1 Change From Baseline in RSBQ Total Score in Study 1**



El segundo gráfico muestra los datos de la misma semana 12, pero esta vez en lugar de cambio, los puntajes totales en cada visita se muestran en la escala completa para el RSBQ.

RSBQ Total Score in Study 1



No es posible concluir si en esta escala 3.2 puntos de diferencia es clínicamente significativa ya que no hay publicaciones que definan que constituye un cambio importante en el puntaje del RSBQ.

## ¿Qué es CGI-I?

La escala *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I sus siglas en inglés) es una escala de siete-puntos donde los médicos evalúan cuanto ha mejorado o empeorado la enfermedad de sus pacientes durante 12 semanas de tratamiento. El rango de puntaje va de 1 a 7:

- 1 - Mejora muchísimo
- 2 - Mejora mucho
- 3 - Mejora mínimamente
- 4 - No hay cambios
- 5 - Empeora mínimamente
- 6 - Empeora mucho
- 7 - Empeora muchísimo

De click [aquí](#) para ver la modificación de la escala para el Rett que fue utilizada en el estudio (sitio en inglés).

## Resultados de CGI-I

La siguiente tabla presenta los resultados de la eficacia en la CGI-I en el estudio Lavender™ extraídos de la [información de prescripción de DAYBUE](#).

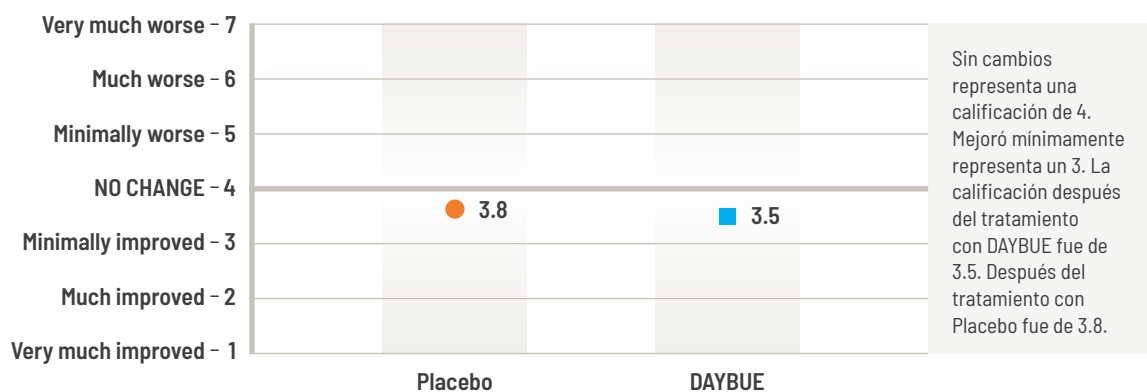
**Table 3 Summary of Study 1 Efficacy Results**

		Mean Baseline Score (SE)	Mean Week 12 Score (SE)	LS Mean Change from Baseline to Week 12 (SE)	DAYBUE-Placebo Treatment Difference, LS Mean (95% CI) <sup>a</sup>	p-value
CGI-I	DAYBUE	--	3.5 (0.08)	--	-0.3 (-0.5, -0.1)	0.003
	Placebo	--	3.8 (0.06)			

El puntaje promedio (mediana) de la CGI-I para el grupo de DAYBUE al final de las 12 semanas es 3.5, lo que está a la mitad entre "no hay cambios" y "mejora mínimamente," mientras que el puntaje promedio del grupo placebo fue 3.8. La diferencia entre los sujetos que recibieron DAYBUE y aquellos que recibieron placebo es estadísticamente importante, en favor de DAYBUE.

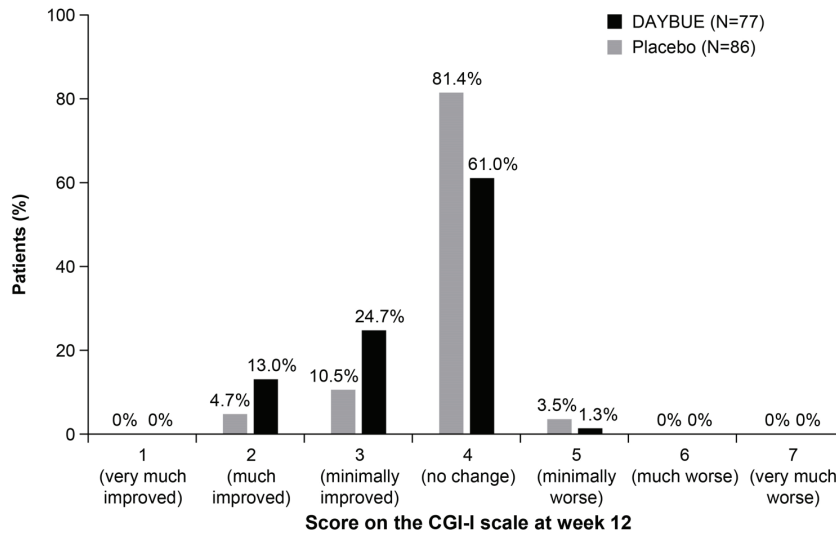
A continuación se encuentra un gráfico de los resultados, mostrando los puntajes de mejoras para cada grupo.

### Mean CGI-I Score at 12 Weeks



El siguiente gráfico de la [información de prescripción de DAYBUE](#) reporta el porcentaje de sujetos evaluados en cada categoría específica del CGI-I.

**Figure 2 Distribution of CGI-I Scores for Patients Completing Study 1**



La mayoría de los pacientes, 61%, fueron evaluados como “sin cambio” con DAYBUE. [Históricamente](#), puntajes de 1 o 2 han sido considerados como representativos de una mejoría clínica significativa. 13% de los pacientes con DAYBUE y 4.7% de los pacientes con placebo fueron evaluados con mejoría clínica significativa.

[Las siguientes pautas explican lo que significan los puntajes de la CGI-I.](#)

### CGI-I Guidelines

1 =	<b>Mejora muy significativa</b> – prácticamente todo mejoró; buen nivel de funcionamiento; síntomas mínimos; representa un cambio muy significativo.
2 =	<b>Mejora significativa</b> – mejora notable con una significativa reducción de síntomas; incremento en el nivel de funcionamiento con aún algunos síntomas presentes.
3 =	<b>Mejora mínima</b> – Ligeramente mejor con una mínima o inexistente mejoría clínica en la reducción de síntomas. Representa un cambio mínimo en un estatus clínico básico, requerimientos de cuidado o capacidad de funcionamiento.
4 =	<b>Sin cambios</b> – síntomas se mantienen esencialmente sin cambios.
5 =	<b>Empeora mínimamente</b> – Síntomas empeoran ligeramente sin ser representativo clínicamente; puede representar un pequeño cambio en un estatus clínico básico o capacidad funcional.
6 =	<b>Empeoró significativamente</b> – Síntomas clínicos incrementaron significativamente y tuvieron impacto negativo en el funcionamiento.
7 =	<b>Empeoró muy significativamente</b> – Exacerbación severa de los síntomas y pérdida de funcionamiento.

---

## Importancia Estadística vs. Importancia Clínica

El que una diferencia sea estadísticamente importante no significa que la diferencia sea clínicamente importante. Una mejoría clínicamente importante es una mejoría suficiente en la que un individuo se [siente, funciona o sobrevive mejor](#). Las pequeñas diferencias estadísticamente importantes entre los grupos pueden ser diferencias clínicamente importantes. Aunque DAYBUE logró una separación estadísticamente importante del placebo, estos datos sugieren que DAYBUE podría proporcionar una reducción clínicamente significativa de los síntomas en un subconjunto (13%) de individuos con Síndrome de Rett.

## ¿Qué síntomas mejoran realmente?

La [información de prescripción](#) menciona que DAYBUE es indicado para el tratamiento del Síndrome de Rett. Sin embargo, no provee información respecto a los síntomas específicos que fueron considerados mejoría en el estudio Lavender.™

## Efectos Secundarios

La diarrea y la pérdida de peso son significativos pero potencialmente manejables como efectos secundarios del DAYBUE.

La diarrea fue el efecto secundario más común, ocurriendo en el 85% de los pacientes tomando DAYBUE. La mayoría fueron de leves a moderados. La mitad de los pacientes tuvo diarrea persistente o recurrente aun luego de interrumpir, reducir la dosis o agregando medicación anti-diarrea.

Además de la diarrea, vómitos fueron reportados en el 29% de los pacientes tomando DAYBUE. El 19% de los pacientes recibiendo DAYBUE tuvo efectos secundarios que los llevaron a salir del estudio, la mayoría de los abandonos fue por la diarrea.

## Interrupciones

Ambos resultados del RSBQ y el CGI-I reportados más arriba están basados en pacientes que completaron el estudio. Comenzaron el estudio Lavender™ 187 pacientes y durante las 12 semanas de tratamiento 24 pacientes abandonaron antes de completar el estudio. 153 pacientes continuaron en el estudio LILAC-1 "open-label", donde todos recibieron DAYBUE por hasta 40 semanas. Como lo establece la [carta a la comunidad de Acadia](#) el 46% de los pacientes abandonaron el estudio LILAC-1 antes de concluir las 40 semanas.

## Precio

Acadia anunció en su [webcast](#) (transmisión vía internet) que el precio de lista de DAYBUE es US \$21.10 por ml. Eso resulta en US \$9,495 por botella de 450 ml. Dada la dosis incluida en la [información de prescripción](#) el costo por paciente, dependiendo del peso, estará entre los US \$385,075 y US \$924,180 por año. Acadia no ha anunciado aun si habrá descuentos o reembolsos en el precio.

## Administración de Alimentos y Drogas (FDA sus siglas en inglés)

La FDA aprueba medicamentos cuando el potencial beneficio para los pacientes sobrepasa los riesgos. La FDA no establece ni contribuye al precio de los medicamentos. La aprobación de la FDA permite la comercialización de los medicamentos únicamente en Estados Unidos. Se requieren aprobaciones regulatorias separadas para que los medicamentos sean aprobados y comercializados en otros países.

---

---

## Acceso a DAYBUE fuera de los Estados Unidos

La Farmacéutica Acadia tiene los derechos de comercialización de DAYBUE para el Síndrome de Rett y otras indicaciones dentro de Norte América. Acadia planea buscar la aprobación en Canadá, pero no ha anunciado sus planes para México.

La Farmacéutica Neuren retiene los derechos de comercialización para fuera de Norte América. En nuestro conocimiento, Neuren no ha anunciado si buscará la aprobación para comercializar la droga fuera de Norte América.

### Resumen de Datos Claves de los estudios Lavender™ y LILAC-1

- / La mayoría de los pacientes, 61%, tomando DAYBUE fueron evaluados como “sin cambios” en el CGI-I dentro del estudio Lavender.™
- / El 13% de los pacientes evaluados fueron clasificados como “Muchísima Mejoría” en el CGI-I dentro del estudio Lavender.™
- / No se proveen datos respecto a que síntomas específicos mejoran en el CGI-I dentro del estudio Lavender.™
- / El 85% de los pacientes tratados con DAYBUE tuvo diarrea y el 29% tuvo vómitos. La información de prescripción recomienda el manejo de la diarrea.
- / En la extensión para todos del estudio (open label), LILAC-1, el 46% de los pacientes discontinuó el uso de DAYBUE antes de concluir el estudio.

## Conclusión

La aprobación de la FDA para una droga para el Síndrome de Rett es bienvenida ya que eleva el perfil del Síndrome de Rett en el mundo de la industria farmacéutica y muestra un camino normativo para el Rett. Esperamos que esta visibilidad adicional incentive a otras empresas a explorar agregando el Rett a sus proyectos.

Es importante que cada familia que considere usar DAYBUE como tratamiento para su ser querido tome su propio riesgo: evalúe los beneficios con su médico. DAYBUE no es una cura. Los datos del estudio muestran que probablemente no haya cambios en la mayoría de los pacientes. Un subgrupo de pacientes puede mejorar. Cuales síntomas específicos mejoran no fueron divulgados.