

# Ensayos clínicos en HSJD

7ª Jornada de actualización en

## **Síndrome de Rett**

Del paciente al laboratorio, un camino de ida y vuelta

# Índice

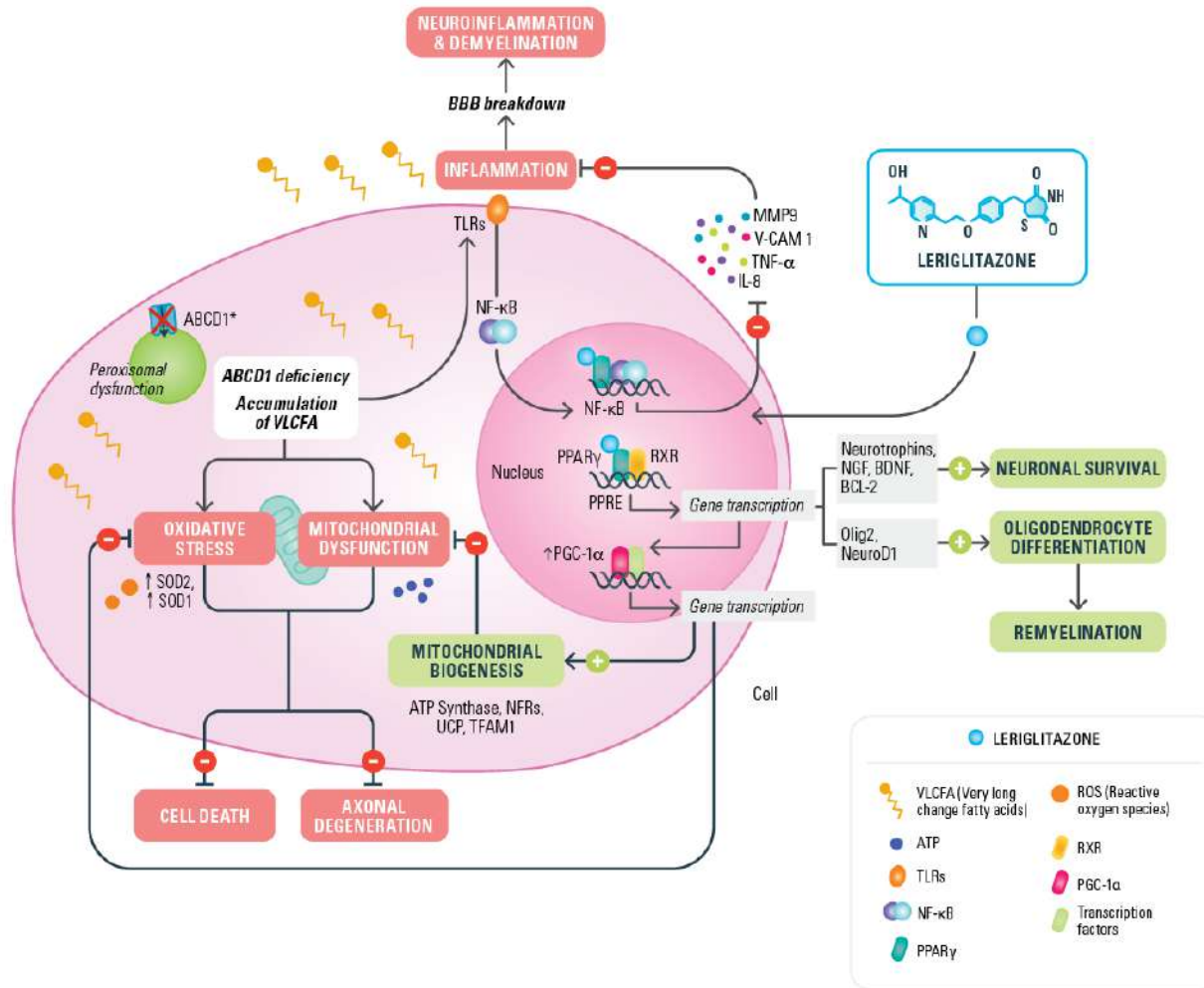
- Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo y Leriglitazona en síndrome de Rett pediátrico – Estudio TREE.  
*(Double-blind, randomized, placebo-controlled study of Leriglitazone in pediatric Rett Syndrome . **Phase IIa**)*
- Estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y clorhidrato de fenfluramina para el tratamiento de mujeres con síndrome de Rett. *(EP0247: A **Phase 3** Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study with Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fenfluramine Hydrochloride in Study Participants with Rett Syndrome)*



Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo y Leriglitazona en síndrome de Rett pediátrico – Estudio TREE



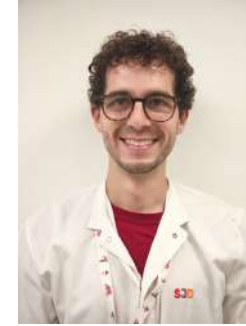
# LERIGLITAZONA



- **Mecanismo DE ACCIÓN:** Actúa como agonista de PPAR gamma (PPAR $\gamma$ ), promoviendo la activación de vías metabólicas y la expresión de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial (como PGC-1 $\alpha$ ), lo que ayuda a **restablecer el equilibrio energético celular**.
- **Acción neuroprotectora:** **Reduce la neuroinflamación y el estrés oxidativo.**
- **Penetración cerebral:** A diferencia de otros agonistas PPAR $\gamma$ , presenta una capacidad adecuada para **atravesar la barrera hematoencefálica**.

## Ensayo - Equipo investigador

- Investigador Principal: Àngels García Cazorla
- Subinvestigadores: Nazareno Lascano, Leticia Pías, Ana Roche, Mar O'Callaghan



- Enfermera – Study coordinator: Marta Sánchez



- Fisioterapeuta: Rita Pilar Romero



- Neuropsicóloga: Rosana Marí



## Objetivos del estudio

- **Primario:** Evaluar la **seguridad y la tolerabilidad** de la leriglitazona en pacientes afectas de síndrome de Rett.
- **Secundarios:**
  - Evaluar el efecto de la leriglitazona en **diferentes áreas del neurodesarrollo** en pacientes afectas de síndrome de Rett
  - Evaluar el impacto de la leriglitazona en la **sobrecarga del principal cuidador** de pacientes afectas de síndrome de Rett.
- **Objetivos exploratorios:**
  - Evaluar el efecto de la leriglitazona sobre las **crisis epilépticas**.
  - Evaluar el efecto de la leriglitazona sobre **patrón de alteraciones respiratorias**.
- **Farmacocinética:**
  - Evaluar los **parámetros farmacocinéticos** de la leriglitazona.

## Criterios de inclusión

- Niñas de  $\geq 5$  y  $\leq 12$  años en el momento de firmar el consentimiento informado.
- Diagnóstico de síndrome de Rett clásico (Clinical Criteria 2010), con mutación documentada en el gen *MECP2*.
- Grado de severidad entre 10 y 36 (RTT Natural History / Clinical Severity Scale).
- Capacidad para ingerir el tratamiento del estudio en forma de suspensión oral.
- Deambulantes o no deambulantes.



# Clinical Severity Scale (CSS) / Clinical Global Impression Severity (CGI-S) / Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)

Clinical domains	CGI-S: 1 (CSS = 0)	CGI-S: 2 (CSS < 5)	CGI-S: 3 (CSS 5-10)	CGI-S: 4 (CSS 10-20)	CGI-S: 5 (CSS 20-25)	CGI-S: 6 (CSS 25-35)	CGI-S: 7 (CSS 35-40)
Language/ communication	Normal	Appropriate. May have unusual features such as perseveration/ echolalia. Reading disability/dyslexia	Phrases-sentences. May have conversations or echolalia	Words (<5) Babbles Makes choices 25%-50%	No words Babbles Makes choices ≤25%	Vocalizations Occasionally screams Makes no choices or only rarely makes choices	No words No vocalizations Screams No choices
Ambulation	No impairment	Normal, may have slight evidence of dystonia/ ataxia/dyspraxia on careful exam	Walks, able to use stairs/run. May ride tricycle or climb	Walks independently, unable to use stairs or run	Walks with assistance	Stands with support or independently May walks with support Sits independently or with support	Cannot sit Doesn't stand or walk
Hand use	Completely normal, no impairment	Normal, may have slight fine motor issues	Bilateral Pincer grasp. May use pen to write but has some fine motor issues like tremor	Reaches for objects, raking grasp or unilateral pincer. May use utensils/cup	Reaches No Grasps	Rarely-Occasionally Reaches Out No Grasp	None
Social (eye contact)	Normal	Occasional eye gaze avoidance	Appropriate eye contact, >30 s	Eye contact <20 s	Eye contact <10 s	Eye contact, Inconsistent 5 s	No eye contact
Autonomic	None	Minimal	No or minimal breathing abnormalities (<5% of times observed) and warm, pink extremities	Breathing dysrhythmia <50% No cyanosis Cool UE and LE Pink	Breathing dysrhythmia 50% No cyanosis Cool UE and LE Pink	Breathing dysrhythmia, 50%-100%, may be with cyanosis Cold LE or UE, may be blue	Breathing dysrhythmia, constantly with cyanosis Cold UE and LE Mottled/blue
Seizures	None	None or controlled	None, with or without meds	Monthly-weekly	Weekly	Weekly-daily	Daily
Attentiveness	Entirely normal	Occasional inattention	Attentive to conversation and follows commands	50%-100% of time	50% of time	Less than 50% time	0%

Abbreviations: CSS, Clinical Severity Scale; CGI-S, Clinical Global Impression–Severity; UE, upper extremity; LE, lower extremity.



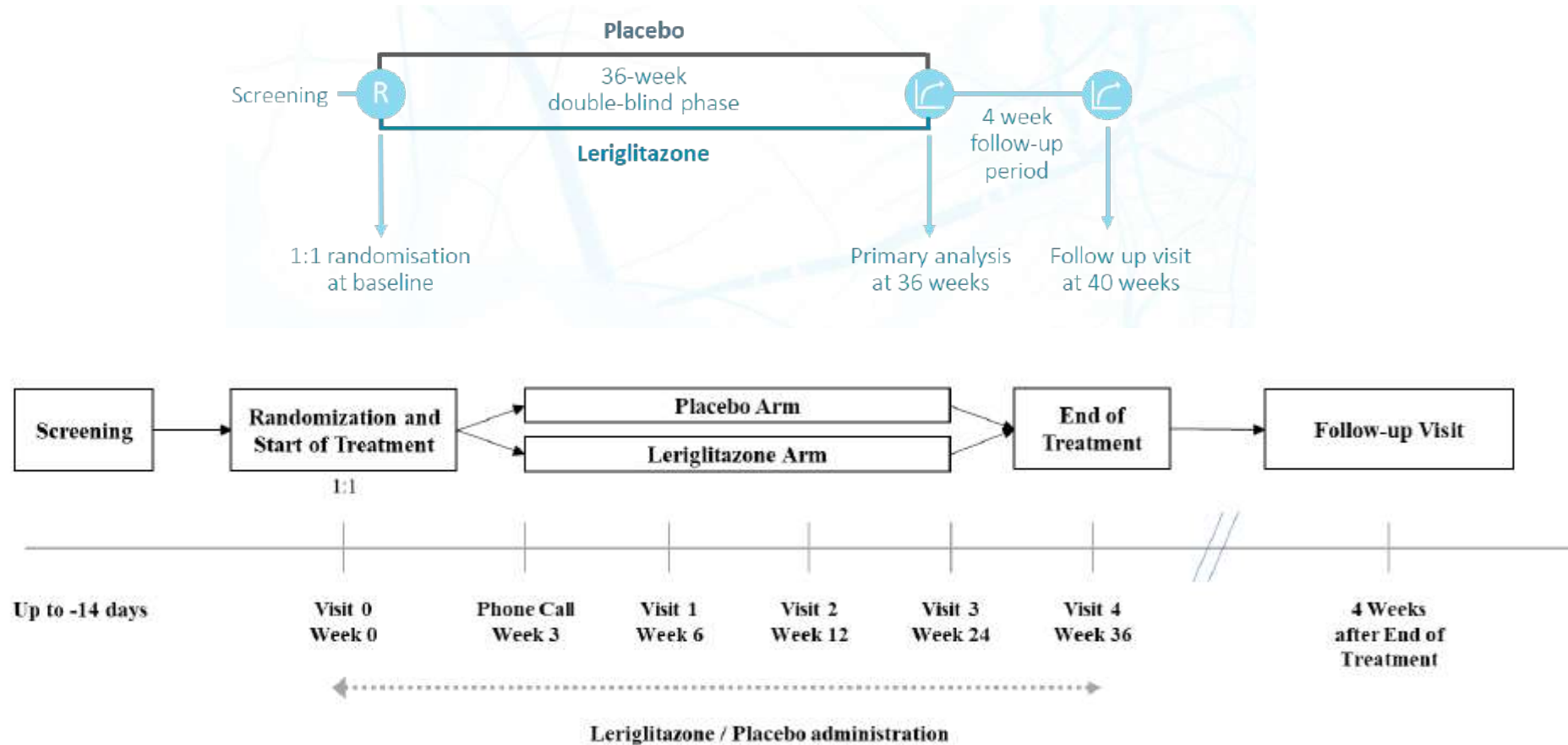
## Criterios de exclusión

- **Regresión neurológica activa.**
- Presenta cualquiera de las siguientes **alteraciones cardíacas**:
  - Intervalo QT (corregido por la fórmula de Bazett) >460 ms.
  - Antecedentes de un factor de riesgo de **torsade de pointes** (p. ej., insuficiencia cardíaca o antecedentes familiares de síndrome de QT largo).
  - **Antecedentes de prolongación del intervalo QT** clínicamente significativa.
  - **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida** u otras anomalías cardíacas clínicamente significativas en el ecocardiograma.
- **Epilepsia no controlada o estado epiléptico** en las últimas 8 semanas.
- **Antecedentes de cáncer**, previos o actuales.
- **Diabetes** tipo 1 o tipo 2 conocida.
- Uso de **pioglitazona u otras tiazolidinedionas** en los 6 meses previos a la selección.
- Hipersensibilidad/reacción alérgica conocida o intolerancia a la pioglitazona o a cualquier otra tiazolidinediona.
- Hipersensibilidad/reacción alérgica conocida al principio activo del estudio o a alguno de los excipientes.
- Requiere tratamiento con una **medicación concomitante prohibida**, incluyendo **antiepilépticos** (carbamazepina, clobazam, perampanel o zonisamida), **antipsicóticos** (risperidona) y **medicamentos que prolongan el intervalo QTc**.

## Criterios de exclusión

- **Anemia** clínicamente significativa con hemoglobina <10 g/dl.
- Pruebas de **enzimas hepáticas anormales** para aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) >2,5 × el límite superior de la normalidad.
- **Insuficiencia hepática** leve, moderada o grave (grupos A, B o C de la clasificación Child-Pugh).
- **Aclaramiento renal de creatinina (CLCr) estimado inferior a 60 ml/min**, basado en el cálculo del CLCr mediante la ecuación de Bedside Schwartz y normalizado a una superficie corporal promedio de 1,73 m<sup>2</sup>.
- **Enfermedad renal crónica (ERC)** de estadio 3 o superior (según la estadificación de la ERC de la National Kidney Foundation).
- Afecciones que podrían **modificar la absorción del fármaco del estudio**.
- **Intolerancia hereditaria a la fructosa** conocida.
- Resultado positivo en la prueba de embarazo de gonadotropina coriónica humana (hCG) sérica beta, si se trata de una niña en edad fértil o lactante.
- Otra afección médica, neurológica, psiquiátrica o social que, en opinión del investigador, pueda alterar desfavorablemente la relación riesgo-beneficio de la participación en el estudio, confundir la interpretación de los resultados de seguridad o eficacia, o interferir con la finalización satisfactoria de los requisitos del estudio.
- **Participación en algún ensayo clínico en los 3 meses previos**.

# Diseño del estudio



- Población estimada a reclutar: 24 pacientes.
- Asignación aleatoria (1:1 ) y ciega: Placebo o Leriglitzazona.
- Periodo de screening: hasta 14 días
- Período de tratamiento: 36 semanas
- Seguimiento: 4 semanas después de terminar el estudio

# Proceso y estado actual del ensayo

## RECLUTAMIENTO:

*Difusión a través de sociedades científicas nacionales e internacionales, congresos, contacto directo con otros clínicos, IMPORTANCIA de las asociaciones de pacientes.*

- Pacientes evaluadas como posibles candidatas: 56 (España, Italia y Francia).
- Pacientes Pre screening failure (revisión de HC y/o llamadas a familias; derivaciones y contacto de familias):27
- Pacientes que han hecho visita de screening: 29
- Pacientes Screening failure (QT largo, cardiopatía): 6

**Pacientes reclutadas en el ensayo: 23 !!!! (en 12 meses)**

### Principales dificultades en el reclutamiento:

- Pacientes polimedicadas con fármacos que pueden alargar QT
- Pacientes polimedicadas con fármacos que interactúan con la Leriglitazona
- Pacientes con QT largo previo

## Proceso y estado actual del ensayo

### Cronología:

- Screening primera paciente: 28 noviembre 2024.
- Screening última paciente: 30 diciembre 2025.
- Más de un **50% de las niñas ya han completado el estudio.**

Los resultados del análisis de datos se esperan para el **primer semestre de 2027.**

Estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el clorhidrato de fenfluramina para el tratamiento de mujeres con síndrome de Rett.

## FENFLURAMINA

- **Mecanismo DE ACCIÓN:** actúa a nivel de los receptores 5-HT (especialmente 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C) y sobre el receptor sigma-1, modulador de la señalización celular, particularmente del calcio y la función de los canales iónicos.
- Aprobado ya para el **tratamiento de la epilepsia en el síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut.**
- Experiencia incipiente en **Síndrome de Rett – HNJ:**
  - En 4 pacientes tratadas, reducción general de las convulsiones en el 75-90% tras 3 meses de tratamiento y un paciente se mantuvo libre de convulsiones.
  - Se observó una mejora clínicamente significativa, con respecto al valor inicial, a los 3 meses en diversas escalas clínicas específicas del síndrome de Rett.
  - No se reportaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.



## Acciones que se han realizado ....

- Proyecto de simulación del ensayo con UCB Pharma en noviembre 2025:

Participación de Unidad de Simulación, Share4Rare, Unidad de Ensayos , Servicio de Neurología – Clínica Rett del HSJD y participación muy activa de pacientes de la AESR y ACSR.

## Conclusiones

- La Clínica Rett del HSJD es centro de referencia en ensayos clínicos “de diseño propio” y de la industria farmacéutica a nivel nacional e internacional.
- Hay una estrecha colaboración con el hospital Parc Taulí, no sólo en la asistencia a pacientes, si no en la participación en ensayos clínicos en pacientes adultas.
- El apoyo incondicional de las asociaciones de pacientes ha demostrado ser un pilar fundamental para el desarrollo y la participación en ensayos clínicos.

GRACIAS



**El Hospital Sant Joan de Déu Barcelona** celebró la 7ª Jornada de Actualización en Síndrome de Rett, un encuentro científico y clínico de referencia que reunió a profesionales sanitarios, investigadores, familias y asociaciones de pacientes con el objetivo de compartir los avances más recientes en investigación, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Rett, desde una perspectiva integral que conecta la práctica clínica con el laboratorio y la investigación traslacional.

## 7ª Jornada de Actualización en Síndrome de Rett

Del paciente al laboratorio, un camino de ida y vuelta

El Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona celebró la 7ª Jornada de Actualización en Síndrome de Rett, un encuentro formativo y científico dirigido a profesionales sanitarios, investigadores y familias. La jornada tuvo como objetivo ofrecer una actualización completa y rigurosa sobre el estado actual del conocimiento del síndrome de Rett, siguiendo un recorrido lógico desde la práctica clínica hasta la investigación básica y traslacional.

### 9:30 h · Recepción

La jornada dio comienzo con la recepción de los asistentes, favoreciendo el encuentro entre profesionales, investigadores y familias, y creando un espacio de intercambio previo al inicio de las sesiones.

### 10:10 h · Inauguración y bienvenida

La inauguración oficial destacó la importancia de estas jornadas como herramienta de formación continua y actualización, así como el compromiso del Hospital Sant Joan de Déu con la investigación, la atención integral y el acompañamiento a las familias afectadas por el síndrome de Rett.

### BLOQUE I · Panorama internacional

#### 10:10 h · Resumen del Congreso Anual

Se presentó un resumen del Congreso Anual Internacional de síndrome de Rett, en el que se revisaron los principales avances científicos y clínicos a nivel mundial. Este bloque permitió contextualizar el estado actual de la investigación, destacando la relevancia de la colaboración internacional y el intercambio de conocimiento.

#### 10:40 h · Actualidad de la investigación en genética

La ponencia abordó los avances más recientes en el estudio genético del síndrome de Rett, centrándose en el papel del gen MECP2 y su impacto en la regulación de la transcripción génica. Se destacó cómo estas alteraciones genéticas desencadenan múltiples disfunciones celulares que afectan al desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central.

#### 10:50 h · Epilepsia en Rett y actualidad de tratamientos

Se analizó la epilepsia como una de las manifestaciones clínicas más relevantes del síndrome de Rett. La presentación revisó los tratamientos actuales disponibles, los retos en el control de las crisis y las nuevas estrategias terapéuticas en investigación, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las pacientes.



## BLOQUE II · Del laboratorio a la clínica

### 11:55 h · Introducción y producción científica del año 2025

En esta intervención se realizó una introducción a las líneas de investigación activas y a la producción científica desarrollada durante el año 2025, poniendo en valor el esfuerzo continuado de los equipos investigadores y su impacto en el avance del conocimiento.

### 12:00 h · Estudios en las bases moleculares del síndrome de Rett

Se profundizó en las bases moleculares del síndrome de Rett, destacando procesos como el desequilibrio en la neurotransmisión (GABA/Glutamato), la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Estos mecanismos fueron presentados como elementos clave en la fisiopatología de la enfermedad.

### 12:20 h · Ensayo clínico con leriglitazona

Esta ponencia abordó el ensayo clínico con leriglitazona, incluyendo los resultados preclínicos que justifican su uso y el desarrollo del estudio TREE. Se explicó el diseño del ensayo, sus objetivos primarios, secundarios y exploratorios, los criterios de inclusión y exclusión, y las herramientas clínicas empleadas para la evaluación.

### 12:40 h · Nuevos sistemas para el tratamiento del síndrome de Rett

Se presentaron nuevas estrategias terapéuticas y sistemas innovadores en desarrollo, basados en el conocimiento de la huella molecular de la enfermedad, la identificación de biomarcadores y la búsqueda de dianas terapéuticas.

### 13:00 h · Nuevos elementos en la patofisiología del síndrome de Rett

La jornada continuó con la actualización de nuevos elementos implicados en la patofisiología del síndrome de Rett, integrando datos procedentes de modelos celulares, animales y estudios clínicos, y reforzando el enfoque traslacional de la investigación.

### 13:15 h · Clausura

La clausura puso de manifiesto la importancia del trabajo conjunto entre clínica, investigación y familias. Se destacó que el avance en el síndrome de Rett solo es posible manteniendo una conexión real y continua entre el paciente y el laboratorio.

## Imágenes destacadas de la jornada

(se adjunta Presentación Destacada).