



March 24, 2023

DAYBUE™ (Trofinetide): Fatti chiave per i genitori

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

Per un disturbo devastante come la sindrome di Rett, l'annuncio di un trattamento approvato dalla FDA è importante. Mentre il nuovo farmaco DAYBUE™ (Trofinetide/NNZ-2566) non è una cura per la sindrome di Rett, qualunque miglioramento affidabile nei sintomi così debilitanti di questo disordine è più che benvenuto.

Dal momento in cui DAYBUE è stato approvato abbiamo ricevuto molte richieste da parte dei genitori che chiedevano il nostro aiuto per comprendere i risultati dello studio Lavender™, così da poter prendere una decisione informata sull'opportunità di provare il farmaco per i loro figli. Sono arrivate molte domande da parte di famiglie che non vivono negli Stati Uniti e che sono profondamente preoccupate del fatto che i loro figli potrebbero non avere accesso a DAYBUE per diversi anni, o addirittura mai.

Le famiglie stanno faticando a comprendere i concetti statistici e le altre informazioni condivise da Acadia Pharmaceuticals. Nel nostro ruolo di organizzazione dedicata alla cura della sindrome di Rett, ecco i fatti tratti dalle informazioni pubbliche disponibili, compresi i risultati dello studio [Lavender™](#) e dal [foglio illustrativo ufficiale](#) di DAYBUE che, a nostro avviso, sono fatti importanti da considerare e di cui discutere con il vostro medico facendo una valutazione accurata di rischi e benefici per prendere la decisione sull'opportunità o meno di provare DAYBUE.

Speriamo che le famiglie trovino utile questo riassunto.

Riassunto Chiave Degli Studi Lavender™ e LILAC-1

- / Il 61% dei pazienti trattati con DAYBUE non è migliorato
- / Il 13% dei pazienti è stato valutato come "molto migliorato"
- / Non vengono forniti dati su quali sintomi specifici migliorano
- / L'85% dei pazienti trattati con DAYBUE ha avuto diarrea e il 29% ha avuto vomito
- / Nello studio in cui tutti hanno ricevuto DAYBUE, il 46% dei pazienti si è ritirato prima di completare lo studio

Cronologia Dello Sviluppo di Trofinetide

Trofinetide è il nome chimico di DAYBUE. Sulla base dell'efficacia su [modello murrino](#) con lesioni cerebrali traumatiche (TBI), nel 2008 è partito uno [studio clinico con Trofinetide](#) per il trattamento del trauma cranico. In questo studio, Trofinetide è stato somministrato per via endovenosa. Non ha dimostrato efficacia per il trattamento del trauma cranico.

Il Trofinetide è stato quindi riformulato come soluzione orale e testato in soggetti con [commozione cerebrale](#), Sindrome di Rett e Sindrome dell'X Fragile. Le informazioni sul [foglio illustrativo](#) di DAYBUE affermano che il suo "meccanismo d'azione" è sconosciuto. Ciò significa che non è noto come DAYBUE produca un effetto nella sindrome di Rett. Sebbene esista una pubblicazione che riporta l'efficacia del Trofinetide [sul topo con X Fragile](#), attualmente non ci sono pubblicazioni che valutino l'efficacia del Trofinetide in nessun modello animale Rett.

DAYBUE è stato precedentemente testato in una serie di studi clinici in individui con sindrome di Rett. Una [sperimentazione clinica negli adulti](#) (iniziata nel 2012) e uno [studio clinico su pazienti in età pediatrica](#) (iniziato nel 2016) ne ha valutato la sicurezza e la tollerabilità.

L'approvazione FDA di DAYBUE si basa sullo studio clinico Lavender™ iniziato nel 2019. Sul [foglio illustrativo](#) lo studio è indicato come "Studio 1".

/ Lavender™ Trial (Studio 1)

Fase	Numero di pazienti	Età	Durata	Risultati principali
3	187	Dai 5 ai 20 anni	12 settimane	RSBQ, CGI-I

Come dimostrato qui sopra, lo studio Lavender™ ha avuto due valutazioni cliniche primarie: RSBQ e CGI-I. [La valutazione di un risultato clinico](#) ha lo scopo di evidenziare come un paziente si sente, quali siano le sue funzionalità e come sopravvive. Sia il RSBQ che il CGI-I sono questionari che richiedono che i caregiver e i medici interpretino le condizioni del proprio figlio e paziente e sono quindi strumenti soggettivi per natura.

Cos'è il RSBQ?

Il Rett Syndrome Behavioral Questionnaire (Questionario del Comportamento della Sindrome di Rett) è un sondaggio di 45 voci che valuta le caratteristiche comportamentali ed emotive della Rett.

Ecco alcuni esempi di dichiarazioni sui sintomi inclusi nel RSBQ:

- / Il suo respiro è a volte profondo e veloce (iperventilazione).
- / Eccessi di urla senza motivo apparente durante il giorno.
- / Ci sono alcuni giorni / periodi in cui si comporta molto peggio del solito.
- / Ha frequenti sonnellini durante il giorno.
- / Viso inespressivo.
- / Spalanca gli occhi.
- / Ci sono momenti in cui è irritabile senza una ragione apparente.
- / Si dondola quando alle mani viene impedito di muoversi.

Nello studio Lavender™ è stato utilizzato l'RSBQ per valutare la gravità dei sintomi della Rett in diversi momenti. I caregiver hanno valutato ciascun elemento con 0, 1 o 2 in base ai seguenti criteri:

- / 0 = l'elemento non è vero per l'individuo
- / 1 = l'elemento è in qualche modo o talvolta vero nell'individuo
- / 2 = l'elemento è spesso o molto vero nell'individuo

Poiché c'erano 45 voci, ognuno con punteggio da 0 a 2, il punteggio più basso possibile è 0 e il punteggio più alto possibile è 90. Più alto è il punteggio, più grave è la valutazione dei sintomi.

Risultati dei RSBQ

Nello studio Lavender™, a 94 pazienti è stato assegnato il placebo e a 93 è stato assegnato DAYBUE. La tabella di seguito è tratta dal [foglietto illustrativo](#) di DAYBUE e vi sono riportati i risultati dei RSBQ:

Table 3 Summary of Study 1 Efficacy Results

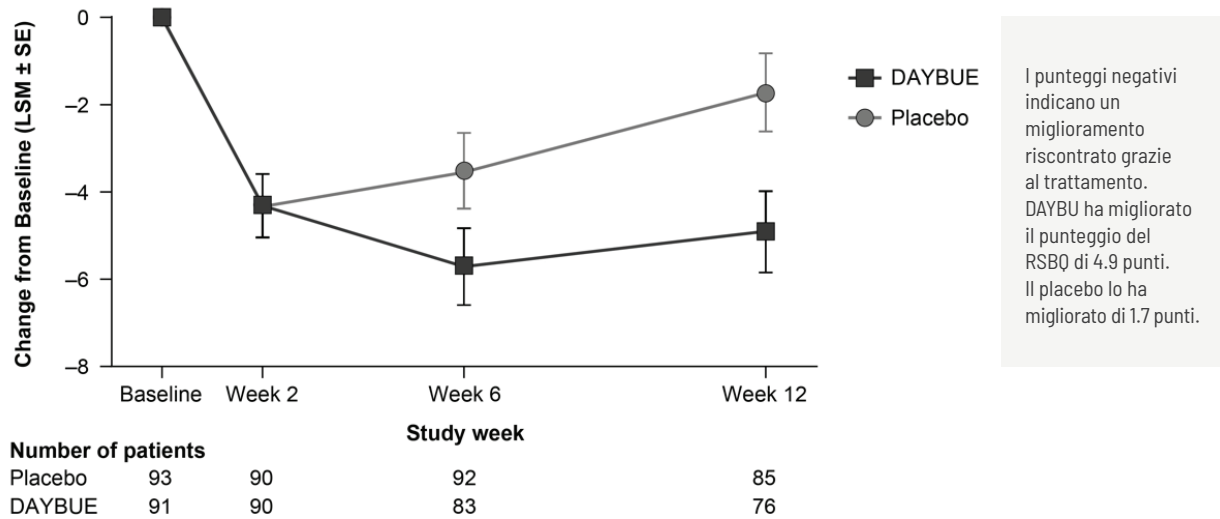
		Mean Baseline Score (SE)	Mean Week 12 Score (SE)	LS Mean Change from Baseline to Week 12 (SE)	DAYBUE-Placebo Treatment Difference, LS Mean (95% CI) ^a	p-value
RSBQ	DAYBUE	43.7 (1.21)	39.9 (1.38)	-4.9 (0.94)	-3.2 (-5.7, -0.6)	0.018
	Placebo	44.5 (1.26)	42.8 (1.42)	-1.7 (0.90)		

Questa tabella mostra che il punteggio medio di base RSBQ (all'inizio dello studio) era 43.7 per quelli che assumevano DAYBUE e 44.5 per quelli trattati con placebo, il che significa che i punteggi di gravità sull'RSBQ erano simili per entrambi i gruppi prima di iniziare il trattamento. Alla settimana 12 (che era la fine dello studio), il punteggio medio per il gruppo di pazienti trattati con DAYBUE è migliorato di 4.9 punti, mentre il gruppo placebo è migliorato di 1.7 punti. La differenza tra un miglioramento di 4.9 e 1.7 punti è statisticamente significativa.

Di seguito, presentiamo i dati in due modi: il primo enfatizza la significatività statistica della differenza tra DAYBUE e il placebo, mentre il secondo si concentra sulla dimensione della differenza.

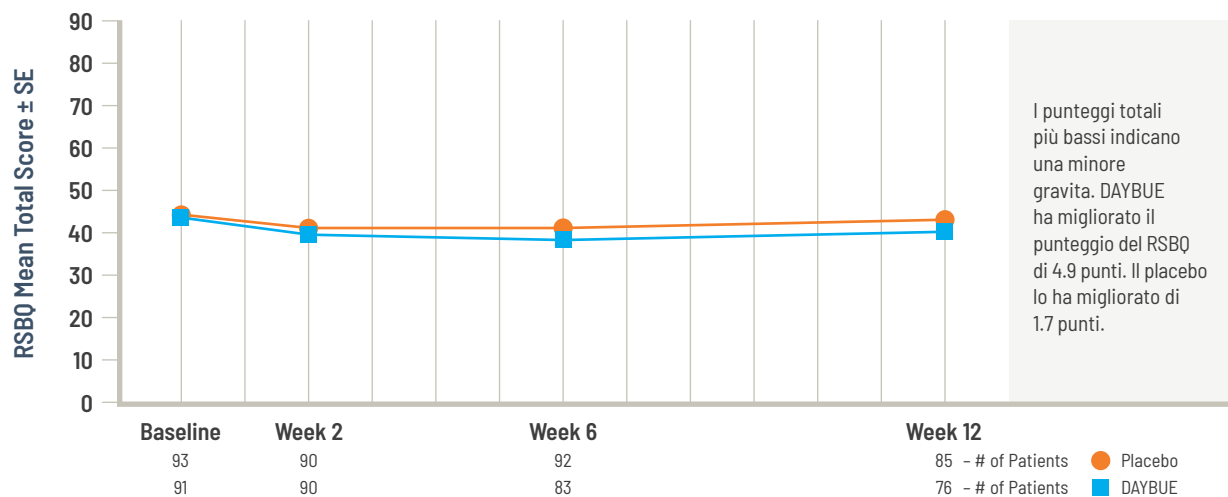
Il primo grafico è tratto dal foglietto illustrativo di DAYBUE e mostra un “primo piano” del cambiamento osservato su 8 punti di una scala di 90.

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



Il secondo grafico mostra gli stessi dati della dodicesima settimana, ma questa volta invece di cambiare, i punteggi totali ad ogni visita sono mostrati sulla scala completa per l'RSBQ.

RSBQ Total Score in Study 1



Non è possibile concludere se una differenza di 3.2 punti su questa scala sia clinicamente significativa in quanto non ci sono pubblicazioni che definiscono ciò che costituisce un cambiamento significativo nel punteggio RSBQ.

Cos'è il CGI-I?

La scala Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) è una scala a sette punti che i medici usano per valutare quanto la malattia del paziente sia migliorata o peggiorata nel corso delle 12 settimane di trattamento. I punteggi vanno da 1 a 7:

- 1 - Estremamente migliorato
- 2 - Molto migliorato
- 3 - Minimamente migliorato
- 4 - Nessun cambiamento
- 5 - Minimamente peggiorato
- 6 - Molto peggiorato
- 7 - Estremamente peggiorato

[Clicca qui](#) per vedere come l'adattamento della scala per la Rett è stata usata nello studio.

Risultati CGI-I

La tabella seguente presenta i risultati di efficacia di CGI-I nello studio Lavender™ come estratto dal [foglio illustrativo](#) di DAYBUE.

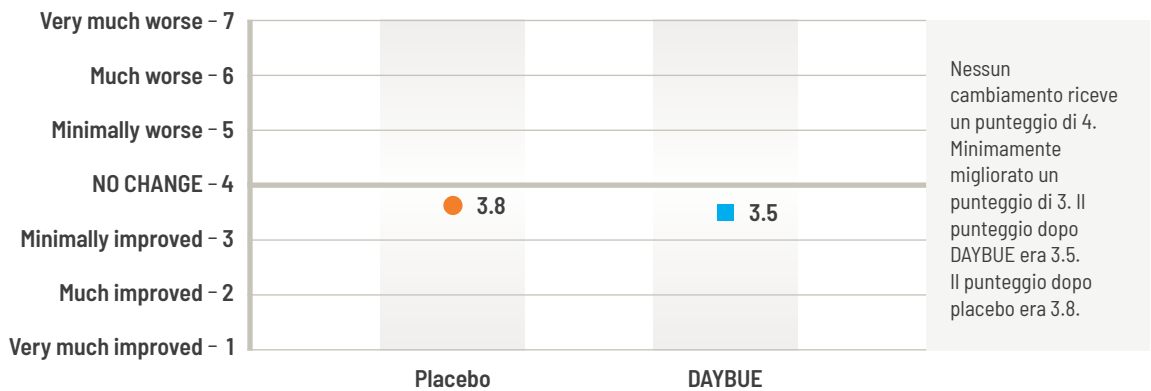
Table 3 Summary of Study 1 Efficacy Results

		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) ^a	p-value
CGI-I	DAYBUE	--	3.5 (0.08)	--	-0.3 (-0.5, -0.1)	0.003
	Placebo	--	3.8 (0.06)			

Il punteggio medio del CGI-I per il gruppo DAYBUE a 12 settimane è 3.5, che è a metà strada tra “nessun cambiamento” e “minimamente,” mentre il punteggio medio del gruppo che ha ricevuto il placebo è stato di 3.8. La differenza tra i due gruppi è statisticamente rilevante in favore di DAYBUE.

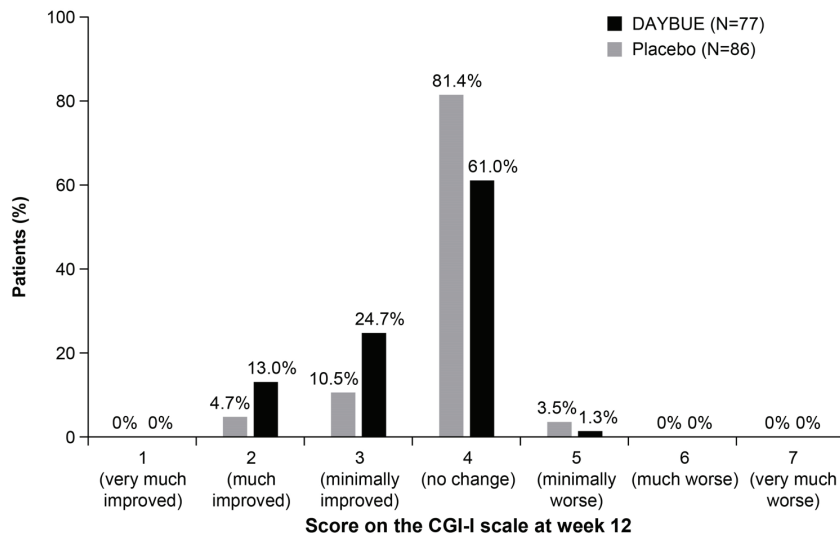
Di seguito è riportata una presentazione grafica di questi risultati, che mostra i punteggi di miglioramento per ciascun gruppo.

/ Mean CGI-I Score at 12 Weeks



Il grafico sottostante proviene dal [foglio illustrativo](#) di DAYBUE e riporta la percentuale di soggetti classificati in ciascuna specifica categoria CGI-I.

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



La maggior parte dei pazienti, il 61%, è stata valutata con “nessun cambiamento” su DAYBUE. [Storicamente](#), i punteggi di 1 o 2 sono stati considerati come un miglioramento clinicamente significativo. È stato valutato che il 13% dei pazienti trattati con DAYBUE e il 4,7% dei pazienti trattati con placebo abbiano avuto un miglioramento clinicamente significativo.

[Queste linee guida spiegano cosa significano i punteggi CGI-I.](#)

Linee Guida CGI-I

1 =	Estremamente migliorato – migliorato quasi completamente; buon livello di funzionamento; sintomi minimi; rappresenta un cambiamento molto sostanziale
2 =	Molto migliorato – notevolmente migliorato con una significativa riduzione dei sintomi; aumento del livello di funzionamento, ma alcuni sintomi rimangono
3 =	Minimamente migliorato – leggermente migliorato con poca o nessuna riduzione clinicamente significativa dei sintomi. Rappresenta un cambiamento molto piccolo nello stato clinico di base, nel livello di cura o nella capacità funzionale
4 =	Nessun cambiamento – i sintomi rimangono sostanzialmente invariati
5 =	Minimamente peggiorato – leggermente peggiorato, ma potrebbe non essere clinicamente significativo; può rappresentare un cambiamento molto piccolo nello stato clinico di base o nella capacità funzionale
6 =	Molto peggiorato – aumento clinicamente significativo dei sintomi e diminuzione del funzionamento
7 =	Estremamente peggio – grave esacerbazione dei sintomi e perdita di funzionamento

Adapted from Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res 1997;73(3):159-71.

Differenza tra Significato Statistico e Significato Clinico

Una differenza **statisticamente** significativa non significa che la differenza sia **cl clinicamente** significativa. Un miglioramento clinicamente significativo è un miglioramento sufficiente affinché un [individuo si senta, funzioni o sopravviva meglio](#). Piccole differenze statisticamente significative tra i gruppi possono essere grandi differenze clinicamente significative. Sebbene DAYBUE abbia raggiunto una separazione statisticamente significativa dal placebo, questi dati suggeriscono che DAYBUE può fornire una riduzione clinicamente significativa dei sintomi in un sottogruppo limitato (13%) di individui con sindrome di Rett.

Quali Sintomi Sono Effettivamente Migliorati?

Le informazioni presenti sul [foglietto illustrativo](#) affermano che DAYBUE è indicato per il trattamento della sindrome di Rett. Non vengono fornite informazioni in merito ai sintomi specifici che sono stati considerati migliorati nello studio Lavender.™

Effetti collaterali

La diarrea e la perdita di peso sono effetti collaterali significativi ma potenzialmente gestibili di DAYBUE. La diarrea è stato l'effetto collaterale più comune, presentatosi nell'85% dei pazienti che hanno assunto DAYBUE. La maggior parte è stata di gravità da lieve a moderata. La metà dei pazienti ha avuto diarrea persistente o recidiva anche dopo aver interrotto la dose, averla ridotta o aver aggiunto farmaci specifici anti-diarrea.

Oltre alla diarrea, il vomito è stato riportato nel 29% dei pazienti trattati con DAYBUE. Il 19% dei pazienti trattati con DAYBUE ha avuto effetti collaterali tali da averli portati al ritiro dallo studio, con la maggior parte dei ritiri dovuti alla diarrea.

Interruzioni

Entrambi i risultati RSBQ e CGI-I riportati qui sopra si basano sui pazienti che hanno completato lo studio. 187 pazienti hanno iniziato il trattamento Lavender™ e 24 pazienti si sono ritirati durante le 12 settimane di trattamento prima di completare lo studio. 153 pazienti hanno proseguito con lo studio successivo aperto, il [LILAC-1](#), in cui tutti hanno ricevuto DAYBUE per un massimo di 40 settimane. Come affermato nella [lettera della comunità di Acadia](#), il 46% dei pazienti si è ritirato dallo studio LILAC-1 prima della fine dello studio di 40 settimane.

Prezzi

Acadia ha annunciato sul proprio [webcast](#) che il prezzo di listino di DAYBUE è di 21,10 dollari americani per ml. Questo significa che una bottiglia da 450 ml costerà 9.495 dollari. Dato il dosaggio incluso sul [foglietto illustrativo](#), il costo per paziente, a seconda del peso, sarà compreso tra i 385.075 e i 924.180 dollari americani all'anno. Acadia non ha ancora annunciato se ci saranno sconti o agevolazioni sui prezzi.

Food and Drug Administration (FDA)

La FDA approva i farmaci quando il potenziale beneficio per i pazienti supera i rischi. L'FDA non stabilisce né ha voce in capitolo sui prezzi dei farmaci. L'approvazione della FDA consente ai farmaci di essere commercializzati solo negli Stati Uniti. Sono necessarie approvazioni normative separate per poter approvare e commercializzare i farmaci negli altri Paesi.

Accesso a DAYBUE Al Di Fuori Degli Stati Uniti

Acadia Pharmaceuticals detiene i diritti di commercializzazione di DAYBUE in Nord America per la sindrome di Rett e altre patologie. Da quanto Acadia ha dichiarato, la società ha in programma di chiedere l'approvazione per il Canada, ma non ha annunciato nulla riguardo al Messico.

Neuren Pharmaceuticals detiene i diritti di commercializzazione al di fuori del Nord America. Per quanto ne sappiamo, Neuren non ha annunciato se cercherà l'approvazione per commercializzare il farmaco al di fuori del Nord America.

Riassunto Per Punti Chiave Degli Studi Lavender™ e LILAC-1

- / La maggior parte dei pazienti, il 61%, che hanno assunto DAYBUE sono stati valutati come con "nessun cambiamento" sul CGI-I nello studio Lavender.™
- / Il 13% dei pazienti è stato valutato come "molto migliorato" con il CGI-I nello studio Lavender.™
- / Non vengono forniti dati su quali sintomi specifici siano migliorati nello studio Lavender.™
- / L'85% dei pazienti trattati con DAYBUE ha avuto diarrea e il 29% ha avuto vomito. Il foglietto illustrativo contiene raccomandazioni sulla gestione della diarrea.
- / Nello studio successivo, quello aperto, denominato LILAC-1, il 46% dei pazienti ha interrotto l'uso di DAYBUE prima della fine dello studio.

In Conclusione

L'approvazione da parte della FDA di un farmaco per la sindrome di Rett è benvenuta in quanto aumenta il livello di interesse del mondo farmaceutico nei confronti della Sindrome di Rett e mostra che c'è un percorso di regolamentazione per terapie e farmaci per la Sindrome di Rett. Prevediamo che questa maggiore visibilità incentiverà anche altre aziende ad esplorare l'aggiunta della Sindrome di Rett ai loro piani di sviluppo e investimento.

È importante che ogni famiglia che considera DAYBUE come un potenziale trattamento per il proprio caro faccia la propria valutazione di rischi e benefici con un medico. DAYBUE non è una cura. I dati dello studio mostrano che probabilmente non ci sarà alcun cambiamento per la maggior parte dei pazienti. Un gruppo di pazienti può migliorare. Le specifiche su quali sintomi migliorano non sono state divulgate.