



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.27.2023

Data ukończenia: 30 listopada 2023 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABC-C	lista kontrolna nieprawidłowego zachowania (<i>ang. aberrant behavior checklist, community edition</i>)
ACC	kommunikacja alternatywna i wspomagająca (<i>ang. augmentative and alternative communication</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (<i>ang. adverse events</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (<i>ang. best supportive care</i>)
CaGI-I	ocena w skali ogólnego wrażenia poprawy według opiekuna (<i>ang. Caregiver Global Impression–Improvement</i>)
CBI	inwentarz obciążeń opiekuna (<i>ang. caregiver burden inventory</i>)
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>ang. Clinical Global Impression of Improvement</i>)
CGI-S	skala ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów (<i>ang. Clinical Global Impression – Severity</i>)
CSBS-DP-IT	skala zmiany zdolności komunikacji na podstawie kwestionariusza dla opiekuna CSBS-DP-IT (<i>ang. Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant–Toddler Checklist</i>)
CSS	skala ciężkości klinicznej zespołu Retta (<i>ang. Rett Syndrome Clinical Severity Scale</i>)
EKG	elektrokardiogram
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
ICND	skala wpływu dziecięcej niepełnosprawności neurologicznej (<i>ang. Impact of Childhood Neurologic Disability Scale</i>)
ICND-QoL	ogólnej jakości życia w skali wpływu dziecięcej niepełnosprawności neurologicznej (<i>ang. Overall Quality-of-Life Rating on the Impact of Childhood Neurologic Disability Scale</i>)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (<i>ang. least squares mean</i>)
MBA	ocena zachowania motorycznego (<i>ang. Motor Behavior Assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
RTT	Zespół Retta (<i>ang. Rett syndrome</i>)
RTT-AMB	ocena umiejętności poruszania się i motoryki dużej w zespole Retta (<i>ang. Rett Syndrome Clinician Rating of Ambulation and Gross Motor Skills</i>)
RTT-COMC	wskaźnik zdolności do komunikowania wyborów (<i>ang. RTT-Clinician Rating of Ability to Communicate Choices</i>)
RTT-HF	ocena funkcji ręki w zespole Retta (<i>ang. Rett Syndrome Clinician Rating of Hand Function</i>)
RTT-VCOM	wskaźnik zdolności pacjenta do werbalnej komunikacji (<i>ang. RTT-Clinician Rating of Verbal Communication</i>)
RSBvQ	kwestionariusz zachowania w zespole Retta (<i>ang. Rett Syndrome Behaviour Questionnaire</i>)
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>ang. Treatment Emergent Adverse Event</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
QoL	jakość życia (<i>ang. Quality of Life</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana – opis	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	11
6. Rekomendacje kliniczne	12
7. Alternatywne technologie medyczne	16
8. Wskazanie dowodów naukowych	17
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
8.2. Opis badań włączonych do analizy	17
8.2.1. Definicje wybranych punktów końcowych	21
8.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	23
8.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	28
8.4. Podsumowanie i ograniczenia	30
9. Opinie ekspertów klinicznych	33
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	35
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
11. Podsumowanie	37
12. Źródła	43
13. Załączniki	45
13.1. Strategia wyszukiwania publikacji	45

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	20.10.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2403.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml we wskazaniu: zespół Retta, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- zespół Retta
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 17.10.2023 r., znak PLD.45340.2403.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Daybue, trofinetyd, roztwór doustny 200 mg/ml

we wskazaniu: zespół Retta (ICD-10 F84.2), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2403.2023.1.AB z dnia 17.10.2023 r. dołączono informacje dotyczącą ceny produktu leczniczego Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml, która to wynosi 67 300 zł za butelkę 450 ml. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki uzyskana od hurtowni farmaceutycznej w dniu 17 września 2023 r. Dla produktu leczniczego Daybue w wyżej wymienionym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

3. Problem zdrowotny

ICD-10 F84.2 Zespół Retta

Definicja

Zespół Retta jest zaburzeniem neurorozwojowym powiązaniem z dziedziczeniem chromosomu X o charakterze dominującym. Choroba cechuje się gwałtownym cofnięciem rozwojowym w niemowlęctwie, częściowym lub całkowitym zanikaniu celowych ruchów rąk, utracie zdolności mowy, nieprawidłowościami chodu i stereotypowe ruchy rąk, często powiązane z opóźnieniem wzrostu głowy, poważną niepełnosprawnością intelektualną, drgawkami i zaburzeniami oddychania. Zespół może występować wraz z chorobami współistniejącymi takimi jak choroby przewodu pokarmowego, skolioza i zaburzenia zachowania.

Źródło: Orphanet (data dostępu 08.11.2023)

Etiologia i patogenez

U 95% pacjentów z typowym (klasycznym) przebiegiem zespołu Retta, można odnaleźć patogenne warianty genu *MECP2* kodującego białko wiążące metylo-CpG 2 (MeCP2). Najczęściej w zmetylowanych nukleotydach CpG występuje mutacja substytucja C na T, choć mogą wystąpić mutacje typu missense, nonsense lub przesunięcia ramki odczytu, jak również delecje całych egzonów.

Źródło: Orphanet (data dostępu 08.11.2023)

Epidemiologia

U kobiet, częstość występowania wynosi 1:10 000 żywych urodzeń, natomiast jest rzadko raportowana u mężczyzn, gdzie często prowadzi do śmierci przed narodzeniem lub we wczesnym niemowlęctwie.

Objawy kliniczne, przebieg naturalny oraz rokowanie

Pacjent przechodzi przez kilka etapów choroby, która rozwija się przez wiele lat. Opisano przypadki pacjentów, którzy dożywają wieku średniego a niekiedy i dłużej.

Klasyczny zespół Retta dotyka przede wszystkim kobiety i charakteryzuje się z pozoru prawidłowym rozwojem podczas pierwszych 6-18 miesięcy. Po tym czasie następuje zatrzymanie rozwoju i nagłe cofnięcie umiejętności językowych i motorycznych, a następnie długotrwała faza bez wyraźnego pogarszania się stanu neurologicznego, utrzymująca się do wieku dorosłego. Celowe ruchy rąk są zastępowane przez powtarzalne i stereotypowe ruchy. Dodatkowo występują: cechy autystyczne, ataki paniki, bruksizm, epizodyczny bezdech oraz spłylenie oddechu, ataksja i apraksja chodu, drżenia, napady (60-80%) oraz nabyte małogłowie.

W nietypowym przebiegu zespołu Retta wyróżnić można przypadki o cięższym przebiegu (brak okresu prawidłowego rozwoju, wrodzona hipotonia mięśniowa, napady zgięciowe) lub lżejszym (mniejszy stopień regresji) w porównaniu z postacią klasyczną. Obserwuje się występowanie napadów padaczkowych u 90% kobiet wraz z opóźnieniem wzrostu i niedożywieniem 85–90% (związane z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego i trudnościami w karmieniu). Występują również inne nieprawidłowości takie jak boczne skrzywienie kręgosłupa u 80% pacjentów poniżej 25. r.ż. oraz osteopenia u 74% poniżej 20. r.ż. W zespole Retta zaobserwować można częste występowanie zaburzeń przewodzenia sercowego (przedłużony odstęp QTc, nieprawidłowości fali T), co może powodować zwiększone ryzyko nagłego, niewyjaśnionego zgonu.

W zespole Retta, występuje duża różnorodność, jeśli chodzi o szybkość progresji i nasilenia choroby.

Źródło: Orphanet, Medycyna praktyczna (data dostępu: 08.11.2023)

Diagnostyka

Diagnozę można postawić na podstawie występowania obligatoryjnego objawu tj. regresu rozwojowego oraz co najmniej 4 objawów z grupy głównych kryteriów. Najczęściej występującymi objawami są:

- częściowa lub całkowita utrata nabytych celowych umiejętności poruszania rękami,
- częściowa lub całkowita utrata umiejętności językowych,
- nieprawidłowości chodu,
- stereotypowe ruchy rąk.

Mutacje w *MECP2* występują u 95-97% pacjentów z typowym przebiegiem zespołu Retta, choć nie są konieczne do postawienia diagnozy.

Źródło: Orphanet (data dostępu 08.11.2023)

Leczenie

Dostępne terapie obejmują przede wszystkim leczenie objawowe. Należy monitorować pojawienie się skoliozy i spastyczności. Możliwe terapie obejmują:

- rehabilitację ogólnorozwojową, terapię mowy
- zastosowanie odpowiedniej diety
- leczenie przeciwpadaczkowe
- rysperydon lub wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny w razie pobudzenia
- podanie melatoniny z hydroksyzyną lub difenhydraminą w przypadkach zaburzeń snu
- leczenie ortopedyczne skoliozy i spastyczności
- beta-blokery lub wszczepienie rozrusznika serca w razie wystąpienia przedłużonego odstępu QTc .

Źródło: Medycyna praktyczna – Kompendium chorób neurogenetycznych. Zespół Retta (data dostępu: 08.11.2023)

3.1. Liczebność populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zespół Retta (ICD-10: F84.2) w latach 2014-2022 wynosiła 225-407 osób w skali roku. Liczebność pacjentów ogółem ulegała stopniowemu wzrostowi, odnotowany trend wynika najprawdopodobniej ze zwiększonej rozpoznawalności zespołu Retta.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zespół Retta (ICD-10: F84.2) w okresie 2014 r. – 2022 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2014-2022
u których sprawozdano kod ICD-10: F84.2 (główny lub współistniejący)	Ogółem	225	225	229	260	265	232	234	352	407	921
	<18 lat	174	171	164	179	182	228	222	249	286	720
	≥18 lat	53	59	67	84	84	101	107	108	127	267
	2-17 lat	175	169	162	175	179	227	217	244	281	704
	≥2 lata	225	223	227	256	262	322	319	347	402	905
	<2 lat	3	3	2	6	4	2	9	10	8	42

Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu zespół Retta. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej – dr n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk, możliwe będzie zastosowanie ocenianej technologii u większości pacjentów z zespołem Retta. Ekspertka kliniczna na podstawie danych literaturowych oraz epidemiologicznych wskazuje, że w Polsce jest obecnie ok. 500 pacjentów z zespołem Retta, spośród których u około 450 oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego.

Tabela 2. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Wskazanie Zespół Retta	Dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 500 osób
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 na 10-20000 urodzeń

Wskazanie Zespół Retta	Dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	<i>Okolo 450 osób</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Dostępne dane literaturowe oraz epidemiologiczne na podstawie dostępnego piśmiennictwa</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Daybue nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Daybue.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Daybue

Nazwa produktu leczniczego	Daybue (trofinetyd)		
Podmiot odpowiedzialny	Acadia Pharmaceuticals Inc.		
Postać i droga podania	Roztwór doustny, droga podania doustna lub przez rurkę gastrostomijną.		
Opakowanie	Daybue (trofinetyd) 200 mg/ml roztwór doustny jest różowym do czerwonego roztworem o smaku truskawkowym, dostarczany w nominalnej 500 ml okrągłej butelce wielodawkowej z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi zawierającej 450 ml roztworu doustnego.		
Skład jakościowy i ilościowy	Każde 5 ml roztworu zawiera 1 g trofinetydu (200 mg/ml). Roztwór doustny zawiera również czerwień FD&C nr 40, maltitol, metyloparaben sodowy, propyloparaben sodowy, wodę oczyszczoną, aromat truskawkowy i sukralozę jako składniki nieaktywne.		
Wskazania	Leczenie zespołu Retta u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.		
Dawkowanie	Podawać doustnie dwa razy dziennie, rano i wieczorem, w zależności od masy ciała pacjenta. Lek Daybue można przyjmować z posiłkiem lub bez.		
	Masa ciała pacjenta	Dawka leku	Objętość leku
	9 kg do mniej niż 12 kg	5 000 mg dwa razy na dobę	25 ml dwa razy na dobę
	12 kg do mniej niż 20 kg	6 000 mg dwa razy na dobę	30 ml dwa razy na dobę
	20 kg do mniej niż 35 kg	8 000 mg dwa razy na dobę	40 ml dwa razy na dobę
	35 kg do mniej niż 50 kg	10 000 mg dwa razy na dobę	50 ml dwa razy na dobę
	50 kg lub więcej	12 000 mg dwa razy na dobę	60 ml dwa razy na dobę
Środki ostrożności	Należy zalecić pacjentom zaprzestanie stosowania środków przeczyszczających przed rozpoczęciem stosowania leku Daybue. Jeśli wystąpi biegunka, pacjenci powinni powiadomić swojego lekarza, rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego oraz monitorować stan nawodnienia i w razie potrzeby zwiększyć ilość płynów doustnych, jeśli to konieczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub odwodnienia należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub odstawić leczenie. Należy monitorować masę ciała i przerwać, zmniejszyć dawkę lub zaprzestać leczenie w przypadku znacznej utraty masy ciała.		

Źródło: Ulotka Daybue (data aktualizacji: 21.11.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Daybue oraz substancja czynna trofinetyd nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *daybue, trofinetide*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania trofinetydu w leczeniu zespołu Retta. Lek Daybue w dniu 10.03.2023 r. został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez Agencję Żywności i Leków FDA (*ang. food and drug administration*) w leczeniu zespołu Retta dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych¹. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Daybue oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu (LAVENDER, NCT04181723) w populacji pacjentów z zespołem Retta w wieku od 5 do 20 lat oraz w jednoramiennym otwartym badaniu w populacji pacjentów w wieku 2-4 lat. Dawkę produktu Daybue ustalano w oparciu o masę ciała pacjenta, aby uzyskać podobną ekspozycję u wszystkich pacjentów².

Produkt leczniczy Daybue nie jest zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków.

¹ <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023> (data dostępu 20.11.2023 r.)

² https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217026s000lbl.pdf (data dostępu 21.11.2023 r.)

6. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania trofinetydu w leczeniu zespołu Retta, w dniach 8.11.2023 i 10.11.2023 przeprowadzono wyszukiwanie następujących źródeł:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk>);
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Associations (EFNA) (<https://www.efna.net/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://neuroedu.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (<https://ptnd.pl/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Academy of Pediatrics (<https://www.aap.org/>);
- European Academy of Paediatrics (<https://www.eapaediatrics.eu/>);
- European Paediatric Association (<https://www.epa-unepsa.eu>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: zespół Retta, wytyczne, rekomendacje, konsensus, Rett syndrome, guidelines, recommendation, consensus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty: Konsensus Ekspertów z 2013 r. odnoszący się do oceny stanu odżywienia oraz wzrostu oraz leczenia żywieniowego u osób z zespołem Retta (RTT), Konsensus Ekspertów z 2016 r. dotyczący interwencji związanych z leczeniem i monitorowaniem stanu kości u pacjentów z RTT, Konsensus Ekspertów z 2020 r. dotyczący postępowania terapeutycznego osób z RTT oraz Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r. odnoszący się do oceny, interwencji i długoterminowego postępowania w zakresie komunikacji osób z RTT.

Odnalezione wytyczne wskazują, że zespół Retta to złożone zaburzenie o ciężkim przebiegu wymagające multidyscyplinarnego podejścia.

Konsensus Ekspertów 2013 zaleca kompleksowe podejście do leczenia wolnego wzrostu w zespole Retta, uwzględniające takie czynniki, jak trudności w spożywaniu pokarmów i potrzeby żywieniowe. Wskaźnik masy ciała na poziomie około 25 centyla można uznać za rozsądny cel w praktyce klinicznej. Gastrostomia jest wskazana w przypadku bardzo wolnego tempa wzrostu, jeśli istnieje ryzyko aspiracji i jeśli czas spożywania pokarmów jest wydłużony. Poziom dowodów naukowych na poparcie zaleceń był jednak niski, a panel ekspertów przy ustalaniu ich zgodności w dużym stopniu opierał się na doświadczeniu klinicznym. W Konsensusie Ekspertów z 2016 r. wskazano, że zwiększenie aktywności fizycznej oraz rozpoczęcie suplementacji wapnia i witaminy D, gdy ich poziom jest niski, stanowią pierwsze podejście terapeutyczne do optymalizacji zdrowia kości w zespole Retta. Natomiast, jeśli osoby z RTT spełniają kryteria diagnostyczne rozpoznania osteoporozy wg Society for Clinical Densitometry (ISCD) zalecane są bisfosfoniany.

W Konsensusie Ekspertów z 2020 r. wskazano na szereg terapii możliwych do zastosowania, w zależności od występujących objawów oraz chorób współistniejących, m.in.:

- W celu zmniejszenia napięcia mięśniowego, możliwe jest stosowanie leków znoszących blokadę nerwowo-mięśniową.
- U pacjentów z refluksem, stosuje się inhibitory pompy protonowej albo antagonistów receptora H2.
- W przypadku występowania zatwardzenia, stosuje się przewlekle środki przeczyszczające (glikol polietylenowy, wodorotlenek magnezu, glicerynę lub czopki z bisakodylu).
- W przypadku występowania napadu drgawek osoby z RTT na ogół reagują na leki przeciwdrgawkowe.
- W przypadku oznak depresji lub lęków, możliwe jest stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (escitalopram), które mają mniejsze ryzyko indukcji wydłużonego odstępu QTc.
- W przypadku zaburzeń rytmu dobowego, można zastosować melatoninę w celu ułatwienia zasypiania oraz trazodon i klonidynę w celu utrzymania prawidłowego rytmu snu.

Oprócz leczenia farmakologicznego wymagane są terapie, które skupiają się zarówno na zatrzymaniu, jak i odwrócenia regresu neurorozwojowego: terapia mowy, odżywiania, zajęciowa, wspomaganie komunikacji, wzroku i inne. Najskuteczniejszą formą komunikacji jest komunikacja za pomocą wzroku, stąd pacjenci potrzebują urządzeń do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (ang. augmentative and alternative communication, AAC). Dodatkowo szyny albo ochraniacze na ręce są stosowane w celu poprawy kontroli ruchów rąk.

Zgodnie z Międzynarodowym Konsensusem Ekspertów 2020 każdą osobę z RTT należy skierować do oceny możliwości wprowadzenia AAC w momencie rozpoznania choroby – nie istnieją wstępne wymagania. Niezwykle istotnym jest, aby dana osoba posiadała więcej niż jeden system lub urządzenie AAC, aby można było z nich korzystać w różnych sytuacjach/miejscach (np. urządzenie do pomiaru wzroku w pomieszczeniu i tabela symboli na zewnątrz).

W odnalezionych wytycznych nie wskazano trofinetydu jako opcji terapeutycznej, z uwagi iż został zarejestrowany w 2023 r. – najnowsze wytyczne są z 2020 r. Należy zaznaczyć, że w wytycznych nie wymienia się leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg choroby, jedynie leczenie wspomagające.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w zespole Retta

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus Ekspertów 2020 źródło finansowania: International Rett Syndrome Foundation, Rett Syndrome Research Trust, Blue Bird Circle konflikt interesów: część autorów zgłosiło konflikt interesów</p>	<p>Postępowanie terapeutyczne w zespole Retta (ang. <i>Rett syndrome</i>, RTT)</p> <p>W przypadku podejrzenia RTT należy wykonać sekwencjonowanie genu białka 2 wiążącego metylo-CpG (ang. <i>methyl-CPG-binding protein 2</i>, MECP2) oraz zależną od ligacji multipleksową amplifikację sond (ang. <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>, MLPA).</p> <p>W przypadku leczenia lekami przeciwdrgawkowymi, zaleca się wizyty u neurologa co 6 miesięcy.</p> <p>Szyny albo ochraniacze na ręce są używane w celu poprawy kontroli ruchów rąk.</p> <p>W celu zmniejszenia napięcia mięśniowego, możliwe jest stosowanie leków znoszących blokadę nerwowo-mięśniową.</p> <p>Możliwe jest pojawienie się wydłużonego odstępu QTc. Należy unikać leków mogących wydłużyć odstępn QTc (np. fluoksetyna).</p> <p>Nie ma terapii nakierowanych na leczenie hiperwentylacji, połykania powietrza i wstrzymywania oddechu u pacjentów z RTT. Przy bezdechu sennym, należy zbadać migdałki. Zaburzenia oddychania mogą prowadzić do problemów z odżywianiem.</p> <p>Ból w podbrzuszu i dyskomfort spowodowane są najczęściej refluksem, wzdęciami, opóźnieniem w opróżnianiu żołądka, chorobami przewodów żółciowych lub zatwardzeniem. W przypadku występowania kamieni żółciowych albo dyskinezy dróg żółciowych, istnieje możliwość usunięcia pęcherzyka żółciowego.</p> <p>W przypadku występowania zatwardzenia, stosuje się przewlekłe środki przeczyszczające (glikol polietylenowy, wodorotlenek magnezu, glicerynę lub czopki z bisakodylu).</p> <p>U pacjentów z refluksem, stosuje się inhibitory pompy protonowej albo antagonistów receptora H2.</p> <p>W przypadku niewielkiego przyrostu wagi, należy rozważyć podanie jedzenia o wysokiej kaloryczności (oleje, syropy, awokado).</p> <p>Należy suplementować witaminę D w dawkach 600-1000 IU lub więcej dziennie, przy czym należy starać się osiągnąć poziomy 25(OH) witaminy D większe niż 30-40 ng/ml.</p> <p>Należy zapewnić suplementację wapniem: 1-3 lata, 700 mg/dzień; 4-8 lat, 1000 mg/dzień; 9-18 lat, 1300 mg/dzień; 19 lat i więcej, 1000 mg/dzień.</p> <p>Gdy czas spożycia posiłku jest wydłużony (powyżej 30 min) należy rozważyć założenie gastrostomii niskoprofilowej.</p> <p>W przypadku problemów z połykaniem możliwe jest używanie substancji zagęszczających płyny.</p> <p>U pacjentów występuje zwiększone ryzyko skoliozy nerwowo-mięśniowej, które to spada po okresie dojrzewania. Należy rozważyć możliwość korekcji przy skrzywieniu powyżej 40°.</p> <p>W przypadku pojawiających się skurczy, należy rozważyć terapię zajęciową lub szyny i ortezy.</p> <p>Z uwagi na stosowania leków przeciwdrgawkowych i zmniejszenie mobilności, istnieje większe prawdopodobieństwo złamań. Gdy dojdzie do złamania, należy wykonać badanie densytometrii w celu określenia gęstości kości, jak również zbadać poziom wapnia, wchłaniania witaminy D i poziomu 25(OH) witaminy D.</p> <p>Możliwe jest wystąpienie większej wrażliwości na znieczulenie u pacjentów z RTT – dłuższy czas wybudzenia.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie wkładki wewnątrzmacicznej ze względu na wpływ menstruacji na stan kości.</p> <p>W przypadku oznak depresji lub lęków, możliwe jest stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (escitalopram), które mają mniejsze ryzyko indukcji wydłużonego odstępu QTc.</p> <p>W przypadku zaburzeń rytmu dobowego, można zastosować melatoninę w celu ułatwienia zasypiania oraz trazodon i klonidynę w celu utrzymania prawidłowego rytmu snu.</p> <p>W przypadku pacjentów z RTT, terapie skupiają się zarówno w celu zatrzymania i odwrócenia regresu neurorozwojowego: terapia mowy, odżywiania, zajęciowa, wspomaganie komunikacji, wzroku i inne.</p> <p>Najskuteczniejszą formą komunikacji jest komunikacja za pomocą wzroku, stąd pacjenci potrzebują urządzeń wspomagających.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń: Nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Międzynarodowy Konsensus ekspertów 2020 Rett Expertise Centre Netherlands-GKC 2020</p> <p><u>źródło</u> finansowania: Rettsyndrome.org</p> <p><u>konflikt interesów:</u> Zgłoszono, że jeden z autorów wytycznych ma członka rodziny z zespołem Retta, pozostali autorzy zgłosili brak konfliktu interesu</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące oceny, interwencji i długoterminowego postępowania w zakresie komunikacji osób z zespołem Retta</u></p> <p><u>Komunikacja alternatywna i wspomagająca (ang. augmentative and alternative communication, AAC)</u></p> <p><u>Ocena AAC – ocena gotowości do wprowadzenia AAC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nie ma żadnych wymagań wstępnych, które należy spełnić, aby można było rozważyć pomoc z wykorzystaniem AAC. [Zdecydowanie się zgadzam, 27/31 (87,1)] – W momencie rozpoznania zespołu Retta należy skierować osobę chorą w celu oceny możliwości wprowadzenia AAC. [Zdecydowanie się zgadzam, 26/35 (74,3)] <p><u>Interwencja – AAC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Niezwykle ważne jest, aby dana osoba posiadała więcej niż jeden system lub urządzenie AAC, aby można było z nich korzystać w różnych sytuacjach/miejscach (np. urządzenie do pomiaru wzroku w pomieszczeniu i tabela symboli na zewnątrz). [Niezwykle ważne, 32/36 (88,9)] – Niskotechnologiczny (ang. low-tech) system AAC powinien być zawsze dostępny jako wsparcie dla każdej osoby posiadającej zaawansowany technologicznie system AAC. [Zdecydowanie się zgadzam, 34/35 (97,1)] – Danej osobie można zaproponować jednocześnie dwa różne systemy AAC lub poprosić o korzystanie z więcej niż jednego systemu na raz. [Zgadza się, 29/33 (87,9)] – Tego samego urządzenia można używać do celów komunikacyjnych i edukacyjnych (np. do uzyskiwania dostępu do programu nauczania w szkole), o ile dana osoba nadal ma dostęp do pełnego zasobu słownictwa. [Zdecydowanie się zgadzam, 28/32 (87,5)] <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Siła zaleceń określona na podstawie konsensusu ekspertów (metoda delficka) [n/N (%) – ogólny poziom konsensusu]. Do oceny zgodności i ważności stwierżeń i zaleceń zastosowano pięciopunktową skalę Likerta: Ocena zgodności: 1 (zdecydowanie się zgadzam), 2 (zgadzam się), 3 (ani się zgadzam, ani nie zgadzam), 4 (zdecydowanie się nie zgadzam), 5 (nie zgadzam się). Ocena ważności: 1 (niezwykle ważne), 2 (bardzo ważne), 3 (średnio ważne), 4 (mało ważne), 5 (w ogóle nieważne). Jakość dowodów: nie podano</i></p>
<p>Konsensus Ekspertów 2016</p> <p><u>źródło</u> finansowania: Rett Syndrome Association UK</p> <p><u>konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Interwencje związane z leczeniem i monitorowaniem stanu kości u pacjentów z zespołem Retta</u></p> <p><u>Interwencje niefarmakologiczne</u></p> <p>Zaleca się ćwiczenia fizyczne w celu zwiększenia siły mięśni i gęstości kości (poziom dowodów 2, zdecydowanie się zgadzam). W tym celu należy ustalić program z fizjoterapeutą (poziom dowodów 4, zdecydowanie się zgadzam).</p> <p>W przypadku pacjentów korzystających z pomocy wózka, zaleca się w miarę możliwości: stanie z pomocą podczas zmiany miejsca (poziom dowodów 1, zgadzam się) oraz korzystanie z pionizatora przez minimum 30 min dziennie (poziom dowodów 1, zdecydowanie się zgadzam).</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy mogą chodzić, należy zwiększać czas lub dystans przebyty (docelowo 2 h jeśli to możliwe) (poziom dowodów 1, zgadzam się).</p> <p>W przypadku ograniczenia mobilności, zaleca się korzystanie z bieżni w odciążeniu lub chodzenie wspomagane (poziom dowodów 2, zdecydowanie się zgadzam).</p> <p>Zaleca się suplementację wapniem w diecie, gdy u pacjenta występuje dieta uboga w wapń (poziom dowodów 1, 2, 3, zdecydowanie się zgadzam).</p> <p>W przypadku gdy spożycie wapnia w diecie jest niskie i trudne do zwiększenia, zaleca się przyjmowanie suplementów diety, w celu osiągnięcia zalecanego dziennego spożycia. Rekomendowane spożycia wapnia zależnie od wieku, w Australii wynoszą: 1-3 lata 500 mg/dzień, 4-8 lat 700mg/dzień, 9-11 lat 1000mg/dzień, 12-13 lat 1300 mg/dzień, 14-18 lat 1300mg/dzień, >18 lat 1000 mg/dzień (poziom dowodów 1, zdecydowanie się zgadzam).</p> <p>W przypadku poziomów 25(OH) witaminy D niższych niż 75 nmol/l zaleca się postępowanie zgodne krajowymi wytycznymi (poziom dowodów 4, zgadzam się), ponowny pomiar po 4-8 tygodniach, a następnie po roku, zastosowanie odpowiedniej ekspozycji na światło słoneczne (poziom dowodów 1, 2, zgadzam się).</p> <p><u>Interwencje farmakologiczne</u></p> <p>Należy stosować bisfosfoniary, jeżeli spełnione zostały kryteria wystąpienia osteoporozy u dzieci i dorosłych (na podstawie International Society for Clinical Densitometry) (poziom dowodów 1,2, zgadzam się).</p> <p>Podając dawki bisfosfoniarów dożylnie należy postępować zgodnie z protokołem bazującym na dowodach (poziom dowodów 4, zgadzam się). Należy ponownie zbadać zawartość mineralną kości po roku stosowania terapii z użyciem bisfosfoniarów (poziom dowodów 4, zgadzam się).</p> <p>W przypadku braku poprawy należy rozważyć zmianę terapii (poziom dowodów 4, zgadzam się).</p> <p>Należy unikać podawania octanu medroksyprogesteronu w celu regulacji cyklu miesięczkowego (poziom dowodów 1, 2, zgadzam się).</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Siła zaleceń określona na podstawie konsensusu ekspertów (metoda delficka), wykorzystano 5-punktową skalę Likerta (zdecydowanie się zgadzam; zgadzam się; ani się zgadzam, ani się nie zgadzam; nie zgadzam się, zdecydowanie nie zgadzam się).</i></p> <p><i>Jakość dowodów:</i> 1++ wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne RCT, RCT z bardzo niskim ryzykiem tendencji 1+ dobrze przeprowadzona metaanaliza, przeglądy systematyczne, RCT z niskim ryzykiem tendencji 1 - metaanaliza, przeglądy systematyczne, RCT z wysokim ryzykiem tendencji 2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych albo badania kliniczno-kontrolne z bardzo niskim ryzykiem tendencji i wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2+ dobrze przeprowadzone badań kohortowe albo badania kliniczno-kontrolne z niskim ryzykiem tendencyjności i umiarkowanym prawdopodobieństwem wystąpienia braku związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2 - badania kohortowe albo badania kliniczno-kontrolne z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przypadkowy ryzykiem tendencyjności</p> <p>3 badania typu: serie przypadków, opisy przypadków</p> <p>4 opinie ekspertów</p>
<p>Konsensus Ekspertów 2013</p> <p><u>źródło finansowania:</u> Rett Syndrome Association UK</p> <p><u>konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Ocena leczenia żywieniowego oraz wzrostu i leczenia żywieniowego w zespole Retta</u></p> <p><u>Ocena spożycia energii i trudności w przyjmowaniu pokarmów</u></p> <p>Należy przeprowadzić ocenę stanu odżywienia:</p> <p>Około 6 razy w miesiącu u dziewczynek w wieku poniżej 5 lat (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>Około 6 razy w miesiącu w wieku 5-12 lat (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>Co roku w okresie dojrzewania i dorosłości (poziom dowodu 3, zgadzam się).</p> <p><u>Postępowanie w celu zwiększenia spożycia energii:</u></p> <p>Spożycie składników odżywczych powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb, niezależnie od tego, czy pacjent ma niedowagę, czy nadwagę (poziom dowodu 3, stanowczo zgadzam się);</p> <p>Najlepszy wskaźnik zapotrzebowania kalorycznego można uzyskać porównując spożycie kalorii z pomiarami wzrostu w seriach (zgadzam się);</p> <p>W przypadku niedowagi planowane zapotrzebowanie na energię powinno być wyższe niż wymagane spożycie energii, aż do osiągnięcia zadowalającej wagi (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>Planowane spożycie energii powinno być wyższe niż zapotrzebowanie energetyczne aż do uzyskania zadowalającej masy ciała (poziom dowodu 3, 3, 2+, zgadzam się).</p> <p>Aby zwiększyć ilość kalorii w diecie w celu zwiększenia masy ciała, należy podawać częste przekąski wysokokalorycznych suplementów diety (poziom dowodu 4, zgadzam się).</p> <p>Nie ma opublikowanych dowodów na to, że diety bezglutenowe były związane z klinicznie lepszym wzrostem w zespole Retta (poziom dowodu 2, zgadzam się);</p> <p>Nie ma opublikowanych dowodów na to, że diety bezlaktozowe były związane z klinicznie lepszym wzrostem w zespole Retta (poziom dowodu 2, zgadzam się).</p> <p><u>Postępowanie w celu zmniejszenia trudności ze spożywaniem pokarmów:</u></p> <p>Instrukcje dotyczące technik karmienia powinny być przekazywane przez doświadczoną pielęgniarkę, dietetyka, terapeutę zajęciowego lub logopedę całemu personelowi zajmującemu się karmieniem i powinny być określone na podstawie wyników oceny pacjenta (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>Należy oferować częste, małe posiłki w ciągu dnia (poziom dowodu 4, zgadzam się);</p> <p>Próba intensywnej terapii w celu poprawy zdolności do jedzenia jest uzasadniona u dziewcząt, które nie jedzą, ponieważ niektóre z nich mogą nabyć nowe umiejętności w tym zakresie (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>U dziewcząt i kobiet z zespołem Retta może wystąpić nagła utrata umiejętności jedzenia związana z ostrą chorobą lub zabiegiem chirurgicznym, a leczenie wspomagające może być wymagane do czasu powrotu normalnego spożywania pokarmu (poziom dowodu 3);</p> <p>Obserwacja sposobu spożywania pokarmu i wideofluoroskopia mogą pomóc w podjęciu decyzji o zmianie konsystencji pokarmu (poziom dowodu 3, zgadzam się);</p> <p>Jeśli istnieje potrzeba zapewnienia fizycznego ułożenia i wsparcia postawy, należy podeprzeć szczękę i unikać przeprostu. (poziom dowodu 2+, 2+, 2+, 3, zgadzam się);</p> <p>Jeśli istnieje potrzeba użycia specjalnego sprzętu i przyborów, należy wypróbować różne modele przyborów, talerzy, kubków i butelek do karmienia (poziom dowodu 2+, zgadzam się);</p> <p>Jeśli istnieje potrzeba zachęcania do jedzenia i kontaktów towarzyskich podczas posiłków:</p> <ul style="list-style-type: none"> – podawanie wybranego jedzenia; – spożywanie posiłków pod nadzorem z zachętami słownymi i fizycznymi przez co najmniej 1 posiłek dziennie może zwiększyć uczestnictwo w posiłkach; – opiekun musi być zorientowany we wzorcu oddychania i karmić dziecko, gdy rytm oddychania jest stały (poziom dowodu 3, zgadzam się). <p><u>Zapewnienie żywienia dojelitowego:</u></p> <p>Umieszczenie gastrostomii i agresywne leczenie żywieniowe mogą korzystnie wpłynąć na zaburzenia wzrostu i niedożywienie w zespole Retta niezależnie od wieku (poziom dowodu 3, 3, zgadzam się).</p> <p>Fundoplikację należy rozważyć łącznie z gastrostomią w przypadku choroby refluksowej przełyku, która nie reaguje na leczenie (poziom dowodu 3, stanowczo zgadzam się).</p> <p>Jeśli pokarmy gastrostomijne nie są tolerowane, można zastosować rurkę gastrojejunostomijną (poziom dowodu 3, zgadzam się).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Siła zaleceń określona na podstawie konsensusu ekspertów (metoda delficka), wykorzystano 5-punktową skalę Likerta (zdecydowanie się zgadzam; zgadzam się; ani się zgadzam, ani się nie zgadzam; nie zgadzam się, zdecydowanie nie zgadzam się).</p> <p>Poziom dowodów ustalony zgodnie z SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)</p> <p>poziom 1 reprezentujący dowody z przeglądów systematycznych i randomizowanych badań kontrolowanych (RCT)</p> <p>poziom 2 badania kohortowe lub badanie kliniczno-kontrolne, poziom 3 opisy przypadków lub serie przypadków, poziom 4 opinia eksperta.</p>

Skróty: ACC – komunikacja alternatywna i wspomagająca (ang. *augmentative and alternative communication*), RTT – zespół Retta (ang. *rett syndrome*), RCT – randomizowane badanie kontrolowane (ang. *randomized control trial*)

7. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 4. Technologie alternatywne we wskazaniu zespół Retta

Komparator	Uzasadnienie
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	<p>Według odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie zespołu Retta jest wielokierunkowe i wymaga multidyscyplinarnego podejścia, zależnego w dużej mierze od występujących objawów oraz chorób współistniejących. W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu RTT jest stosowane zarówno leczenie farmakologiczne jak i nefarmakologiczne (w tym wyroby medyczne).</p> <p>W zakresie interwencji farmakologicznych stosuje się leki przeciwdrgawkowe, środki przeczyszczające, melatoninę w celu ułatwienia zasypiania oraz trazodon i klonidynę w celu utrzymania prawidłowego rytmu snu, leki przeciwdepresyjne (escitalopram) oraz leki znoszące blokadę nerwowo mięśniową. Dodatkowo w celu utrzymania zdrowych kości należy rozważyć suplementację wapniem oraz witaminą D. W przypadku rozpoznania osteoporozy stosuje się bisfosfoniany. W zakresie interwencji nefarmakologicznych u pacjentów z zespołem Retta wymagane są terapie, które skupiają się zarówno na zatrzymaniu jak i odwróceniu regresu neurorozwojowego: terapia mowy, odżywiania, zajęciowa, wspomaganie komunikacji, wzroku i inne. Pacjenci potrzebują również prostych oraz zaawansowanych urządzeń do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC), np. Eye Tracker.</p> <p>Informacje w odnalezionych wytycznych są spójne z opinią KW w dziedzinie neurologii dziecięcej Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk, która jako aktualnie stosowane technologie medyczne wskazała wczesne wspomaganie rozwoju obejmujące rehabilitację ruchową, neurologopedię, terapeutę zajęciowego oraz leki przeciwpadaczkowe. W swoim stanowisku eksperta wskazała, że aktualnie z uwagi na brak leczenia przyczynowego wczesna rehabilitacja jest najskuteczniejszą formą postępowania z dziećmi z zespołem Retta, która pozwala poprawić funkcje motoryczne i poznawcze pacjentów, jednak w niewielkim stopniu spowalnia rozwój choroby. Ekspertka wskazała, że aktualnie nie ma leczenia przyczynowego w RTT.</p> <p>Podsumowując, obecnie, w populacji chorych z zespołem Retta, nie istnieje inna zarejestrowana forma farmakologicznego leczenia potencjalnie modyfikującego przebieg choroby³. Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących w zespole Retta, należy zakładać, że trofinetyd będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia wspomagającego (ang. best supportive care BSC).</p>

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (*ang. best supportive care*)

³ Należy jednocześnie zaznaczyć, że mechanizm działania trofinetydu u pacjentów z zespołem Retta jest nieznan.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 15-16.11.2023 r.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem Retta.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Daybue, trofinetide.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków, doniesienia konferencyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

8.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 pierwotne badania spełniających kryteria włączenia do analizy:

- LAVENDER, NCT04181723 – Neul 2023, Percy 2023b – wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy w którym pacjentkom z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie trofinetyd (N=93) lub placebo (N=94) przez 12 tygodni.
- DAFFODIL, NCT04988867 – Percy 2023a – trwające, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte jednoramienne badanie fazy II/III mające na celu określenie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki trofenitydu stosowanego przez 12 tygodni (analiza wstępna), a następnie 21 miesięcy w populacji pacjentek z zespołem Retta w wieku 2-4 lata (N=15).
- Badanie NCT02715115 – Glaze 2019 – wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie II fazy w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo podawania dzieciom i młodzieży w wieku 5-15 lat z zespołem Retta (N=82) trofinetydu w dawkach 50, 100 i 200 mg/kg lub placebo przez 42 dni.

- Neu-2566-RETT-001, NCT01703533 – Glaze 2017 – wielośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie II fazy, w którym pacjentkom w wieku 16-45 lat z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie placebo lub trofinetyd w dawkach 35 mg/kg przez 14 dni (N=9), 35 mg/kg przez 28 dni (N=18) oraz 70 mg/kg przez 28 dni (N=29).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
LAVENDER (NCT04181723) Neul 2023, Percy 2023b) Źródło finansowania: <i>Acadia Pharmaceuticals</i> Konflikt interesów: Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów	Typ badania: Wielośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trofinetydu w porównaniu do placebo (NCT04181723). Populacja: Pacjentki w wieku 5-20 lat z zespołem Retta Interwencja: Trofinetyd (200 mg/ml) lub placebo przez 12 tygodni Pacjentki przyjmowały dwa razy dziennie dawki trofinetydu zależnie od masy ciała: <ul style="list-style-type: none"> • 12-20 kg – 6 g • 20-35 kg – 8 g • 35-50 kg – 10 g • >50 kg – 12 g Okres obserwacji: 12 tygodniowy okres leczenia + 30 dniowy okres kontrolny (u pacjentek, które nie wzięły udziału w 40 tygodniowym przedłużonym badaniu otwartym (LILAC-1 NCT04279314)).	Uczestnikami badania były pacjentki z zespołem Retta. Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku 5-20 lat • masa ciała \geq 12 kg • możliwość przyjęcia leku doustnie lub przez gastrostomię • występowanie klasycznego/typowego zespołu Retta • obecność mutacji w genie <i>MECP2</i>, która jest powodem choroby, • ustabilizowane napady drgawkowe lub brak napadów w ciągu ostatnich 8 tygodni • osoby mogące zająć w ciąży muszą wstrzymać się od aktywności seksualnej przez czas badania oraz 30 dni po zakończeniu oraz muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji • pacjentki nie mogą być w ciąży lub karmić piersią • opiekun pacjentki musi komunikować się w języku angielskim w stopniu umożliwiającym odpowiedzi na pytania • pacjentka i jej opiekun muszą przebyć przez okres poprzedzający i w trakcie badania w miejscu, gdzie możliwe jest dostarczenie leku Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie insuliny na 12 tygodni przed rozpoczęciem badania, • obecność klinicznie istotnych chorób wieńcowych, endokrynologicznych (nadczynność lub niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, niekontrolowana cukrzyca typu 2), nerek, wątroby, układu oddechowego lub przewodu pokarmowego (takie jak celiakia lub nieswoiste zapalenie jelit) lub ma zaplanowane poważne zabiegi chirurgiczne w trakcie trwania badania, • terapia z użyciem IGF-1 lub hormonu wzrostu w ciągu ostatnich 12 tygodni • choroba naczyniowa mózgu lub uraz mózgu obecnie lub w wywiadzie • znaczące, nieskorygowane wady wzroku lub słuchu • występowanie w przeszłości lub obecnie nowotworów złośliwych • objawy zespołu długiego QT w wywiadzie lub obecnie Do badania włączono: 187 pacjentek <ul style="list-style-type: none"> • 93 przyjmowało trofinetyd • 94 placebo (155 pacjentek zakończyło badanie: 70 w grupie z trofinetydem oraz 85 w grupie placebo)	Pierwszorzędowy punkt końcowy (t = 2, 6 i 12 tygodni lub przy zakończeniu badania): Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> • średniej zmiany w ankiecie zachowań w zespole Retta (ang. <i>Rettt Syndrome Behaviour Questionnaire</i>, RSBQ) • ocena w skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego - ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i>, CGI-I) Główny drugorzędowy punkt końcowy (t = 2, 6 i 12 tygodni lub przy zakończeniu badania): Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> • średniej zmiany zdolności komunikacji na podstawie kwestionariusza dla opiekuna CSBS-DP-IT (ang. <i>Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist</i>) Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe (t = 2, 6 i 12 tygodni lub przy zakończeniu badania): Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> • RTT-COMC (ang. <i>RTT-Clinician Rating of Ability to Communicate Choices</i>) • RTT-VCOM (ang. <i>RTT-Clinician Rating of Verbal Communication</i>) • ocena w skali ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression of Severity</i>, CGI- S) • ICND-QoL (ang. <i>Overall Quality of Life Rating of the Impact of Childhood Neurologic Disability Scale</i>, ICND) • RTT-HF - ocena funkcji ręki w zespole Retta (ang. <i>Rettt Syndrome Clinician Rating of Hand Function</i>) • RTT-AMB – ocena umiejętności poruszania się i motoryki dużej w zespole Retta (ang. <i>Rettt Syndrome Clinician Rating of Ambulation and Gross Motor Skills</i>) Przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa na podstawie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> , TEAE)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DAFFODIL⁴, (NCT04988867, Percy 2023a) Źródło finansowania: ACADIA Pharmaceuticals Inc. and Neuren Pharmaceuticals Limited Konflikt interesów: Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, jednoramienne badanie fazy II/III mające na celu określenie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki trofinetydu. Populacja: Pacjentki w wieku 2-4 lata z zespołem Retta Interwencja: Trofinetyd (200 mg/ml) przez okres 12 tygodni + 21 miesięcy. Pacjentki przyjmowały dwa razy dziennie dawki trofinetydu zależnie od masy ciała. Okres obserwacji: 12 tygodniowy okres leczenia (A – analiza okresowa) + 21 miesięczny okres leczenia (B)</p>	<p>Uczestnikami badania były kobiety z zespołem Retta w wieku 2-4 lata Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku 2-4 lat masa ciała ≥ 9 kg i <12 kg możliwość przyjęcia leku doustnie lub przez gastrostomię występowanie klasycznego/typowego zespołu Retta lub podejrzenie zespołu Retta na podstawie kryteriów diagnostycznych zespołu Retta obecność mutacji w genie <i>MECP2</i>, która jest powodem choroby, ustabilizowane napady drgawkowe lub brak napadów w ciągu ostatnich 8 tygodni opiekun pacjentki musi komunikować się w języku angielskim w stopniu umożliwiającym odpowiedzi na pytania pacjentka i jej opiekun muszą przebyć przez 4 tygodniowy okres poprzedzający i w trakcie badania w miejscu, gdzie możliwe jest dostarczenie leku <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie insuliny na 12 tygodni przed rozpoczęciem badania, obecność klinicznie istotnych chorób wieńcowych, endokrynologicznych (nadczynność lub niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, niekontrolowana cukrzyca typu 2), nerek, wątroby, układu oddechowego lub przewodu pokarmowego (takie jak celiakia lub nieswoiste zapalenie jelit) lub ma zaplanowane poważne zabiegi chirurgiczne w trakcie trwania badania, choroba naczyniowa mózgu lub uraz mózgu w wywiadzie lub obecnie hormon wzrostu znaczące, nieskorygowane wady wzroku lub słuchu występowanie w przeszłości lub obecnie nowotworów złośliwych objawy zespołu długiego QT w wywiadzie lub obecnie <p>Do badania włączono: 14 pacjentek, z czego 10 zakończyło pierwszą fazę badania (A – analiza okresowa)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: Ocena skuteczności przy użyciu (2, 6 i 12 tygodni – analiza wstępna):</p> <ul style="list-style-type: none"> analizy farmakokinetyki: określenia całkowitego stężenia leku we krwi, zmiana stężenia leku w osoczu, maksymalne stężenie leku we krwi oraz okres półtrwania leku ocena w skali ogólnego wrażenia klinicznego - ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I</i>) ocena w skali ogólnego wrażenia poprawy wg opiekuna (ang. <i>Caregiver Global Impression-Improvement, CaGI-I</i>) ICND-QoL (ang. <i>Overall Quality-of-Life Rating on the Impact of Childhood Neurologic Disability Scale</i>) <p>Ocena bezpieczeństwa przy użyciu (t = 24 miesiące):</p> <ul style="list-style-type: none"> występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE</i>), poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane
<p>Neu-2566-RETT-002 (Glaze 2019) Źródło finansowania: ACADIA Pharmaceuticals Inc. and Neuren Pharmaceuticals Limited Konflikt interesów: Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych dawek trofinetydu w porównaniu do placebo. Populacja: Dzieci i młodzież płci żeńskiej w wieku 5-15 lat lat z zespołem Retta Interwencja: Trofinetyd przez 42 tygodnie w dawce dwa razy dziennie: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg/kg 100 mg/kg </p>	<p>Uczestnikami badania były dzieci i młodzież z zespołem Retta Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza klasycznego/typowego zespołu Retta oraz udokumentowana obecność patogenicznego wariantu <i>MECP2</i> wiek 5-15 lat waga 15-100 kg możliwość przyjęcia leku doustnie lub przez gastrostomię <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak nieprawidłowych wyników EEG choroba obecnie w fazie regresji nieprawidłowości w odstępie QT stosowanie leków przeciwepileptycznych mogących 	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events, AE</i>) wyniki badań laboratoryjnych (badania moczu, hematologia, hemoglobina glikowana (HbA1c), elektrolity, minerały, poziom białka, lipidów i badanie tarczycy, czynność nerek i wątroby, monitorowanie parametrów życiowych, elektrokardiogram (EKG), badanie fizykalne, oftalmoskopia i ocena wielkości migdałków ocena jednocześnie przyjmowanych leków

⁴ Trwające badanie kliniczne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/kg <p>Okres obserwacji: 14 dniowy okres przyjmowania placebo + 42 dniowy okres leczenia (różne dawki trofinetydu lub placebo) + 10 dni okresu kontrolnego</p>	<p>wywierać wpływ na enzymy wątrobowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktualne leczenie insuliną • obecne lub przeszłe leczenie hormonem wzrostu • klinicznie istotna choroba układu krążenia, nerek, wątroby lub układu oddechowego • choroby przewodu pokarmowego, które mogą zakłócać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku • historia lub obecna choroba naczyniowa mózgu lub uraz mózgu • historia lub obecne istotne zaburzenia endokrynologiczne, np. niedoczynność lub nadczynność tarczycy lub cukrzyca • historia lub obecny nowotwór złośliwy • klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych lub EKG • ciąża • znaczne upośledzenie słuchu i/lub wzroku, które może wpływać na zdolność do wykonania poleceń • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni • uczestnictwo we wcześniejszym RCT • alergia na truskawki <p>Do badania włączono: 82 pacjentki – dzieci i młodzież</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg/kg – 15 pacjentek • 100 mg/kg – 16 pacjentek • 200 mg/kg – 27 pacjentek • placebo – 24 pacjentki 	<ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie częstości napadów drgawkowych <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwestionariusz zachowań w zespole Retta (ang. <i>Rett Syndrome Behavioural Questionnaire</i>, RSBQ) • MBA (ang. <i>Rett Syndrome Motor Behavior Assessment Scale</i>) • ocena w skali ogólnego wrażenia klinicznego - ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i>, CGI-I) • RTT-DSC-VAS (ang. <i>RTT-Clinician Domain Specific Concerns-Visual Analog Scale</i>) • (Caregiver Top 3 Concerns Total VAS (visual analog scale)) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSS (ang. <i>Rett Syndrome Clinical Severity Scale</i>) • ABC-C (ang. <i>Aberrant Behavior Checklist, Community Edition</i>) • zmodyfikowana ocena wskaźnika bezdechu
<p>Neu-2566-RETT-001 (Glaze 2017) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Neuren Pharmaceuticals i Rettsyndrome.org</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zgłosili występowanie konfliktu interesów</i></p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy II porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trofinetydu do placebo.</p> <p>Populacja: Pacjentki w wieku 16-44 lat z zespołem Retta</p> <p>Interwencja: Trofinetyd dwa razy dziennie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 mg/kg przez 14 dni • 35 mg/kg przez 28 dni • 70 mg/kg przez 28 dni <p>Pacjentki przyjęły ostatnią maksymalną dawkę 26 dnia, następnie przez dwa dni zmniejszono aż do odstawienia.</p> <p>Okres obserwacji: 14 dni dla grupy przyjmującej trofinetyd w dawce 35 mg/kg + 14 dniowy okres kontrolny. 28 dni dla grup przyjmujących trofinetyd w dawce 35 i 70 mg/kg + 12 dniowy okres kontrolny.</p>	<p>Uczestnikami badania były kobiety z zespołem Retta</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza zespołu Retta i udokumentowana obecność patogenicznego wariantu MECP2 • wiek 16-45 lat • wynik 10–36 na skali RTT Natural History/Clinical Severity Scale • brak modyfikacji przyjmowania innych leków przez co najmniej 4 tygodnie • możliwość przyjęcia leku doustnie lub przez gastrostomię <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak nieprawidłowych wyników EEG • choroba obecnie w fazie regresji • nieprawidłowości w QTcF (odstęp QT z korektą Fridericii) • aktualne leczenie insuliną • wartości HbA1C poza normalnym zakresem referencyjnym • obecne lub przeszłe leczenie IGF-1 • obecne lub przeszłe leczenie hormonem wzrostu • aktualne leczenie antagonistami N- metylo-D-asparagianianu • obecne lub planowane stosowanie nielekowej terapii interwencyjnej w okresie badania (zdefiniowanym jako 4-6-tygodniowy okres przesiewowy, po którym następują 4 tygodnie terapii i 2-tygodniowy okres obserwacji) • klinicznie istotna choroba układu krążenia, nerek, wątroby lub układu oddechowego 	<p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AE) • wyniki badań laboratoryjnych (badania moczu, hematologia, hemoglobina glikowana (HbA1c), elektrolity, minerały, poziom białka, lipidów i badanie tarczycy, czynność nerek i wątroby, monitorowanie parametrów życiowych, elektrokardiogram (EKG), badanie fizykalne, oftalmoskopia i ocena wielkości migdałków • ocena przyjmowanych leków • monitorowanie częstości napadów drgawkowych <p><u>Ocena profilu farmakokinetycznego w populacji</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MBA (ang. <i>Rett Syndrome Motor Behavior Assessment Scale</i>) • ocena w skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego - ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i>, CGI-I) • Caregiver Top 3 Concerns Total VAS (visual analog scale) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> Ocena skuteczności:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • choroby przewodu pokarmowego, które mogą zakłócać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku • historia lub obecna choroba naczyniowa mózgu lub uraz mózgu • historia lub obecne istotne zaburzenia endokrynologiczne, np. niedoczynność lub nadczynność tarczycy lub cukrzyca • historia lub obecny nowotwór złośliwy • klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych lub EKG • ciąża • znaczne upośledzenie słuchu i/lub wzroku, które może wpływać na zdolność do wykonania poleceń • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni • uczestnictwo we wcześniejszym RCT • alergia na truskawki <p>Do badania włączono: 56 pacjentek - młodzież i dorosłe kobiety przyjmujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 mg/kg przez 14 dni – 5 trofinetyd i 4 placebo • 35 mg/kg przez 28 dni – 13 trofinetyd i 5 placebo • 70 mg/kg przez 28 dni – 18 trofinetyd i 11 placebo <p>W procesie randomizacji wzięto pod uwagę locus mutacji <i>MECP2</i>, ponieważ w poprzednich badaniach zaobserwowano różnice w nasileniu objawów przy różnych wariantach genu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CSS (ang. <i>Retts Syndrome Clinical Severity Scale</i>) • ABC-C (ang. <i>Aberrant Behavior Checklist, Community Edition</i>) • zmodyfikowana ocena wskaźnika bezdechu

8.2.1. Definicje wybranych punktów końcowych

- **RTT-COMC** – (ang. *RTT-Clinician Rating of Ability to Communicate Choices*) – wskaźnik zdolności do komunikowania wyborów – wypełniany przez lekarza zajmującego się RTT, którego celem jest ocena praktycznej zdolności pacjenta do zakomunikowania wyborów w sposób niewerbalny. Stosowana skala od 0 do 7, gdzie 0 oznacza normalne zdolności, a 7 – znaczące upośledzenie;
- **RTT-VCOM** – (ang. *RTT-Clinician Rating of Verbal Communication*) – wskaźnik zdolności pacjenta do werbalnej komunikacji – wypełniany przez lekarza zajmującego się RTT, którego celem jest ocena praktycznej zdolności pacjenta do zakomunikowania wyborów w sposób werbalny. Stosowana skala od 0 do 7, gdzie 0 oznacza normalne zdolności, a 7 – znaczące upośledzenie;
- **RTT-CBI** – specyficzny dla zespołu, wypełniany przez opiekunów kwestionariusz oparty na Inwentarzu Obciążeń Opiekunów (CBI) (ang. *Caregiver Burden Inventory*) zaprojektowanym dla choroby Alzheimera. Kwestionariusz RTT-CBI ocenia cztery różne aspekty obciążenia (fizyczne, emocjonalne, społeczne oraz zależność czasową). Opiekunowie używają 5-stopniowej skali Likerta, aby ocenić częstotliwość, z jaką każde stwierdzenie opisuje ich uczucie lub doświadczenie jako 0=nigdy, 1=rzadko, 2=czasami, 3=często i 4=prawie zawsze. Wynik od 1-24 jest wynikiem negatywnym, a łączny maksymalny wynik wynosi 96 punktów;
- **CaGI-I** – ocena w skali ogólnego wrażenia poprawy według opiekuna (ang. *Caregiver Global Impression-Improvement*)
- **ABC-C** – lista kontrolna nieprawidłowego zachowania (ang. *Aberrant Behavior Checklist, Community Edition*), skala używana do oceny problematycznych zachowań osób z niepełnosprawnością rozwojową;
- **CGI-S** – (ang. *Clinical Global Impression – Severity*) – skala ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów jest miarą nasilenia objawów choroby w odniesieniu do doświadczenia klinicysty z innymi osobami z tą samą diagnozą. Klinicysta ocenia nasilenie choroby przy użyciu 7-punktowej skali

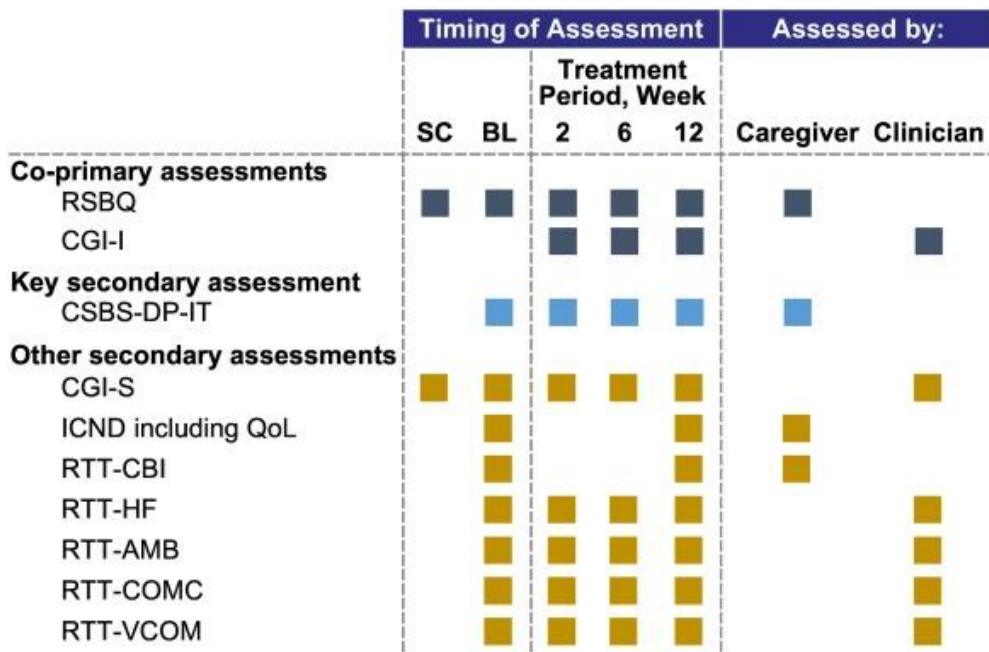
(1=normalny, 2 = chory na granicy; 3 = łagodnie chory; 4 = umiarkowanie chory; 5 = wyraźnie chory; 6 = poważnie chory; lub 7 = skrajnie chory);

- **CGI-I** – (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*) – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego - ogólnej oceny poprawy klinicznej – skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę, 4 – brak zmiany, a 7 – znaczące pogorszenie;
- **RTT-DSC-VAS** – (ang. *RTT-Clinician Domain Specific Concerns-Visual Analog Scale*) – skala w której lekarz klinicysta ocenia na wizualnej skali analogowej stopień zidentyfikowanych problemów indywidualne dla każdej osoby uczestniczącej w badaniu;
- **MBA** – (ang. *Motor Behavior Assessment*) ocena zachowania motorycznego) – skala klasyfikacyjna, w której lekarz klinicysta ocenia obecny poziom funkcji u osoby uczestniczącej w badaniu;
- **RSBQ** – (ang. *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*) kwestionariusz zachowania zespołu Retta – skala klasyfikacyjna, w której opiekun klasyfikuje częstotliwość występowania objawów, ankieta RSBQ jest opracowana w celu pomiaru częstotliwości występowania 45 aspektów neurobehawioralnych odzwierciedlających stopień zaawansowania choroby. Opiekun ocenia pozycję jako 0=nieprawdziwe, 1= w pewnym stopniu lub czasami prawdziwe, lub 2=bardzo prawdziwe. Narzędzie to zostało zatwierdzone przez FDA do badań nad RTT i jest szeroko stosowane do oceny RTT;
- **CSS** – (ang. *Rett Syndrome Clinical Severity Scale*) – skala która opiera się na 13 indywidualnych, porządkowych kategoriach mierzących cechy kliniczne wspólne dla RTT. Forma CSS ocenia wiek w momencie wystąpienia regresji (zakres 1-5), stan somatyczny i wzrost głowy (zakres 0-8), motoryczny (zakres 0-19), komunikację (zakres 0-9) oraz zachowania RTT/inne objawy neurologiczne (zakres 0-17);
- **CSBS-DP IT-Checklist** – (ang. *Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist*) - jest metodą przesiewowej oceny komunikacji u dzieci w wieku 6–24 miesięcy, która obejmuje język, komunikację niewerbalną oraz zastosowanie przedmiotów, i może ułatwić wczesne rozpoznanie opóźnienia rozwoju mowy, autyzmu i ogólnego opóźnienia rozwoju. Lista składa się z 24 pozycji wypełnianych przez opiekuna. Każdy element jest oceniany przy użyciu trzystopniowej oceny częstotliwości: „jeszcze nie”, „czasami” i „często”. W przeciwieństwie do instrumentów przesiewowych, które opierają się na obserwacjach rodziców, CSBS-DP IT-Checklist pozwala rozpoznać ewentualne zaburzenia rozwojowe jeszcze zanim zauważą je rodzice;
- **ICND-QoL** – (ang. *Overall Quality-of-Life Rating on the Impact of Childhood Neurologic Disability Scale*) skala ogólnej jakości życia – w pozycji QoL opiekun przoszony jest o ocenę ogólnej jakości życia pacjenta w 6-punktowej skali od 1 („słaba”) do 6 („doskonała”);
- **ICND** – (ang. *Impact of Childhood Neurologic Disability Scale*) – Skala Wpływu Dziecięcej Niepełnosprawności Neurologicznej – skala ocenia wpływ stanu dziecka na codzienne życie dziecka i rodziny w chwili obecnej i w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Rodzic lub opiekun ocenia wpływ czterech schorzeń lub problemów zdrowotnych (nieuwaga, impulsywność, nastrój, zdolność myślenia i zapamiętywania, ograniczenia neurologiczne, epilepsja) na 11 aspektów życia dziecka lub rodziny jako „dużo”, „niektóre”, „trochę”, „wcale” lub „nie dotyczy”;
- **RTT-HF** – (ang. *Rett Syndrome Clinician Rating of Hand Function*) – ocena funkcji ręki w zespole Retta, kliniczna ocena zdolności pacjenta do używania rąk do celów funkcjonalnych (takich jak sięganie i chwytanie przedmiotów, samodzielne karmienie lub rysowanie). Oceny dokonuje się na 8-stopniowej skali Likerta (0-7), gdzie 0 oznacza normalne funkcjonowanie, a 7 poważne upośledzenie;
- **RTT-AMB** – (ang. *Rett Syndrome Clinician Rating of Ambulation and Gross Motor Skills*) – ocena umiejętności poruszania się i motoryki dużej w zespole Retta, kliniczna ocena zdolności uczestnika do komunikowania swoich wyborów lub preferencji, która może obejmować wykorzystanie środków niewerbalnych, takich jak kontakt wzrokowy lub gesty. Oceny dokonuje się na 8-stopniowej skali Likerta (0-7), gdzie 0 oznacza normalne funkcjonowanie, a 7 poważne upośledzenie.

8.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie LAVENDER (Neul 2023, Percy 2023b)

W celu określenia siły efektu interwencji, autorzy wykorzystali współczynnik *d* Cohena (przyjmuje się, że 0,2 – efekt słaby, 0,5 – efekt umiarkowany oraz 0,8 – efekt silny (Cohen1988)). Autorzy Neul 2023 wyznaczyli średnią zmianę wyników wartości punktów końcowych na podstawie modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed-model repeated measures*, MMRM) wyznaczonej przy pomocy metody średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Punkty końcowe oraz punkty czasowe przeprowadzenia ewaluacji zostały przedstawione na Rycinie 1.



Rycina 1. Podsumowanie terminów przeprowadzonych ocen i osób odpowiedzialnych za ocenę w badaniu LAVENDER

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności w badaniu LAVENDER – pacjenci z zespołem Retta

Punkt końcowy	Trofinetyd N=76 (o ile nie napisano inaczej) [średnia (SEM)]	Placebo N=85 (o ile nie napisano inaczej) [średnia (SEM)]	średnia między dwoma grupami [95% CI]	Wartość p; <i>d</i> Cohena
całkowite RSBQ	-5,1 (0,99)	-1,7 (0,98)	-3,1 (1,30) (95% CI, od -5,7 do -0,6;)	p = 0,0175; d Cohena=0,37
RSBQ - kołysanie się i brak emocji na twarzy	--	-	-0,6 (0,24) (95% CI, od -1,1 do -0,1)	(p=0,0132; d Cohena=0,39)
RSBQ - strach i niepokój	-	-	-0,7 (0,20) (95% CI, od -1,1 do -0,4)	(p=0,0003; d Cohena=0,58)
RSBQ - ogólny nastrój	-	-	-0,2 (0,43) (95% CI, od -1,1 do -0,6)	(p=0,6067; d Cohena=0,08)
RSBQ - problemy z oddychaniem	-	-	-0,4 (0,23) (95% CI, od -0,9 do 0,1)	(p=0,0812; d Cohena=0,27)
RSBQ - ruchy rąk	-	-	-0,4 (0,26) (95% CI, od -0,9 do 0,1)	(p=0,1326; d Cohena=0,23)
RSBQ - powtarzające się ruchy twarzy	-	-	-0,3 (0,23) (95% CI, od -0,7 do 0,2)	(p=0,2758; d Cohena=0,17)
RSBQ - zachowania nocne	-	-	-0,2 (0,15) (95% CI, od -0,5 do 0,1)	(p=0,2295; d Cohena=0,19)

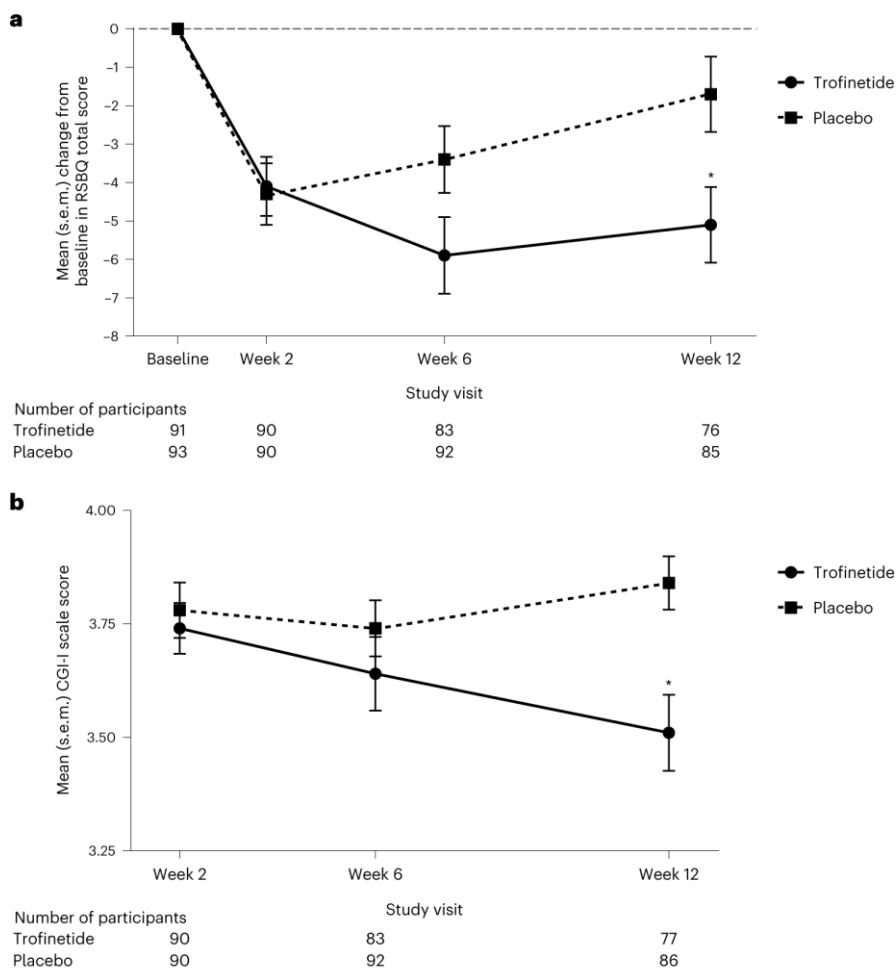
Punkt końcowy	Trofinetyd N=76 (o ile nie napisano inaczej) [średnia (SEM)]	Placebo N=85 (o ile nie napisano inaczej) [średnia (SEM)]	średnia między dwoma grupami [95% CI]	Wartość p; d Cohena
RSBQ - chodzenie i stanie	-	-	-0,2 (0,15) (95% CI: od -0,5 do 0,0)	(p=0,0989; d Cohena=0,26)
CGI-I	3,5 (0,08) (N=77)	3,8 (0,06) (N=86)	-0,3 (0,10) (95% CI: od -0,5 do -0,1)	p = 0,003; d Cohena=0,47
CSBS-DP-IT	-0,1 (0,28)	-1,1 (0,28)	1,0 (0,37) (95% CI: od 0,3 do 1,7)	p = 0,0064; d Cohena=0,43
RTT-COMC	-0,4 (0,12)	0 (0,1)	-0,3 (95% CI: od -0,6 do 0)	p=0,0257; d Cohena=0,36
CGI-S	0,0 (0,04) (N=77)	-0,1 (0,03)	0 (0,05) (95% CI: od -0,1 do 0,1)	p=0,5304; d Cohena=0,1
RTT-VCOM	brak zmian	brak zmian	-	-
RTT-HF	-0,1 (0,08)	0,0 (0,08) (N=83)	-0,1 (0,11) (95% CI: od -0,3 do 0,1)	p=0,3649; d Cohena=0,14
ICND-QoL	0,2 (0,10)	0,1 (0,09)	0,1 (0,13) (95% CI: od -0,1 do 0,4)	p=0,2507; d Cohena=0,19
RTT-AMB	-0,2 (0,09)	-0,1 (0,06) (N=83)	-0,1 (0,1) (95% CI: od -0,3 do 0,0)	p=0,2114; d Cohena=0,19
RTT-CBI	-0,4 (0,94)	-1,2 (1,03)	-0,8 (1,40) (95% CI: od -3,5 do 2)	p=0,5855; d Cohena=0,09

Zgodnie z wynikami analizy skuteczności, dla pierwszorzędowych punktów końcowych zaobserwowano IS różnicę na korzyść trofinetydu w porównaniu do placebo. Różnica w wartości wyników wg RSBQ pomiędzy trofinetydem a placebo wyniosła LSM (SEM): -3,1 (1,30) (95% CI, od -5,7 do -0,6; p = 0,0175; d Cohena=0,37). Dla oceny wartości CGI-I różnica ta wyniosła: -0,3 (0,10) (95% CI: od -0,5 do -0,1; p = 0,003; d Cohena=0,47). Na podstawie wyników CGI-I Neul 2023 uznali, że 37,7% pacjentek w grupie trofinetydu i 15,2% w grupie placebo odpowiedziało na leczenie (uzyskało wynik CGI-I ≤ 3). Zaobserwowano również istotne statystycznie zmiany wyników w podskalach RSBQ na korzyść trofinetydu względem placebo: kołysanie się i brak emocji na twarzy (p=0,0132; d Cohena=0,39) oraz strach i niepokój (p=0,0003; d Cohena=0,58). Podobnie, u pacjentów przyjmujących trofinetyd odnotowano wyniki na jego korzyść, w ramach analizy w podgrupach we wszystkich subpopulacjach uczestniczących w badaniu, niezależnie od wieku, początkowego wyniku RSBQ i mutacji *MECP2*, jednak nie wszystkie różnice były statystycznie istotne (szczegóły: Rycina 3).

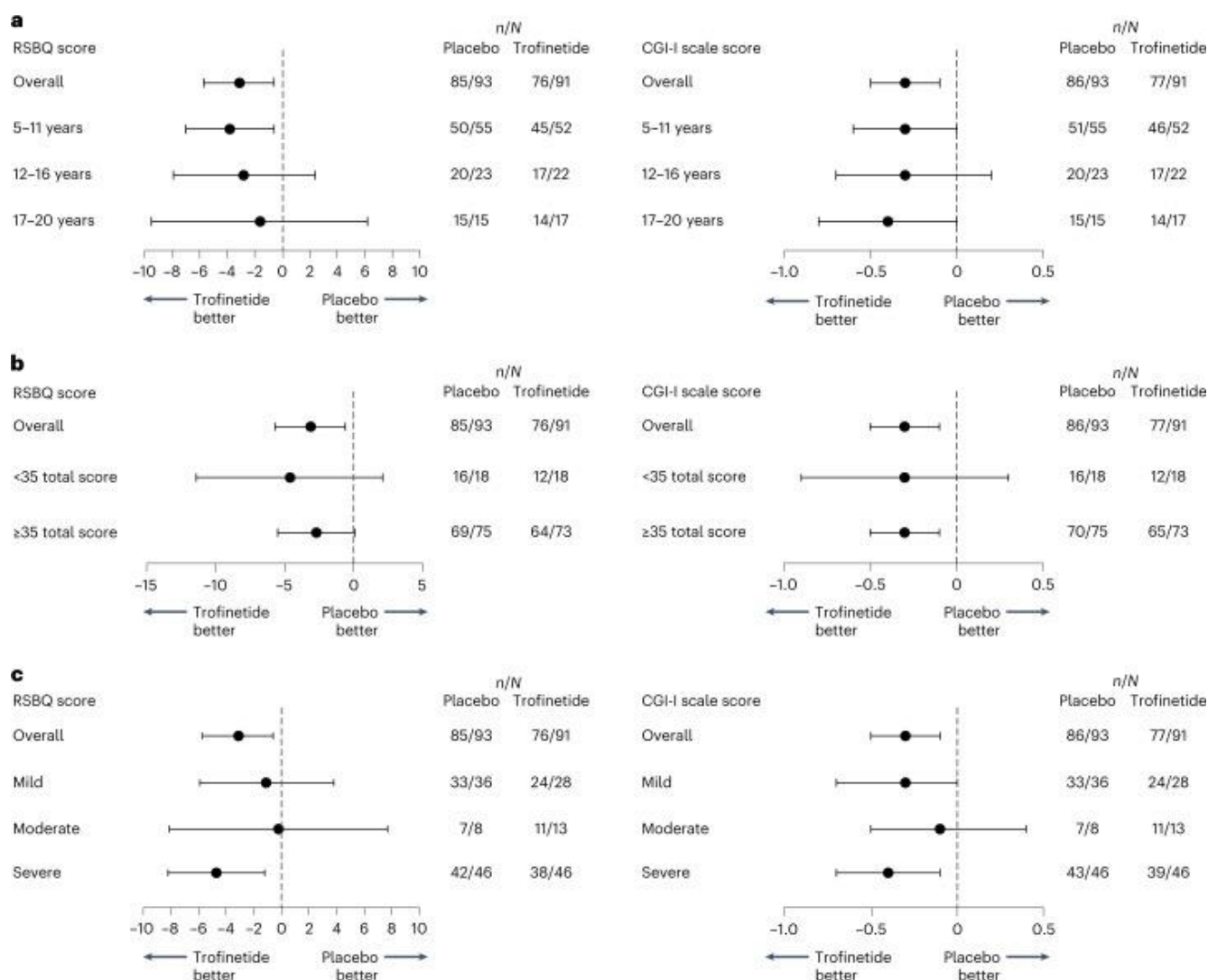
W odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, średnia zmiana wyniku na podstawie kwestionariusza CSBS-DP-IT (ang. *Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist*) była IS wyższa między interwencją a placebo: 1,0 (0,37) (95% CI: od 0,3 do 1,7; p = 0,0064; d Cohena=0,43). Wyniki dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie były IS.

Po zakończeniu badania, pacjentki miały możliwość kontynuacji terapii trofinetydem w badaniu LILAC-1 przez 40 tygodni, a następnie przejść badania LILAC-2 (czas trwania badania: 32 miesiące).

Do analizy włączono również abstrakt plakatu Percy 2023 przedstawionego na konferencji American Academy of Neurology: 2023 Annual Meeting. Zawarto dodatkowo wyniki dla 2 drugorzędowych punktów końcowych: RTT-COMC oraz RTT-VCOM. Zaobserwowano średnią różnicę w wynikach RTT-COMC na poziomie -0,4 (0,12) dla trofinetydu vs 0 (0,1) dla placebo, natomiast różnica LMS między dwoma grupami była IS i wyniosła -0,3 (95% CI: od -0,6 do 0; p=0,0257; d Cohena=0,36). Nie odnotowano różnic w RTT-VCOM.



Rycina 2. Średnie ogólne wyniki RSBQ oraz CGI-I dla pacjentek przyjmujących trofinetyd i placebo. a) Średnia (SEM) zmiana wyniku całkowitego RSBQ w porównaniu do punktu początkowego, po czasie: 2, 6 i 12 tygodni oraz b) średnia (SEM) zmiana CGI-I w porównaniu do punktu początkowego, po czasie: 2, 6 i 12 tygodni. Różnice na wykresach przedstawiono jako średnią najmniejszych kwadratów (LSM) obliczoną za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM) (Neul 2023).



Rycina 3. Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych RSBQ oraz CGI-I w podgrupach. Różnice pomiędzy grupą przyjmującą trofinetyd a placebo dla wartości wskaźników RSBQ i CGI-I ze względu na: a) wiek, b) początkowy wynik RSBQ i c) kategorię ciężkości ze względu na mutację *MECP2*. Dane przedstawione jako różnica LMS, gdzie linia pozioma wskazuje dolną i górną granicę 95% CI.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że u 92,5% pacjentów stosujących trofinetyd i 54,3% stosujących placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE). Poważne TEAE zaobserwowano u 3 pacjentów w każdej z grup, natomiast nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie trwania badania. Najczęściej występującymi TEAE były (odpowiednio dla trofinetyd vs placebo): biegunka (80,6% vs 19,1%, $p < 0,0001$) oraz wymioty (26,9% vs 9,6%, $p = 0,0022$). Ze względu na TEAE leczenie przerwało 17,2% pacjentów w grupie trofinetydu oraz 2,1% w grupie placebo ($p = 0,0005$). Zarówno TEAE jak i przerwanie leczenia występowały IS częściej u pacjentów przyjmujących trofinetyd.

Wnioski: Wykazano IS poprawę wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych RSBQ oraz CGI-I w grupie stosującej trofinetyd względem placebo. Na podstawie współczynnika d Cohena=0,37 dla RSBQ, 0,47 dla CGI-I i 0,43 dla CSBS-DP-IT autorzy uznali siłę efektu terapii trofinetydem jako umiarkowaną, co według nich sugeruje, że wyniki były klinicznie istotne. Należy jednocześnie zauważyć, że uzyskane wartości współczynników nie przekraczały wartości 0,5, co oznacza, że siła efektu terapii może być określona jako słaba zgodnie z przyjętymi założeniami dla współczynnika d Cohena.

Pod względem TEAE, biegunka o stopniu nasilenia od łagodnego do umiarkowanego była często związana ze stosowaniem trofinetydu i była najczęstszym powodem przerwania leczenia.

Tabela 8. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu LAVENDER – pacjenci z zespołem Retta

Punkt końcowy	Trofinetyd N=93 [liczba pacjentów (%)]	Placebo N=94 [liczba pacjentów (%)]	Wartość p;
biegunka	75 (80,6)	18 (19,1)	p<0,0001
wymioty	25 (26,9)	9 (9,6)	p=0,0022
napady drgawkowe	8 (8,6)	5 (5,3)	0,3775
gorączka	8 (8,6)	4 (4,3)	0,2252
zmniejszony apetyt	5 (5,4)	2 (2,1)	0,2419
irytacja	6 (6,5)	-	-
przerwanie leczenia	16 (17,2)	2 (2,1)	p=0,0005

Badanie DAFFODIL (Percy 2023a)

Przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych: CGI-I, ICND-QoL oraz CaGI-I. Średnie wyniki CGI-I spadły z wartości 3,6 w 2 tygodniu leczenia do 3,3 w 12 tygodniu, natomiast średnie zmiany w skali CaGI-I w 12 tygodniu w porównaniu z punktem początkowym wyniosły 2,2, co odpowiada „znacznej poprawie”. Zauważono również zwiększenie wartości mierzonej kwestionariuszem ICND-QoL z 3,9 w punkcie początkowym do 4,2 w 12 tygodniu. Autorzy odnieśli się do analizy farmakokinetycznej, która wskazała, że osiągnięto zakładane wartości trofinetydu.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u 12 pacjentek (85,7%) zaobserwowano jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE). Najczęściej raportowane były biegunka (64,3%) oraz wymioty (35,7%). Nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane ani przypadki zgonu w czasie trwania badania.

Wnioski: Zaobserwowano poprawę wyników pierwszorzędowych punktów końcowych. Autorzy wskazują, że dane są spójne z wynikami poprzednich badań fazy 2 i 3 u pacjentek w wieku ≥ 5 lat leczonych trofinetydem.

Neu-2566-RETT-002 (Glaze 2019)

Autorzy wskazują, że trofinetyd wykazał statystycznie istotną poprawę kliniczną ($p<0,05$) dla dawki 200 mg/kg mc. w porównaniu z placebo w trzech pierwszorzędowych punktach końcowych: RSBQ (całkowity wynik, podstawowe objawy neurobehawioralne RTT, $p=0,042$), CGI-I (ogólny stan kliniczny, $p=0,029$) i RTT-DSC (najbardziej niepokojące aspekty RTT zidentyfikowane przez klinicystów, $p=0,025$). Wielkość efektu trofinetydu (% zmiana mediany wyniku) dla RTT-DSC wynosiła 15% vs 5% dla placebo, a dla RSBQ wynosiła 16% vs 6% dla placebo. W przypadku CGI-I średnia wyniosła 3,0 dla grupy 200 mg/kg m.c. i 3,5 dla placebo, przy czym ponad 20% uczestników uzyskało wynik 2, "znaczna poprawa", w porównaniu z mniej niż 5% osób otrzymujących placebo. Wielkość efektu *d* Cohena wyniosła -0,645 dla CGI-I, -0,247 dla RTT-DSC i -0,487 dla całkowitego RSBQ. Dla pozostałych dwóch punktów końcowych – MBA oraz ocena 3 najważniejszych problemów zidentyfikowanych przez opiekuna – różnice nie były IS.

Bezpieczeństwo i tolerancja trofinetydu były korzystne we wszystkich 3 dawkach. W badaniu nie doszło do wystąpienia zgonu u żadnej z pacjentek. Tylko jedna pacjentka (grupa 200 mg/kg mc.) została wycofana z badania na prośbę jej rodziców z powodu nasilonego łagodnego refluksu żołądkowo-przełykowego, umiarkowanej biegunki i łagodnych wymiotów, które ustąpiły po odstawieniu leku. Cztery poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentek: 1 pacjentka otrzymująca placebo, 1 pacjentka otrzymująca 100 mg/kg m.c. 2x dziennie i 1 pacjentka otrzymująca 200 mg/kg m.c. 2x dziennie. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane z interwencją i ustąpiły przed zakończeniem badania. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania we wszystkich grupach leczenia były: biegunka (27%), wymioty (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) i gorączka (10%). Biegunkę odnotowano u 27% pacjentek w grupie przyjmującej dawkę 50 mg/kg mc, 13% w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg mc., 56% w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg mc. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i uznano, że nie są związane ze stosowaniem leku.

Po odstawieniu badanego leku nie zaobserwowano systematycznego występowania efektów odstawienia. Kliniczne badania laboratoryjne, EKG, parametry życiowe i badania fizykalne (w tym dna oka i wielkość migdałków) nie wykazały wzorców zależnych od czasu lub dawki.

Wnioski: Autorzy wykazali, że trofinetyd w dawce 200 mg/kg m.c. 2x dziennie wykazał statystycznie istotną poprawę kliniczną ($p < 0,05$) w stosunku do placebo w 3 pierwszorzędowych punktach końcowych: RSBQ, CGI-I i RTT-DSC. Wyniki te wskazują na potencjał trofinetydu w leczeniu podstawowych objawów RTT. Dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych (RSBQ i RTT-DSC) uzyskana wartość współczynnika d Cohena jest niższa niż 0,5, co może wskazywać na słabą siłę efektu terapii, natomiast umiarkowaną dla jednego pierwszorzędowego punktu końcowego (CGI-I).

Neu-2566-RETT-001 (Glaze 2017)

Autorzy wskazują, że grupa przyjmująca trofinetyd w dawce 70 mg/kg m.c. przekroczyła minimalne ustalone wymagania dotyczące dowodów na skuteczność terapii ($p < 0,2$). Ze względu na niewielką grupę pacjentów, testy statystyczne nie miałyby wystarczającej mocy, aby uznać wartości $p < 0,05$ jako kryterium do stwierdzenia korzyści terapii w przypadku któregośkolwiek z punktów końcowych. Trofinetyd uzyskał lepsze wyniki niż placebo w trzech pierwszorzędowych punktach końcowych, gdzie różnica ta wyniosła -1,39 ($p = 0,146$) dla oceny zachowań motorycznych MBA, -0,4 dla CGI-I ($p = 0,164$) oraz -38,88 ($p = 0,076$) dla oceny *Caregiver Top 3 Concerns Total VAS (visual analog scale)*. Pozostałe punkty końcowe nie osiągnęły minimalnych założeń. W grupie przyjmującej trofinetyd w dawce 70 mg/kg dwa razy dziennie, analiza skuteczności wewnątrz grupy wykazała wyższy wynik dla całkowitej efektywności terapii w porównaniu do placebo (średnia 2,7 vs 1,5, $p = 0,091$) pod koniec okresu obserwacji. Nie wykazano zmian dla pozostałych schematów leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej.

W analizie bezpieczeństwa autorzy wskazują, że trofinetyd zarówno w dawce 35 mg/kg, jak i 70 mg/kg był ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu do grupy kontrolnej były biegunka (39% w obu grupach przyjmujących trofinetyd w dawkach 35 mg/kg vs 15% placebo), irytacja (22% w grupie 35 mg/kg vs 15% placebo) i bezsenność (17% w grupie 70 mg/kg vs 5% w grupie placebo). Większość działań niepożądanych ustąpiła po zakończeniu terapii. Trzy pacjentki przerwały badanie: jedna z powodu poważnych skutków ubocznych, druga przed podaniem pierwszej dawki leku, natomiast trzecia ze względu na wcześniej występujące graniczne wydłużenie odstępu QT (wzór Bazetta) po podaniu jednej dawki. Wnioski: Największą poprawę zaobserwowano w grupie pacjentek przyjmujących trofinetyd w dawce 70 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 28 dni. Autorzy wskazują, że wyniki te są znaczące ze względu na przyjęte wcześniej założenia tj. $p < 0,2$. Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że trofinetyd jest dobrze tolerowany przez pacjentki, a tylko jedna osoba przerwała leczenie ze względu na skutki uboczne stosowania leku.

8.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Ulotka Daybue

Działania niepożądane

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstości występowania działań niepożądanych zaobserwowane w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównać z częstością występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych innego leku jak i mogą one nie odzwierciedlać częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych w praktyce.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zespołem Retta produkt leczniczy Daybue stosowano u 260 pacjentów w wieku od 2 do 40 lat, w tym 109 pacjentów leczono przez ponad 6 miesięcy, 69 pacjentów leczono przez ponad 1 rok i 4 pacjentów leczono przez ponad 2 lata.

Dorośli i dzieci z zespołem Retta w wieku 5 lat i powyżej

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Daybue oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Retta (badanie LAVENDER (NCT04181723)). W badaniu tym 193 pacjentów otrzymywało lek Daybue, a 94 pacjentów otrzymywało placebo. Wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej, 92% było rasy białej, a średnia wieku wynosiła 11 lat (zakres od 5 do 20 lat).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

U osiemnastu pacjentów (19%) otrzymujących lek Daybue wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do wycofania się z badania. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia była biegunka.

Częste działania niepożądane

Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniu LAVENDER (NCT04181723) u co najmniej 5% pacjentów i występowały co najmniej 2% częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Działania niepożądane występujące podczas badania LAVENDER (NCT04181723)

Działania niepożądane	Daybue (N=93) [%]	Placebo (N=94) [%]
Biegunka	82	20
Wymioty	29	12
Gorączka	9	4
Napad drgawek	9	6
Niepokój	8	1
Zmniejszony apetyt	8	2
Zmęczenie	8	2
Zapalenie nosogardzieli	5	1

Stosowanie w określonych populacjach**Stosowanie u dzieci:**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Daybue w leczeniu zespołu Retta określono u pacjentów pediatrycznych w wieku 2 lat i starszych. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Daybue w leczeniu zespołu Retta u pacjentów pediatrycznych w wieku 5 lat i starszych oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo 12-tygodniowym badaniu LAVENDER, które obejmowało 108 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do mniej niż 12 lat oraz 47 pacjentów pediatrycznych w wieku od 12 do mniej niż 17 lat. Stosowanie produktu leczniczego Daybue u pacjentów w wieku od 2 do 4 lat jest poparte dowodami z badania LAVENDER oraz danymi farmakokinetycznymi i wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa u 13 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 4 lat leczonych Daybue przez okres 12 tygodni. Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostały określone.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Badania kliniczne produktu leczniczego nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych w celu ustalenia, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Stwierdzono, że lek ten jest w znacznym stopniu wydalany przez nerki. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na pogorszenie czynności nerek, przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności**Biegunka**

W badaniu LAVENDER oraz w badaniach długoterminowych u 85% pacjentów leczonych Daybue wystąpiła biegunka. U 49% pacjentów leczonych Daybue biegunka utrzymywała się lub nawracała po ustąpieniu pomimo przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub jednoczesnego leczenia przeciwbiegunkowego. Nasilenie biegunki było łagodne lub umiarkowane w 96% przypadków. W badaniu LAVENDER leki przeciwbiegunkowe były stosowane u 51% pacjentów leczonych Daybue. Należy zalecić pacjentom zaprzestanie stosowania środków przeczyszczających przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia biegunki pacjenci powinni powiadomić o tym lekarza, rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego oraz monitorować stan nawodnienia i w razie potrzeby zwiększyć ilość płynów podawanych doustnie. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub podejrzenia odwodnienia należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub zaprzestać leczenie Daybue.

Utrata masy ciała

W badaniu LAVENDER u 12% pacjentów leczonych Daybue odnotowano utratę masy ciała o ponad 7% w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach długoterminowych 2,2% pacjentów przerwało leczenie preparatem DAYBUE z powodu utraty masy ciała. Należy monitorować masę ciała i zmniejszyć dawkę lub odstawić Daybue, jeśli wystąpi znaczna utrata masy ciała.

8.4. Podsumowanie i ograniczenia

Do analizy włączono 4 pierwotne badania:

- LAVENDER, NCT04181723 – Neul 2023, Percy 2023b – wieloośrodkowe, badanie RCT III fazy w którym pacjentkom z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie trofinetyd (n = 93) lub placebo (N = 94) przez 12 tygodni.
- DAFFODIL, NCT04988867 – Percy 2023a – trwające, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte jednoramienne badanie fazy II/III mające na celu określenie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki trofinetydu stosowanego przez 12 tygodni (analiza wstępna), a następnie 21 miesięcy w populacji pacjentek z zespołem Retta w wieku 2-4 lata (N=15).
- Neu-2566-RETT-001, NCT01703533 – Glaze 2017 – wieloośrodkowe, badanie RCT II fazy, w którym pacjentkom w wieku 16-45 lat z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie placebo lub trofinetyd w dawkach 35 mg/kg przez 14 dni (N=9) oraz 28 dni (N=18) oraz 70 mg/kg przez 28 dni (N=29).
- Neu-2566-RETT-002, NCT02715115 – Glaze 2019 – wieloośrodkowe, badanie RCT II fazy w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo podawania pacjentkom w wieku 5-15 lat z zespołem Retta (N=82) trofinetydu w dawkach 50, 100 i 200 mg/kg lub placebo przez 42 dni.

Należy zaznaczyć, że odnaleziono informacje o dwóch jednoramiennych badaniach otwartych stanowiących fazę przedłużoną badania LAVENDER tj. badania LILAC-1 (NCT04279314) oraz LILAC-2 (NCT04776746). W badaniach uczestniczyły jedynie pacjentki, które ukończyły LAVENDER. Po zakończeniu LILAC-1 pacjentki miały możliwość przejść do 32-miesięcznego LILAC-2 (data zakończenia 30.06.2023). Nie odnaleziono opublikowanych dokumentów pełnotekstowych opisujących wyniki tych badań.

LAVENDER to dotychczas najdłuższe i największe opublikowane badanie RCT dotyczące stosowania trofinetydu, którego wyniki zostały opisane w dokumencie pełnotekstowym. Pacjentki przyjmowały trofinetyd (N=93) albo placebo (N=94) w dawkach zależnych od masy ciała (200-500 mg/kg 2x dziennie) przez okres 12 tygodni. Autorzy wykorzystali współczynnik *d* Cohena, aby określić siłę efektu interwencji (przyjmuje się, że 0,2 – efekt słaby, 0,5 – efekt umiarkowany oraz 0,8 – efekt silny) i istotność kliniczną uzyskanych wyników.

Odnotowano IS poprawę wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych na korzyść trofinetydu w porównaniu do placebo dla wskaźników: RSBQ -3,1 (1,30) (95% CI: od -5,7 do -0,6; $p=0,0175$; d Cohena=0,37) oraz CGI-I -0,3 (0,10) (95% CI: od -0,5 do -0,1; $p=0,003$; d Cohena=0,47). W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, wykazano IS różnicę między trofinetydem, a placebo dla wskaźnika CSBS-DP-IT: 1,0 (0,37) (95% CI: od 0,3 do 1,7; $p=0,0064$; d Cohena=0,43). Zmiany pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych były IS, a ich wpływ na podstawie wartości *d* Cohena został uznany przez autorów za umiarkowany i istotny klinicznie. Jednakże, uzyskane wartości współczynników nie przekraczały wartości 0,5, co oznacza, że siła efektu terapii może być określona jako słaba zgodnie z przyjętymi założeniami dla współczynnika *d* Cohena.

Dodatkowo, zaobserwowano IS różnicę w wynikach testu RTT-COMC dla trofinetydu w porównaniu do placebo: -0,3 (95% CI: od -0,6 do 0; $p=0,0257$; d Cohena=0,36). Nie odnotowano IS różnic w wyniku RTT-VCOM ani pozostałych drugorzędowych punktów końcowych.

Z analizy bezpieczeństwa wynika, że najczęściej występującymi TEAE była biegunka (80,6% trofinetyd vs 19,1% placebo, $p<0,0001$) oraz wymioty (26,9% trofinetyd vs 9,6% placebo, $p=0,0022$). Ze względu na TEAE leczenie przerwało 17,2% pacjentów w grupie trofinetydu oraz 2,1% w grupie placebo ($p=0,0005$). Zarówno TEAE jak i przerwanie leczenia występowały IS częściej u pacjentów przyjmujących trofinetyd.

Przeprowadzone jednoramienne badanie DAFFODIL obejmowało pacjentki w wieku 2-4 lat (N=15). Dziesięć pacjentek ukończyło pierwszą część badania (t=12 tygodni) i ich wyniki zostały uwzględnione w analizie okresowej. Autorzy wskazują, że uzyskane wyniki są spójne z poprzednimi badaniami II i III fazy dotyczącymi osób ≥ 5 lat, sugerującymi że trofinetyd jest dobrze tolerowany i wpływa na poprawę wskaźników związanych ze skutecznością. Podobnie jak w badaniu LAVENDER, średnie wyniki CGI-I uległy poprawie: z 3,6 odnotowanego w drugim tygodniu do 3,3 pod koniec leczenia. W badaniu zmierzono średnią wartość CaGI- I, która po 12 tygodniach wyniosła 2,2, co według autorów oznacza „znaczną poprawę” w porównaniu do punktu początkowego. Przedstawiono również wyniki dla wskaźnika INCD-QoL: wykazano poprawę z 3,9 na 4,2. Nie przedstawiono czy odnotowane różnice były statystycznie istotne.

Wyniki analizy bezpieczeństwa są spójne z badaniem LAVENDER: najczęściej występującymi TEAE były biegunka (64,3%) oraz wymioty (35,7%).

Dane dla pełnego okresu obserwacji (24 miesięcy) nie są jeszcze dostępne.

Celem badania Neu-2566-RETT-001 (Glaze 2017) było ustalenie skutecznych i bezpiecznych dawek trofinetydu. Pacjentkom w wieku 16-44 lata podawano trofinetyd w dawkach 2x dziennie po 35 mg/kg przez 14 dni, 35 mg/kg przez 28 dni oraz 70 mg/kg przez 28 dni lub placebo. Jedynie grupa przyjmująca trofinetyd w dawce 70 mg/kg 2x dziennie (trofinetyd N=18 i placebo N=11) przez 28 dni przekroczyła ustalone przez badaczy minimalne wymagania dotyczące dowodów na skuteczność terapii ($p < 0,2$). Różnica wartości wskaźników dla grupy trofinetydu vs placebo w kohorcie przyjmującej 70 mg/kg 2x dziennie wyniosła odpowiednio: MBA -1,39 ($p=0,146$), CGI-I -0,4 ($p=0,164$) oraz ocena 3 najważniejszych problemów dla opiekuna na podstawie wizualnej skali analogowej -38,88 ($p=0,076$). W grupie przyjmującej trofinetyd w dawce 70 mg/kg dwa razy dziennie przez 28 dni, analiza skuteczności wewnątrz grupy wykazała wyższy wynik dla całkowitej efektywności terapii w porównaniu do placebo (średnia 2,7 vs 1,5, $p=0,091$) pod koniec okresu obserwacji. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że lek był dobrze tolerowany we wszystkich dawkach. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (39% w obu grupach przyjmujących trofinetyd w dawkach 35 mg/kg vs 15% placebo).

Również w badaniu Neu-2566-RETT-002 (Glaze 2019) oceniano trzy schematy leczenia: 50 (N=15), 100 (N=16) i 200 mg/kg 2x dziennie (N=27) przez 42 dni w grupie pacjentek 5-15 lat. Jedynie pacjentki przyjmujące dawkę leku 200 mg/kg 2x dziennie wykazała istotne statystycznie różnice w porównaniu do placebo. Podobnie jak w badaniu LAVENDER, poprawie uległy wyniki RSBQ dla trofinetydu vs placebo: -6,7 (1,46) vs -2,3 (1,54) ($p=0,042$; d Cohena=-0,487) oraz CGI-I: 3,0 (0,13) vs 3,5 (0,14) ($p=0,029$; d Cohena=-0,645). Wyniki te były IS. Zaobserwowano IS zmianę w RTT-DSC w grupie trofinetydu vs placebo: -76,0 vs -25,85 ($p=0,029$; d Cohena=-0,247). Dla RSBQ i RTT-DSC uzyskana wartość współczynnika d Cohena jest niższa niż 0,5, co może sugerować na słabą siłę efektu terapii, natomiast umiarkowaną dla CGI-I.

Dla pozostałych dwóch punktów końcowych – MBA oraz ocena 3 najważniejszych problemów zidentyfikowanych przez opiekuna – różnice nie były IS.

Według autorów dokumentu Glaze 2019, trofinetyd wykazał dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji we wszystkich 3 dawkach i tylko jedna pacjentka (z grupy 200 mg/kg 2x dziennie) wycofała się z badania. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania we wszystkich grupach leczenia były: biegunka (27%), wymioty (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) i gorączka (10%). Biegunkę odnotowano u 27% pacjentek w grupie przyjmującej dawkę 50 mg/kg, 13% w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg, 56% w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg 2x dziennie.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy

W toku pracy zidentyfikowano ograniczenia dotyczące badań włączonych do analizy. Jednakże, przedstawione wyniki stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej. Poniżej przedstawiono najważniejsze ograniczenia mogące wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (LAVENDER), w którym trofinetyd porównywano z placebo w zarejestrowanym schemacie dawkowania 200-500 mg/kg 2x dziennie. Pozostałe badania RCT były badaniami II fazy, gdzie tylko jedna grupa pacjentów (N=27) otrzymywała dawki 200 mg/kg 2x dziennie. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących stosowanie trofinetydu w okresie długoterminowym – największe dotychczas badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo trofinetydu (LAVENDER) trwało 12 tygodni. Nie odnaleziono dokumentów pełnotekstowych opisujących wyniki badań długookresowych LILAC-1 (okres obserwacji 40 tygodni) oraz LILAC-2 (okres obserwacji 32 miesiące).

Lek Daybue (trofinetyd) jest zarejestrowany w USA dla pacjentów od 2 lat, jednak wyniki badań dla pacjentek w grupie wiekowej 2-4 lata (DAFFODIL) nie są obecnie w całości dostępne i nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym. W niniejszej analizie uwzględniono abstrakt plakatu konferencyjnego, w którym przedstawiono część wyników (4 punkty końcowe z okresu 12 tygodni) dla 10 pacjentek. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki badania DAFFODIL zostały uwzględnione przy rejestracji produktu leczniczego przez FDA.

Nie odnaleziono wytycznych określających zmianę istotną klinicznie dla wielu z wybranych punktów końcowych, w badaniach posłużono się miarą siły efektu – d Cohena.

W kryteriach wykluczenia do badania LAVENDER (i tym samym LILAC-1 i LILAC-2) znalazła się informacja dotycząca wymogu posiadania chorób współistniejących w stanie stabilnym, co może powodować, iż populacja badana jest w lepszym stanie klinicznym niż populacja ogólna pacjentów z zespołem Retta (np. pacjenci wykazują jedynie ustabilizowane napady drgawkowe, gdy w tej populacji występuje padaczka lekooporna).

Nie raportowano leków, które były stosowane w trakcie trwania badań klinicznych oprócz ocenianej interwencji, a jednocześnie nie wykluczono ich stosowania w trakcie badania LAVENDER zarówno w grupie stosującej placebo jak i interwencję. Mianowicie, w trakcie badania możliwe było stosowanie m.in następujących terapii: leki przeciwpadaczkowe (w tym kannabinoidy), leki do stosowania przy chorobach przewlekłych (wyjątki: hormon wzrostu, insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1), leczenie niefarmakologiczne (dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego) oraz terapia behawioralna, fizyczna i inne.

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej interwencji przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania, jednak podyktowane jest to faktem, iż trofinetyd został niedawno zarejestrowany przez FDA (marzec 2023).

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących stosowania trofinetydu u pacjentów z zespołem Retta.

Autorzy dokumentu Percy 2023 (opisującego badanie LAVENDER) zaznaczają, że występowanie biegunek i wymiotów nie jest związane z bezpieczeństwem stosowania trofinetydu, lecz z tolerancją. Przerwanie leczenia skutkuje ustąpieniem biegunek. Jednakże, jest to na tyle istotne i częste działanie niepożądane wśród pacjentek stosujących ten lek, że powstały rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki podczas terapii trofinetydem (Marsh 2023). Jest to również działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Do badań kwalifikowano wyłącznie kobiety, brak danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa u mężczyzn, niemniej 99% przypadków chorych z zespołem Retta to kobiety. Dodatkowo, kryteria kwalifikacji obejmowały jedynie pacjentki z typowym zespołem Retta oraz obecnością patogenicznego wariantu *MECP2*.

9. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego.

W swoim stanowisku dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk wskazała, że aktualnie z uwagi na brak leczenia przyczynowego wczesna rehabilitacja jest najskuteczniejszą formą postępowania z dziećmi z zespołem Retta, która pozwala poprawić funkcje motoryczne i poznawcze pacjentów, jednak w niewielkim stopniu spowalnia rozwój choroby. Ekspertka wskazała, że aktualnie nie ma leczenia przyczynowego w zespole Retta, a jedyną opcją terapii pacjentów jest szeroko pojęta rehabilitacja i wspomaganie rozwoju dziewczynek z tym schorzeniem. Ekspertka zwróciła szczególną uwagę na fakt, że dostęp do publicznych placówek zapewniających odpowiednią opiekę w zakresie rehabilitacji jest nieproporcjonalny w stosunku do potrzeb dzieci z zespołem Retta oraz dziewczynki z tą chorobą wymagają również opieki neurologicznej, kardiologicznej oraz ortopedycznej. Ponadto, Pani dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk wskazała, że lek Daybue będzie mógł być stosowany u wszystkich pacjentek z zespołem Retta, a wskazane jest stosowanie u najmłodszych pacjentek, tuż po rozpoznaniu choroby. Ekspertka uznała, że lek Daybue stanowi obecnie jedyną i najlepszą terapeutyczną dla pacjentek z tym rzadkim zespołem.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Wskazanie zespół Retta	Dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 500 osób
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 na 10-20000 urodzeń
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Okolo 450 osób
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Dostępne dane literaturowe oraz epidemiologiczne na podstawie dostępnego piśmiennictwa

Tabela 11. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu zespół Retta – odsetek pacjentów aktualnie stosujących	<ul style="list-style-type: none"> Wczesne wspomaganie ruchowe poprzez: rehabilitację ruchową, neurologopedę, terapeutę zajęciowego – 100 % aktualnie stosuje, 60% po objęciu Daybue refundacją <p>Z uwagi na brak leczenia przyczynowego wczesna rehabilitacja jest najskuteczniejszą formą postępowania z dziećmi z Zespołem Retta, pozwala poprawić funkcje motoryczne i poznawcze pacjentów, jednak w niewielkim stopniu spowalnia rozwój choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki przeciwpadaczkowe – 80% aktualnie stosuje, 50% po objęciu Daybue refundacją <p>Padaczka towarzyszy Zespołowi Retta ok. 80%, najczęściej jest to padaczka lekooporna, która wymaga leczenia dwoma lub trzema lekami przeciwpadaczkowymi</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie nie ma leczenia przyczynowego w Zespole Retta. Jedyną opcją terapii pacjentów jest szeroko pojęta rehabilitacja i wspomaganie rozwoju dziewczynek z tym schorzeniem. Dostęp do publicznych placówek zapewniających odpowiednią opiekę w zakresie rehabilitacji jest nieproporcjonalny w stosunku do potrzeb dzieci z Zespołem Retta. Ponadto dziewczynki z tą chorobą wymagają również opieki neurologicznej, kardiologicznej oraz ortopedycznej. Dostęp do w/w poradni wymagający ciągłości leczenia jest znacznie utrudniony z uwagi na czas oczekiwania na wizytę w powyższych poradniach. Jak dotychczas nie jest w Polsce dostępne leczenie przyczynowe zespołu Retta, co w znacznym stopniu zapewnia preparat Daybue (trofinetide).
Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	W przypadku pełnej refundacji i dostępności dla polskich pacjentek leki Daybue (trofinetide) <i>nie</i> widzę problemów z jego stosowaniem. Jest to preparat w formie przyjmowanego codziennie syropu w warunkach niewymagających hospitalizacji.

Pytanie	Dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	Nie widzę możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania leku.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą</u> <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Zastosowanie leku jest najbardziej korzystne u pacjentek skąpo objawowych i prowadzi do znaczącego spowolnienia rozwoju choroby. Zastosowanie preparatu Daybue (trofinetide) jest najbardziej wskazane u pacjentek najmłodszych, tuż po postawieniu rozpoznania choroby. Do 6-18 m.ca życia dziecko rozwija się prawidłowo. W tej fazie można już zaobserwować pierwsze objawy Zespołu Retta pod postacią spadku przyrostu obwody głowy, słabej aktywności ruchowej czy stereotypowych ruchach rąk. W drugiej fazie, która przypada między 1-4 r. z obserwuje się szybki regres rozwoju, dotyczący przede wszystkim mowy, ale również funkcji motorycznych, w ty, utrata umiejętności samodzielnego chodzenia. Innymi obserwowanymi objawami są: hiperwentylacja, bezdechy, zaburzenia snu, cechy autystyczne, napady padaczkowe często o charakterze padaczki lekoopornej, zaburzenia wzrastania, nadpobudliwość psychoruchowa. Trzecia faza, pozornej stabilizacji przypada na okres przedszkolny i wczesnoszkolny. Poprawiają się w tym kontakty społeczne, mniej nasilone są zaburzenia zachowania i emocji, jednak następuje pogorszenie funkcji motorycznych – wzrost napięcia mięśniowego, ataksja i drżenia mięśniowe. W tym czasie pojawia się skolioza. Dużym problemem stają się napady padaczkowe trudne do opanowania.</p> <p>Lek uzyskał rejestrację u pacjentek od drugiego r.z. Jest on najskuteczniejszy u dziewczynek w pierwszej lub drugiej fazie choroby, prowadząc do spowolnienia rozwoju choroby i opóźnienia rozwoju fazy trzeciej, w której mamy do czynienia przede wszystkim z występowaniem padaczki lekoopornej.</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie. Dostępne dane literaturowe dotyczące przeprowadzonego badania klinicznego wskazują na poprawę funkcjonowania u wszystkich pacjentek, niezależnie od fazy choroby. Jednak najlepszy efekt widoczny jest u pacjentek w początkowych fazach choroby.
Inne uwagi	<p>Zespół Retta należy do chorób rzadkich. Występuje z częstością 1 na 10 tys., przede wszystkim u dziewczynek. Spowodowany jest mutacją w genie MECP2, zlokalizowany, ma chromosomie X i dziedziczy się w sposób dominujący, sprzężony z płcią. W większości przypadków mutacja powstaje de novo, przeważanie na chromosomie pochodzącym od ojca. Chłopcy z tym zespołem zwykle umierają w życiu płodowym lub wkrótce po urodzeniu. Gen MECP2 koduje białko MECP2, które jest czynnikiem transkrypcyjnym ulegającym silnej ekspresji w mózgu. Wpływa ono na różnicowanie i kształtowanie się dendrytów, umożliwia kształtowanie połączeń nerwowych oraz zapobiega apoptozie (czyli zaprogramowanej śmierci) neuronów. W zespole Retta dotychczas możliwe było leczenie objawowe oraz rehabilitacja, które miały na celu nieco spowolnić rozwój choroby. Lek Daybue (trofinetide) stanowi obecnie jedyną opcję przyczynowego leczenia Zespołu Retta. Jest syntetycznym analogiem tripeptydu o końcu aminowym IGF-1. W ośrodkowym układzie nerwowym IGF-1 jest wytwarzany przez głąz oraz neurony i bierze udział w [prawidłowym rozwoju Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Trofinetide stymuluje dojrzewanie synaptyczne oraz redukuje procesy neuroinflamacyjne w obrębie OUN/ To właśnie stymulacja dojrzewania synaptycznego ma grać kluczową rolę w mechanizmie działania leku, gdyż w patofizjologii Zespołu Retta mamy do czynienia z niedojrzałością synaptyczną. Lek stosowany jest doustnie w postaci syropu, u dzieci powyżej 2 r.z., w dwóch dawkach w zależności od masy ciała.</p> <p>Zatwierdzenie prze FDA preparatu Daybue zostało poparte wynikami kluczowego badania III fazy LAVENDER oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo trofineditu w porównaniu z placebo u 187 pacjentek z zespołem Retta w wieku od 5 do 20 lat. W badaniu leczenia produktem Daybue wykazało statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w obu równorzędnych pierwszorzędnych punktach końcowych, mierzonych zmianą całkowitej punktacji w Kwestionariuszu Zachowania Zespołu Retta (RSBQ) w porównaniu z wartością wyjściową (p=0,018) oraz Globalnego Wrażenia Klinicznego - wynik w skali poprawy (CGI-I) (p=0,003) i 12 tygodniu. RSBQ to ocena opiekuna, która ocenia szereg objawów zespołu Retta, w tym wokalizację, mimikę, spojrzenie oczu, ruchy rąk (lub stereotyp), powtarzające się zachowania. Oddychanie, zachowania nocne i nastrój. CGI-I to globalna ocena lekarza, czy stan pacjenta się poprawił, czy pogorszył. Wyniki badania klinicznego wskazują na istotną statystycznie poprawę w powyższych skalach. Jako pediatra, neurolog dziecięcy na co dzień pracujący z dziećmi z Zespołem Retta uważam, że lek Daybue (trofinetide) stanowi obecnie jedyną i najlepszą terapeutyczną dla pacjentek z tym rzadkim zespołem.</p>

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Daybue do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 67 300 zł za butelkę 450 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej uzyskane w dniu 17 września 2023 r.).

Dla produktu leczniczego Daybue nie wydano dotychczas zgody na refundację.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinię eksperta za technologię alternatywną dla produktu leczniczego Daybue (trofinetyd) uznano BSC. Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących w zespole Retta, należy zakładać, że trofinetyd będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia wspomagającego. W oparciu o wyniki badania RCT LAVENDER oraz opinię eksperta klinicznego, można by zakładać, że leczenie wspomagające będzie różnić się pomiędzy grupą stosującą Daybue a BSC. Kosztem dodatkowym ponoszonym u osób leczonych trofinetydem, będzie najprawdopodobniej leczenie biegunki, bowiem było to często występujące działanie niepożądane (85%). Należy jednak zaznaczyć, że w opublikowanych wynikach badania nie wskazano jakie leki i u ilu pacjentów były stosowane jednocześnie w obu ramionach badania. Wobec powyższego w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty trofinetydu.

Koszt substancji czynnej trofinetyd przypadający na jednego pacjenta w skali roku jest zależny od masy ciała i wyniesie:

- 2 766 425,82 zł dla pacjenta o masie ciała od 9 kg do mniej niż 12 kg,
- 3 319 710,99 zł dla pacjenta o masie ciała od 12 kg do mniej niż 20 kg,
- 4 426 281,31 zł dla pacjenta o masie ciała od 20 kg do mniej niż 35 kg,
- 5 532 851,64 zł dla pacjenta o masie ciała od 35 kg do mniej niż 50 kg,
- 6 639 421,97 zł dla pacjenta o masie ciała od 50 kg lub więcej.

Roczny koszt stosowania leku Daybue w całej populacji pacjentów (N=450), określonej w oparciu o oszacowania ekspertki klinicznej wynosi około 1,99 mld zł.

Należy przy tym zaznaczyć, że w obliczeniach wykorzystane dane dotyczące masy ciała z publikacji Glaze 2019, obejmującego populację w wieku 5-15 lat, nie odnaleziono danych dotyczących masy ciała pacjentów w badaniu LAVENDER, z kolei w badaniu Glaze 2017 obejmujących pacjentów w wieku starszym, średni wiek wynosił 25 lat (zakres: 16-44), przedstawiono wyłącznie BMI. Należy przy tym zaznaczyć, że charakterystyka polskich pacjentów może być inna niż pacjentów w badaniach, w związku z powyższym należy traktować powyższe obliczenia jako poglądowe, wskazujące na możliwy rząd wielkości wydatków ponoszonych na refundację produktu leczniczego Daybue w populacji pacjentów z zespołem Retta.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Daybue przypadający na 1 pacjenta

Masa ciała pacjenta	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za 1 dzień terapii	Koszt rocznej terapii	
9 kg do mniej niż 12 kg	7 574,06	2 766 425,82	Koszt = 0,76 zł/mg Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej uzyskane w dniu 17 września 2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową. Na potrzeby obliczeń przyjęto, że rok trwa 365,25 dnia. Dawkowanie zgodnie z ulotką Daybue
12 kg do mniej niż 20 kg	9 088,87	3 319 710,99	
20 kg do mniej niż 35 kg	12 118,50	4 426 281,31	
35 kg do mniej niż 50 kg	15 148,12	5 532 851,64	
50 kg lub więcej	18 177,75	6 639 421,97	

Masa ciała pacjenta	Dawka leku	Objętość leku
9 kg do mniej niż 12 kg	5 000 mg dwa razy na dobę	25 ml dwa razy na dobę
12 kg do mniej niż 20 kg	6 000 mg dwa razy na dobę	30 ml dwa razy na dobę
20 kg do mniej niż 35 kg	8 000 mg dwa razy na dobę	40 ml dwa razy na dobę
35 kg do mniej niż 50 kg	10 000 mg dwa razy na dobę	50 ml dwa razy na dobę
50 kg lub więcej	12 000 mg dwa razy na dobę	60 ml dwa razy na dobę

Tabela 13. Wpływ na wydatki płatnika publicznego – roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Daybue w populacji pacjentów (N=450)

Wariant	Wpływ na budżet [zł]	Komentarz/Źródło
Wariant maksymalny w oparciu o opinię eksperta	1 991 826 591,00	N=450 Liczebność populacji zgodnie z oszacowaniami KW Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk: 450 pacjentów będzie mogło zastosować Daybue po objęciu go refundacją, w oszacowaniach uwzględniono opinię ekspertki z uwagi na niepewność co do kwestii sprawozdawania wskazania zespół Retta tj. kodu ICD-10 F84.2 w bazie SWIAD, należy przy tym zaznaczyć, że liczba pacjentów, u których sprawozdano ww. kod wyniosła 407 osób. Zatem jest to wartość zbliżona do oszacowań Konsultantki Wojewódzkiej. Masa ciała (SD)=26,10 (10,24) kg Z uwagi na brak adekwatnych danych w obliczeniach przyjęto średnią masę ciała z badania Glaze 2019 w populacji w wieku 5-15 lat. Koszty zostały oszacowane w oparciu o oszacowania przedstawione w Tabeli 12

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Niepewność co do wielkości populacji docelowej. W obliczeniach uwzględniono oszacowania ekspertki klinicznej, należy zauważyć, że wskazana przez ekspertkę liczebność jest zbliżona do liczby pacjentów, u których sprawozdano zespół Retta w 2022 r. zgodnie z danymi NFZ.
- Stosowana dawka produktu leczniczego Daybue jest zależna od masy ciała – nie odnaleziono informacji dot. charakterystyki populacji osób z zespołem Retta w Polsce. W obliczeniach wykorzystano dane z badania Glaze 2019.
- Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosowali lek Daybue przez cały rok, należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania RCT LAVENDER 17,2% uczestników przerwało leczenie, w publikacji nie wskazano jednak po jakim okresie obserwacji.
- Przyjęto koszt BSC jako koszt nieróżniący – w oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Daybue.
- Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

11. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

17.10.2023 r., znak PLD.45340.2403.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Daybue, trofinetyd, roztwór doustny 200 mg/ml

we wskazaniu: zespół Retta (ICD-10: F84.2), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

ICD-10 F84.2 Zespół Retta

Zespół Retta jest zaburzeniem neurorozwojowym powiązaniem z dziedziczeniem chromosomu X o charakterze dominującym. Choroba cechuje się gwałtownym cofnięciem rozwojowym w niemowlęctwie, częściowym lub całkowitym zanikaniu celowych ruchów rąk, utracie zdolności mowy, nieprawidłowościami chodu i stereotypowe ruchy rąk, często powiązane z opóźnieniem wzrostu głowy, poważną niepełnosprawnością intelektualną, drgawkami i zaburzeniami oddychania. Zespół może występować wraz z chorobami współistniejącymi takimi jak choroby przewodu pokarmowego, skolioza i zaburzenia zachowania.

U kobiet, częstość występowania wynosi 1:10 000 żywych urodzeń, natomiast jest rzadko raportowana u mężczyzn, gdzie często prowadzi do śmierci przed narodzeniem lub we wczesnym niemowlęctwie.

Wyróżnia się zespół Retta o przebiegu typowym (klasyczny) oraz atypowym. W zespole Retta występuje duża różnorodność jeśli chodzi o szybkość progresji i nasilenia choroby.

Diagnozę można postawić na podstawie występowania regresu rozwojowego oraz co najmniej 4 innych objawów, np. częściowej lub całkowitej utraty nabytych celowych umiejętności poruszania rękami, częściowej lub całkowitej utraty umiejętności językowych, nieprawidłowości chodu i stereotypowego ruchu rąk.

Zespół Retta jest chorobą nieuleczalną, a w jej przebiegu stosuje się jedynie leczenie objawowe. Dostępne terapie farmakologiczne skupiają się na: leczeniu przeciwpadaczkowym, leczeniu pobudzenia (rysperydon lub wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny), leczeniu zaburzeń snu (melatonina z hydroksyzyną lub difenhydraminą) oraz leczeniu występowania przedłużonego odstępu QTc (beta-blokery).

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty: Konsensus Ekspertów z 2013 r. odnoszący się do oceny stanu odżywienia oraz wzrostu oraz leczenia żywieniowego u osób z RTT, Konsensus Ekspertów z 2016 r. dotyczący interwencji związanych z leczeniem i monitorowaniem stanu kości u pacjentów z RTT, Konsensus Ekspertów z 2020 r. dotyczący postępowania terapeutycznego osób z RTT oraz Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r. odnoszący się do oceny, interwencji i długoterminowego postępowania w zakresie komunikacji osób z RTT.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie zespołu Retta jest wielokierunkowe i wymaga multidyscyplinarnego podejścia, zależnego w dużej mierze od występujących objawów oraz chorób współistniejących. W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu RTT jest stosowane zarówno leczenie farmakologiczne jak i nefarmakologiczne (w tym wyroby medyczne).

W odnalezionych wytycznych nie wskazano trofinetydu jako opcji terapeutycznej, z uwagi iż został zarejestrowany w 2023 r. – najnowsze wytyczne są z 2020 r. Należy zaznaczyć, że w wytycznych nie wymienia się leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg choroby, jedynie leczenie wspomagające.

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można wyciągnąć wniosek, że obecnie, w populacji chorych z zespołem Retta, nie istnieje inna zarejestrowana forma farmakologicznego leczenia potencjalnie modyfikującego przebieg choroby, technologią alternatywną jest najlepsze leczenie wspomagające ang. best supportive care BSC). Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących w zespole Retta, należy zakładać, że trofinetyd będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego BSC.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania trofinetydu w leczeniu zespołu Retta. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Daybue został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie zespołu Retta u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w marcu 2023 r.

Produkt leczniczy Daybue nie jest zarejestrowany przez EMA.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 badania pierwotne, które włączono do analizy:

- LAVENDER, NCT04181723 – Neul 2023, Percy 2023b – wielośrodkowe, badanie RCT III fazy w którym pacjentkom z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie trofinetyd (n = 93) lub placebo (N = 94) przez 12 tygodni.
- DAFFODIL, NCT04988867 – Percy 2023a – trwające, wielośrodkowe, kontrolowane, otwarte jednoramienne badanie fazy II/III mające na celu określenie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki trofinetydu stosowanego przez 12 tygodni (analiza wstępna), a następnie 21 miesięcy w populacji pacjentek z zespołem Retta w wieku 2-4 lata (N=15).
- Neu-2566-RETT-002, NCT02715115 – Glaze 2019 – wielośrodkowe, badanie RCT II fazy w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo podawania pacjentkom w wieku 5-15 lat z zespołem Retta (N=82) trofinetydu w dawkach 50, 100 i 200 mg/kg lub placebo przez 42 dni.
- Neu-2566-RETT-001, NCT01703533 – Glaze 2017 – wielośrodkowe, badanie RCT II fazy, w którym pacjentkom w wieku 16-45 lat z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie placebo lub trofinetyd w dawkach 35 mg/kg przez 14 dni (N=9) oraz 28 dni (N=18) oraz 70 mg/kg przez 28 dni (N=29).

Odnaleziono 3 badania RCT, z czego tylko LAVENDER jest badaniem III fazy i zostało opisane w dokumencie pełnotekstowym. W niniejszym raporcie przedstawiono również wyniki jednego badania jednoramiennego DAFFODIL. Wyniki DAFFODIL opisano dla okresu 12 tygodni (analiza okresowa) na podstawie abstraktu plakatu konferencyjnego, DAFFODIL jest jedynym badaniem do którego włączono pacjentki młodsze tj. w wieku 2-4 lata.

Należy zaznaczyć, że odnaleziono również informacje o jednoramiennych badaniach otwartych stanowiących fazę przedłużoną badania LAVENDER tj. badaniu LILAC-1 (NCT04279314) oraz LILAC-2 (NCT04776746). W badaniach uczestniczyły jedynie pacjentki, które ukończyły LAVENDER. Po zakończeniu LILAC-1 pacjentki miały możliwość przejść do 32-miesięcznego LILAC-2 (data zakończenia 30.06.2023). Nie odnaleziono opublikowanych dokumentów pełnotekstowych opisujących wyniki tych badań.

Dla większości wykorzystanych w badaniach punktach końcowych nie odnaleziono w literaturze informacji na temat istotności klinicznej wyników (wyjątek stanowi CGI-I, gdzie część autorów uznaje zmianę ≤ 2 lub 2,5 za istotną klinicznie). Autorzy badań wykorzystali wskaźnik siły efektu d Cohena do ustalenia czy dana zmiana była istotna klinicznie (przyjmuje się, że 0,2 – efekt słaby, 0,5 – efekt umiarkowany oraz 0,8 – efekt silny).

Podsumowanie raportowanych wyników przedstawiono poniżej.

Analiza skuteczności

Badania RCT: trofinetyd vs placebo

LAVENDER (III faza) – okres obserwacji: 12 tygodni, wiek: 5-20 lat

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie pacjentek przyjmujących trofinetyd wystąpiła IS poprawa w średniej ocenie całkowitego wyniku RSBQ liczonej przy pomocy metody LSM (SEM): -3,1 (1,30) (95% CI, od -5,7 do -0,6; $p = 0,0175$; d Cohena=0,37) w porównaniu do placebo. Średni LMS (SEM) wynik CGI-I był IS korzystniejszy w grupie stosującej trofinetyd w porównaniu do placebo -0,3 (0,10) (95% CI: od -0,5 do -0,1; $p = 0,003$; d Cohena=0,47). Średnia LMS (SEM) zmiana wyniku CSBS-DP-IT była IS większa przy stosowaniu trofinetydu niż placebo: 1,0 (0,37) (95% CI: od 0,3 do 1,7; $p = 0,0064$; d Cohena=0,43). Autorzy ocenili również wskaźnik RTT-COMC oraz RTT-VCOM. Zaobserwowano średnią różnicę w RTT-COMC między dwoma grupami LMS (SEM) -0,3 (95% CI: od -0,6 do 0; $p = 0,0257$; d Cohena=0,36), odnotowana różnica była IS. Nie zanotowano różnic w RTT-VCOM. Po skończeniu badania, pacjentki mogły przejść do 40-tygodniowego badania LILAC-1.

Uwagi analityków: Autorzy publikacji Neul 2023 uznali, że wynik CGI-I ≤ 3 oznaczał odpowiedź pacjenta na leczenie. Na podstawie wartości współczynnika d Cohena, autorzy uznali siłę efektu terapii trofinetydem jako umiarkowaną przy wartości d Cohena=0,37 dla RSBQ, 0,47 dla CGI-I i 0,43 dla CSBS-DP-IT, a wyniki klinicznie istotne. Należy jednocześnie zauważyć, że uzyskane wartości współczynników nie przekraczały wartości 0,5, co

oznacza, że siła efektu terapii może być określona jako słaba zgodnie z przyjętymi założeniami dla współczynnika d Cohena.

Neu-2566-RETT-002 (II faza) – okres obserwacji: 42 dni, wiek: 5-15 lat

Badanie miało na celu określenie profilu skuteczności i bezpieczeństwa 3 różnych schematów dawkowania trofinetydu: 50 mg/kg m.c. 2x dziennie przez 14 dni, 100 mg/kg 2x dziennie przez 28 dni oraz 200 mg/kg 2x dziennie przez 28 dni. W grupie przyjmującej trofinetyd vs placebo zaobserwowano zmianę wartości wyników wskaźników: RSBQ -6,7 (1,46) vs -2,3 (1,54) ($p=0,042$; d Cohena=-0,487), CGI-I 3,0 (0,13) vs 3,5 (0,14) ($p=0,029$; d Cohena=-0,645) i RTT-DSC -76 vs -25,58 ($p=0,029$, d Cohena=-0,247). Poprawa była IS większa na korzyść trofinetydu.

Uwagi analityków: Wartości współczynnika d Cohena uzyskane dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych RSBQ i RTT-DSC są niższe niż 0,5, co może wskazywać na słabą siłę efektu terapii, natomiast umiarkowaną w przypadku jednego pierwszorzędowego punktu końcowego CGI-I, dla którego wartości d Cohena wyniosły powyżej 0,5.

Neu-2566-RETT-001 (II faza) – okres obserwacji: 14-28 dni, wiek: 16-44 lat

W badaniu stosowano 3 różne schematy dawkowania trofinetydu: 35 mg/kg m.c. 2x dziennie przez 14 dni, 35 mg/kg 2x dziennie przez 28 dni oraz 70 mg/kg 2x dziennie przez 28 dni. Jedynie grupa przyjmująca trofinetyd w dawce 70 mg/kg 2x dziennie przez 28 dni spełniła minimalne ustalone wymagania dotyczące skuteczności ($p<0,2$) w porównaniu do placebo. Zaobserwowano IS różnicę w wartości wskaźników między grupą przyjmującą trofinetyd a placebo dla następujących punktów końcowych MBA - 1,39 ($p=0,146$), CGI-I -0,4 ($p=0,164$) oraz ocena 3 najważniejszych problemów dla opiekuna na podstawie wizualnej skali analogowej -38,88 ($p=0,076$).

Uwagi analityków: Autorzy publikacji Glaze 2017 wskazują, że wyniki te są znaczące ze względu na przyjęte wcześniej założenia $p<0,2$, które jednakowoż są mniej restrykcyjne niż częściej przyjmowane $p<0,05$.

Badania jednoramiennie

DAFFODIL (II/III faza) – okres obserwacji: 24 miesiące (analiza okresowa po 12 tygodniach), wiek: 2-4 lata

Zaobserwowano poprawę dla pierwszorzędowych punktów końcowych: CGI-I z 3,6 odnotowanego w drugim tygodniu do 3,3 pod koniec leczenia, INCD-QoL z 3,9 na 4,2 oraz CaGI- I, który po 12 tygodniach wyniósł 2,2, co według autorów oznacza „znaczną poprawę” w porównaniu do punktu początkowego.

Uwagi analityków: Dane dla pełnego okresu obserwacji 24 miesiące nie są jeszcze dostępne. Autorzy Percy 2023a wskazują, że uzyskane wyniki były spójne z poprzednimi badaniami II i III fazy dotyczącymi osób ≥ 5 lat, sugerującymi że trofinetyd wpływa na poprawę wskaźników związanych ze skutecznością, jednakże nie ma dostępnych pełnych wyników ani analizy statystycznej dla przedstawionych punktów końcowych.

Analiza bezpieczeństwa

Badania RCT: trofinetyd vs placebo

LAVENDER (III faza) – okres obserwacji: 12 tygodni, wiek: 5-20 lat

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej występującymi TEAE była biegunka (80,6% trofinetyd vs 19,1% placebo, $p<0,0001$) oraz wymioty (26,9% trofinetyd vs 9,6% placebo, $p=0,0022$). Ze względu na TEAE leczenie przerwało 17,2% pacjentów w grupie przyjmującej trofinetyd oraz 2,1% placebo ($p=0,0005$). Zarówno TEAE jak i przerwanie leczenia występowały IS częściej u pacjentów przyjmujących trofinetyd.

Uwagi analityków: Autorzy dokumentu Neul 2023 zaznaczają, że występowanie biegunek i wymiotów nie jest związane z bezpieczeństwem stosowania trofinetydu, lecz z tolerancją leku, jednak biegunki występują na tyle często i o takim nasileniu, że istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku ich wystąpienia.

Neu-2566-RETT-002 (II faza) – okres obserwacji: 42 dni, wiek: 5-15 lat

Bezpieczeństwo i tolerancja trofinetydu zostały uznane przez autorów Glaze 2019 za korzystne we wszystkich dawkach (50, 100 i 200 mg/kg 2x dziennie) i tylko jedna pacjentka (z grupy 200 mg/kg 2x dziennie) wycofała się z badania. Najczęstszymi TEAE we wszystkich grupach były: biegunka (27%), wymioty (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) i gorączka (10%). Biegunkę odnotowano u 27% pacjentek w grupie przyjmującej dawkę 50 mg/kg, 13% w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg, 56% w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg 2x dziennie.

Neu-2566-RETT-001 (II faza) – okres obserwacji: 14-28 dni, wiek: 16-44 lat

Analiza bezpieczeństwa według autorów Glaze 2017 wykazała, że lek był dobrze tolerowany we wszystkich dawkach: 35 mg/kg oraz 70 mg/kg 2x dziennie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (39% w obu grupach przyjmujących trofinetyd w dawkach 35 mg/kg vs 15% placebo).

Uwagi analityków: Stosowane dawki 35 lub 70 mg/kg mc. 2x dziennie są znacząco mniejsze niż dawki użyte w badaniu LAVENDER – 240-555 mg/kg 2x dziennie.

Badania jednoramienne**DAFFODIL (II/III faza) – okres obserwacji: 24 miesiące (analiza okresowa po 12 tygodniach), wiek: 2-4 lata**

Wyniki analizy bezpieczeństwa są spójne z badaniami LAVENDER: najczęściej występującymi TEAE były biegunka (64,3%) oraz wymioty (35,7%).

Uwagi analityków: Nie ma dostępnej analizy statystycznej dla przedstawionych punktów końcowych.

Wybrane informacje zawarte w ulotce Daybue**Ostrzeżenia i środki ostrożności**Biegunka

W badaniu LAVENDER oraz w badaniach długoterminowych u 85% pacjentów leczonych Daybue wystąpiła biegunka. U 49% pacjentów leczonych Daybue biegunka utrzymywała się lub nawracała po ustąpieniu pomimo przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub jednoczesnego leczenia przeciwbiegunkowego. Nasilenie biegunki było łagodne lub umiarkowane w 96% przypadków. W badaniu LAVENDER leki przeciwbiegunkowe były stosowane u 51% pacjentów leczonych Daybue. Należy zalecić pacjentom zaprzestanie stosowania środków przeczyszczających przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia biegunki pacjenci powinni powiadomić o tym lekarza, rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego oraz monitorować stan nawodnienia i w razie potrzeby zwiększyć ilość płynów podawanych doustnie. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki lub podejrzenia odwodnienia należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub zaprzestać leczenie Daybue.

Utrata masy ciała

W badaniu LAVENDER u 12% pacjentów leczonych Daybue odnotowano utratę masy ciała o ponad 7% w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach długoterminowych 2,2% pacjentów przerwało leczenie preparatem DAYBUE z powodu utraty masy ciała. Należy monitorować masę ciała i zmniejszyć dawkę lub odstawić Daybue, jeśli wystąpi znaczna utrata masy ciała.

Ograniczenia:

W toku pracy zidentyfikowano ograniczenia dotyczące badań włączonych do analizy. Jednakże, przedstawione wyniki stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej. Poniżej przedstawiono najważniejsze ograniczenia mogące wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (LAVENDER), w którym trofinetyd porównywano z placebo w zarejestrowanym schemacie dawkowania 200-500 mg/kg 2x dziennie. Pozostałe badania RCT były badaniami II fazy, gdzie tylko jedna grupa pacjentów (N=27) otrzymywała dawki 200 mg/kg 2x dziennie. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących stosowanie trofinetydu w okresie długoterminowym – największe dotychczas badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo trofinetydu (LAVENDER) trwało 12 tygodni. Nie odnaleziono dokumentów pełnotekstowych opisujących wyniki badań długookresowych LILAC-1 (okres obserwacji 40 tygodni) oraz LILAC-2 (okres obserwacji 32 miesiące).

Lek Daybue (trofinetyd) jest zarejestrowany w USA dla pacjentów od 2 lat, jednak wyniki badań dla pacjentek w grupie wiekowej 2-4 lata (DAFFODIL) nie są obecnie w całości dostępne i nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym. W niniejszej analizie uwzględniono abstrakt plakatu konferencyjnego, w którym przedstawiono część wyników (4 punkty końcowe z okresu 12 tygodni) dla 10 pacjentek. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki badania DAFFODIL zostały uwzględnione przy rejestracji produktu leczniczego przez FDA.

Nie odnaleziono wytycznych określających zmianę istotną klinicznie dla wielu z wybranych punktów końcowych, w badaniach posłużono się miarą siły efektu – *d* Cohena.

W kryteriach wykluczenia do badania LAVENDER (i tym samym LILAC-1 i LILAC-2) znalazła się informacja dotycząca wymogu posiadania chorób współistniejących w stanie stabilnym, co może powodować iż populacja badana jest w lepszym stanie klinicznym niż populacja ogólna pacjentów z zespołem Retta (np. pacjenci wykazują jedynie ustabilizowane napady drgawkowe, gdy w tej populacji występuje padaczka lekooporna).

Nie raportowano leków, które były stosowane w trakcie trwania badań klinicznych oprócz ocenianej interwencji, a jednocześnie nie wykluczono ich stosowania w trakcie badania LAVENDER zarówno w grupie stosującej placebo jak i interwencję Mianowicie, w trakcie badania możliwe było stosowanie m.in następujących terapii: leki przeciwpadaczkowe (w tym kannabinoidy), leki do stosowania przy chorobach przewlekłych (wyjątki: hormon wzrostu, insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1), leczenie niefarmakologiczne (dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego) oraz terapia behawioralna, fizyczna i inne.

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej interwencji przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wniosku, jednak podyktowane jest to faktem, iż trofinetyd został niedawno zarejestrowany przez FDA (marzec 2023).

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących stosowania trofinetydu u pacjentów z zespołem Retta.

Autorzy dokumentu Percy 2023 (opisującego badanie LAVENDER) zaznaczają, że występowanie biegunek i wymiotów nie jest związane z bezpieczeństwem stosowania trofinetydu, lecz z tolerancją. Przerwanie leczenia skutkuje ustąpieniem biegunek. Jednakże, jest to na tyle istotne i częste działanie niepożądane wśród pacjentek stosujących ten lek, że powstały rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki podczas terapii trofinetydem (Marsh 2023). Jest to również działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Do badań kwalifikowano wyłącznie kobiety, brak danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa u mężczyzn, niemniej 99% przypadków chorych z zespołem Retta to kobiety. Dodatkowo, kryteria kwalifikacji obejmowały jedynie pacjentki z typowym zespołem Retta oraz obecnością patogenicznego wariantu *MECP2*.

Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymało opinię jednego eksperta klinicznego. W swoim stanowisku dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii dziecięcej, wskazała, że aktualnie z uwagi na brak leczenia przyczynowego wczesna rehabilitacja jest najskuteczniejszą formą postępowania z dziećmi z zespołem Retta, która pozwala poprawić funkcje motoryczne i poznawcze pacjentów, jednak w niewielkim stopniu spowalnia rozwój choroby. Ekspertka wskazała, że aktualnie nie ma leczenia przyczynowego w zespole Retta, a jedyną opcją terapii pacjentów jest szeroko pojęta rehabilitacja i wspomaganie rozwoju dziewczynek z tym schorzeniem. Ekspertka zwróciła szczególną uwagę na fakt, że dostęp do publicznych placówek zapewniających odpowiednią opiekę w zakresie rehabilitacji jest nieproporcjonalny w stosunku do potrzeb dzieci z Zespołem Retta oraz dziewczynki z tą chorobą wymagają również opieki neurologicznej, kardiologicznej oraz ortopedycznej Ponadto, Pani dr hab. n.med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk uważa, że lek Daybue będzie mógł być stosowany u wszystkich pacjentek z zespołem Retta, a wskazane jest stosowanie u najmłodszych pacjentek, tuż po rozpoznaniu choroby. Ekspertka uznała, że lek Daybue stanowi obecnie jedyną i najlepszą terapeutyczną dla pacjentek z tym rzadkim zespołem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Daybue do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 67 300 zł za butelkę 450 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą od hurtowni farmaceutycznej w dniu 17 września 2023 r.). Dla produktu leczniczego Daybue nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Koszt substancji czynnej trofinetyd przypadający na jednego pacjenta w skali roku jest zależny od masy ciała i wyniesie:

- 2,77 mln zł dla pacjenta o masie ciała od 9 kg do mniej niż 12 kg,
- 3,32 mln zł dla pacjenta o masie ciała od 12 kg do mniej niż 20 kg,
- 4,43 mln zł dla pacjenta o masie ciała od 20 kg do mniej niż 35 kg,
- 5,53 mln zł dla pacjenta o masie ciała od 35 kg do mniej niż 50 kg,
- 6,64 mln zł dla pacjenta o masie ciała od 50 kg lub więcej.

Roczny koszt stosowania leku Daybue w całej populacji pacjentów (N=450), określonej w oparciu o oszacowania ekspertki klinicznej wynosi około 1,99 mld zł.

Należy przy tym zaznaczyć, że w obliczeniach wykorzystane dane dotyczące masy ciała z publikacji Glaze 2019, obejmującego populację w wieku 5-15 lat, nie odnaleziono danych dotyczących masy ciała pacjentów w badaniu LAVENDER, z kolei w badaniu Glaze 2017 obejmujących pacjentów w wieku starszym, średni wiek wynosił 25 lat (zakres: 16-44), przedstawiono wyłącznie BMI. Należy przy tym zaznaczyć, że charakterystyka polskich

pacjentów może być inna niż pacjentów w badaniach, w związku z powyższym należy traktować powyższe obliczenia jako pogładowe, wskazujące na możliwy rząd wielkości wydatków ponoszonych na refundację produktu leczniczego Daybue w populacji pacjentów z zespołem Retta.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Niepewność co do wielkości populacji docelowej. W obliczeniach uwzględniono oszacowania ekspertki klinicznej, należy zauważyć że wskazana przez ekspertkę liczebność jest zbliżona do liczby pacjentów u których sprawozdano zespół Retta w 2022 r. zgodnie z danymi NFZ.
- Stosowana dawka produktu leczniczego Daybue jest zależna od masy ciała – nie odnaleziono informacji dot. charakterystyki populacji osób z zespołem Retta w Polsce. W obliczeniach wykorzystano dane z badania Glaze 2019.
- Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosowali lek Daybue przez cały rok, należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania RCT LAVENDER 17,2% uczestników przerwało leczenie, w publikacji nie wskazano jednak po jakim okresie obserwacji.
- Przyjęto koszt BSC jako koszt nieróżniący – w oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Daybue.
- Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

12. Źródła

Badania pierwotne	
LAVENDER Neul 2023	Neul, Jeffrey, et al. "Treatment with trofinetide shows benefit compared to placebo for the ability to communicate in individuals with Rett syndrome: a secondary analysis of the LAVENDER study (P13-9.006)." (2023). https://n.neurology.org/content/100/17_Supplement_2/3422.abstract (data dostępu: 28.11.2023)
LAVENDER Percy2023b	Treatment with trofinetide shows benefit compared to placebo for the ability to communicate in individuals with Rett syndrome: a secondary analysis of the LAVENDER study, https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/54535 (data dostępu 28.11.2023 r.)
Glaze 2017	Glaze, Daniel G., et al. "A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study of trofinetide in the treatment of Rett syndrome." <i>Pediatric neurology</i> 76 (2017): 37-46, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899417304058 (data dostępu: 28.11.2023)
Glaze 2019	Glaze, Daniel G., et al. "Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome." <i>Neurology</i> 92.16 (2019): e1912-e1925, https://n.neurology.org/content/92/16/e1912.abstract (data dostępu: 28.11.2023)
DAFFODIL Percy2023a	Percy, Alan, et al. "Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: an open-label study in girls 2 to 4 years of age (P13-9.005)." (2023), https://n.neurology.org/content/100/17_Supplement_2/1378.abstract (data dostępu: 28.11.2023)
LILAC-1	Open-Label Extension Study of Trofinetide for the Treatment of Girls and Women With Rett Syndrome (LILAC™) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279314 (data dostępu 29.11.2023 r.)
LILAC-2	Open-Label Extension Study of Trofinetide for Rett Syndrome https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776746?term=%20NCT04776746&rank=1 (data dostępu 29.11.2023 r.)
Rekomendacje kliniczne	
Konsensus Ekspertów 2013	Leonard, Helen, et al. "Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome." <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> 57.4 (2013): 451. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906202/ (data dostępu; 27.11.2023 r.)
Konsensus Ekspertów 2016	Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, Woodhead H, Fyfe S, Ward LM, Munns C, Motil K, Tarquinio D, Shapiro JR, Brismar T, Ben-Zeev B, Bisgaard AM, Coppola G, Ellaway C, Freilinger M, Geerts S, Humphreys P, Jones M, Lane J, Larsson G, Lotan M, Percy A, Pineda M, Skinner S, Syhler B, Thompson S, Weiss B, Witt Engerström I, Downs J. Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence. <i>PLoS One</i> . 2016 Feb 5;11(2):e0146824. doi: 10.1371/journal.pone.0146824. PMID: 26849438; PMCID: PMC4743907. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743907/ (data dostępu 28.11.2023 r.)
Konsensus Ekspertów 2020	Fu, Cary, et al. "Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan." <i>BMJ paediatrics open</i> 4.1 (2020). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488790/ (data dostępu; 27.11.2023 r.)
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020	Townend, Gillian S., et al. "Development of consensus-based guidelines for managing communication of individuals with Rett syndrome." <i>Augmentative and Alternative Communication</i> 36.2 (2020): 71-81. https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/62752999/Rett_Syndrome_Communication_Guidelines_Handbook_full_copy_March_2021_LOCKED.pdf (data dostępu; 27.11.2023 r.)
Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2020 – metodyka	Townend, Gillian S., et al. "Development of consensus-based guidelines for managing communication of individuals with Rett syndrome." <i>Augmentative and Alternative Communication</i> 36.2 (2020): 71-81. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07434618.2020.1785009 (data dostępu; 27.11.2023 r.)

Pozostałe publikacje

- Medycyna Praktyczna** <https://www.mp.pl/neurologia/choroby/choroby-rzadkie/inne-rzadkie/49495,zespol-retta.1> (data dostępu; 27.11.2023 r)
- Orphanet** https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN&diseaseGroup=rett (data dostępu: 27.11.2023 r.)
- Ulotka Daybue** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217026s000lbl.pdf (data dostępu 27.11.2023 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	rett[Title/Abstract]	4,255
2	rett syndrome[Title/Abstract]	3,936
3	Rett Syndrome[MeSH Terms]	2,969
4	mental retardation[MeSH Terms]	105,984
5	mental retardation[Title/Abstract]	28,769
6	epilepsy[Title/Abstract]	131,553
7	epilepsy[MeSH Terms]	127,034
8	Rett Syndrome Behaviour Questionnaire[Title/Abstract]	14
9	MECP2[Title/Abstract]	3,469
10	methyl-CpG-binding protein 2[Title/Abstract]	1,402
11	gait dysfunction[Title/Abstract]	465
12	hand stereotyp*[Title/Abstract]	122
13	skill regression[Title/Abstract]	9
14	scoliosis[Title/Abstract]	25,86
15	seizur*[Title/Abstract]	146,188
16	Gastrointestinal dysfunction[Title/Abstract]	1,337
17	constipation[Title/Abstract]	30,362
18	reflux[Title/Abstract]	61,498
19	gastroesophag* reflux[Title/Abstract]	30,938
20	pediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract]	69
21	paediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract]	10
22	verbal communication[Title/Abstract]	2,734
23	intellectual disabilit*[Title/Abstract]	26,205
24	ataxia[Title/Abstract]	41,872
25	loss of communication[Title/Abstract]	2
26	joint contractur*[Title/Abstract]	2,345
27	muscle weakness[Title/Abstract]	18,471
28	"Loss"[All Fields] AND "purposeful hand use"[Title/Abstract]	23
29	Cerebroatroph*[Title/Abstract]	5
30	(((((Cerebroatroph*[Title/Abstract]) OR ("Loss"[All Fields] AND "purposeful hand use"[Title/Abstract])) OR (muscle weakness[Title/Abstract])) OR (joint contractur*[Title/Abstract])) OR (loss of communication[Title/Abstract])) OR (ataxia[Title/Abstract])) OR (intellectual disabilit*[Title/Abstract])) OR (verbal communication[Title/Abstract])) OR (paediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract])) OR (pediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract])) OR (gastroesophag* reflux[Title/Abstract])) OR (reflux[Title/Abstract])) OR (constipation[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal dysfunction[Title/Abstract])) OR (seizur*[Title/Abstract])) OR (scoliosis[Title/Abstract])) OR (skill regression[Title/Abstract])) OR (hand stereotyp*[Title/Abstract])) OR (gait dysfunction[Title/Abstract])) OR (methyl-CpG-binding protein 2[Title/Abstract])) OR (MECP2[Title/Abstract])) OR (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire[Title/Abstract])) OR (epilepsy[MeSH Terms])) OR (epilepsy[Title/Abstract])) OR (mental retardation[Title/Abstract])) OR (mental retardation[MeSH Terms])) OR (Rett Syndrome[MeSH Terms])) OR (rett syndrome[Title/Abstract])) OR (rett[Title/Abstract])	534,69

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
31	NNZ-2566[Title/Abstract]	10
32	daybue[Title/Abstract]	3
33	trofinetide[Title/Abstract]	17
34	glycine-proline-glutamate[Title/Abstract]	37
35	((glycine-proline-glutamate[Title/Abstract]) OR (trofinetide[Title/Abstract])) OR (daybue[Title/Abstract]) OR (NNZ-2566[Title/Abstract])	53
36	((((glycine-proline-glutamate[Title/Abstract]) OR (trofinetide[Title/Abstract])) OR (daybue[Title/Abstract])) OR (NNZ-2566[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((Cerebroatroph*[Title/Abstract]) OR ("Loss"[All Fields] AND "purposeful hand use"[Title/Abstract])) OR (muscle weakness[Title/Abstract])) OR (joint contractur*[Title/Abstract])) OR (loss of communication[Title/Abstract])) OR (ataxia[Title/Abstract])) OR (intellectual disabilit*[Title/Abstract])) OR (verbal communication[Title/Abstract])) OR (paediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract])) OR (pediatric neurodevelopmen*[Title/Abstract])) OR (gastroesophag* reflux[Title/Abstract])) OR (reflux[Title/Abstract])) OR (constipation[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal dysfunction[Title/Abstract])) OR (seizur*[Title/Abstract])) OR (scoliosis[Title/Abstract])) OR (skill regression[Title/Abstract])) OR (hand stereotyp*[Title/Abstract])) OR (gait dysfunction[Title/Abstract])) OR (methyl-CpG-binding protein 2[Title/Abstract])) OR (MECP2[Title/Abstract])) OR (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire[Title/Abstract])) OR (epilepsy[MeSH Terms])) OR (epilepsy[Title/Abstract])) OR (mental retardation[Title/Abstract])) OR (mental retardation[MeSH Terms])) OR (Rett Syndrome[MeSH Terms])) OR (rett syndrome[Title/Abstract])) OR (rett[Title/Abstract]))	17

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	rett.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	7164
2	rett syndrome.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	6913
3	rett disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	6
4	epilepsy.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	255282
5	Rett Syndrome Behaviour Questionnaire.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	16
6	MECP2.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	4844
7	methyl-CpG-binding protein 2.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	5206
8	gait dysfunction.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	785
9	hand stereotyp*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	188
10	skill regression.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	15
11	scoliosis.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	43415
12	seizur*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	294290
13	Gastrointestinal dysfunction.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1922

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
	candidate term word]	
14	constipation.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	123356
15	gastroesophag* reflux.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	73287
16	rtt.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	2870
17	pediatric neurodevelopm*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	93
18	verbal communication.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	19961
19	FOXG1.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	974
20	CDKL5.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	954
21	intellectual disabilit*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	37496
22	ataxia.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	84494
23	loss of communication.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	257
24	joint contractur*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	5751
25	muscle weakness.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	70107
26	daybue.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	4
27	trofinetide.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	79
28	glycine-proline-glutamate.mp.	45
29	mental retardation.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	42290
30	Heredodegenerative Disorders.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	37
31	Nervous System.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1105155
32	neonatal disorders.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	272
33	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 29 or 30 or 31 or 32	1894888
34	NNZ-2566.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	44
35	26 or 27 or 28 or 34	131

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
36	34 and 35	85

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	rett	201
#2	MeSH descriptor: [Rett Syndrome] explode all trees	64
#3	MeSH descriptor: [Mental Retardation, X-Linked] explode all trees	262
#4	rett disease	87
#5	rett disorder	94
#6	ataxia	1700
#7	loss of Purposeful Hand Use Syndrome	21
#8	Loss of Purposeful Hand Use	38
#9	Hyperammonemia	175
#10	gait dysfunction	1012
#11	MECP2	27
#12	methyl-CpG-binding protein 2	1
#13	epilepsy	9634
#14	seizur*	10972
#15	hand stereotyp*	69
#16	skill regression	863
#17	Gastrointestinal dysfunction	2920
#18	constipation	15986
#19	gastroesophag* reflux	4996
#20	FOXG1	1
#21	CDKL5	27
#22	intellectual disabilit*	2546
#23	rtt	129
#24	loss of communication	2786
#25	joint contractur*	592
#26	muscle weakness	5343
#27	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	50848
#28	daybue	0
#29	trofinetide	16
#30	#28 or #29	16
#31	#27 and #30	16
#32	NNZ-2566	14
#33	#32 or #30	28
#34	#27 and #33	21