



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 142/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daybue  
(trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Daybue (trofinetide), roztwór doustny 200 mg/ml we wskazaniu: zespół Retta.*

**Uzasadnienie**

*Zespół Retta jest zaburzeniem neurorozwojowym powiązaniem z dziedziczeniem chromosomu X charakteryzującym się gwałtownym cofnięciem rozwojowym w niemowlęctwie, częściowym lub całkowitym zanikaniem celowych ruchów rąk, utracie zdolności mowy, nieprawidłowościami chodu, opóźnieniem wzrostu głowy, niepełnosprawnością intelektualną, drgawkami i zaburzeniami oddychania. Zespół Retta jest chorobą nieuleczalną, a w jej przebiegu stosuje się obecnie rehabilitację i leczenie objawowe. Zespół jest rzadko raportowany u mężczyzn, gdzie często prowadzi do śmierci przed narodzeniem lub we wczesnym niemowlęctwie. Zdaniem Eksperta w Polsce jest obecnie ok. 500 pacjentów z zespołem Retta, spośród których u około 450 oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.*

*Odnaleziono cztery badania pierwotne dotyczące zastosowania trofinetydu w zespole Retta:*

- *LAVENDER, NCT04181723 – Neul 2023, Percy 2023b – wieloośrodkowe, badanie randomizowane III fazy w którym pacjentkom z zespołem Retta podawano dwa razy dziennie trofinetyd (n = 93) lub placebo (N = 94) przez 12 tygodni. Tylko to badanie jest badaniem III fazy i zostało opisane w dokumencie pełnotekstowym.*
- *DAFFODIL, NCT04988867 – Percy 2023a – trwające, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte jednoramienne badanie fazy II/III mające na celu określenie bezpieczeństwa, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki trofenetydu 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 – 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.

- 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).

W badaniu Lavender wykazano, że w grupie pacjentek przyjmujących trofinetyd wystąpiła istotna statystycznie poprawa w średniej ocenie całkowitego wyniku RSBQ (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) liczonej przy pomocy metody LSM (least squares mean) w porównaniu do placebo. Średni wynik CGI-I (skala ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów) był bardziej korzystny w grupie stosującej trofinetyd w porównaniu do placebo. Po skończeniu badania, pacjentki mogły przejść do 40-tygodniowego jednoramiennego badania obserwacyjnego LILAC-1, którego wyników dotychczas nie publikowano.

Wyniki badania DAFFODIL przedstawiono wyłącznie w formie abstraktu. Jest ono jedynym badaniem do którego włączono pacjentki młodsze tj. w wieku 2-4 lata.

Badanie Neu-2566-RETT-002: zaobserwowano zmianę wartości wyników wskaźników RSBQ (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) na korzyść trofinetydu. Jednocześnie, 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.

Badanie Neu-2566-RETT-001: 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, jednak założenie znamienności przy  $p < 0,2$  jest znacznie mniej restrykcyjne niż powszechnie przyjmowane  $p < 0,05$ .

Ocena bezpieczeństwa stosowania leku przedstawiona w badaniu LAVENDER oraz w badaniach długoterminowych wykazała, że u 85% pacjentów leczonych Trofinetydem wystąpiła biegunka. W badaniach długoterminowych 2,2% pacjentów przerwało leczenie preparatem DAYBUE z powodu utraty masy ciała.

Szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Daybue do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 67 300 zł za butelkę 450 ml. Koszt substancji czynnej trofinetyd przypadający na jednego pacjenta w skali roku jest zależny od masy ciała i wyniesie od 2,77 mln zł (dla pacjenta o masie ciała od 9 kg do mniej niż 12 kg) do 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.

*Lek Daybue (trofinetide) nie jest zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków i nie znajduje się obecnie w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania trofinetydu w leczeniu zespołu Retta. W odnalezionych wytycznych nie wskazano trofinetydu jako opcji terapeutycznej w leczeniu chorych z zespołem Retta.*

Główne argumenty decyzji:

- *brak badań pozwalających na wiarygodną ocenę długotrwałego efektu stosowania i bezpieczeństwa trofinetydu w leczeniu zespołu Retta, co jest kluczowe z uwagi na postępujący charakter choroby;*
- *wątpliwości co do siły efektu terapii przy braku efektu wyleczenia;*
- *brak rejestracji przez Europejską Agencję Leków i brak wytycznych klinicznych zalecających stosowanie trofinetydu w zespole Retta;*
- *niezwykle wysoki koszt terapii, nieadekwatny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.27.2023; „Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta”; data ukończenia opracowania: 30 listopada 2023 r.