



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Daybu

Parere negativo per il trattamento della sindrome di Rett

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Marzo 2026

Il 26 febbraio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere negativo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Daybu (trofinetide) per il trattamento della sindrome di Rett.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Daybu (trofinetide) è un analogo sintetico del tripeptide ammino-terminale dell'*Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), molecola fondamentale nello sviluppo e funzionamento del sistema nervoso. Trofinetide sembra agire sui processi infiammatori del sistema nervoso e sulla plasticità sinaptica, ma il meccanismo d'azione secondo il quale potrebbe avere effetti terapeutici nella sindrome di Rett non è noto.

Il farmaco ha ricevuto da EMA la designazione di farmaco orfano nel 2015 ed è stato approvato nel 2023 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della sindrome di Rett in adulti e bambini a partire dai 2 anni.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome di Rett (RTT) è un raro e grave disturbo del neurosviluppo legato al cromosoma X. Nella maggior parte dei casi, la malattia è causata da mutazioni nel gene *MECP2*, che codifica la proteina legante metil-CpG 2, essenziale per la maturazione neuronale e la plasticità sinaptica. La RTT colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un'incidenza di circa 1 su 10.000-15.000 nate, ma può manifestarsi in piccola percentuale anche nel sesso maschile. I soggetti con RTT presentano uno sviluppo apparentemente normale dopo la nascita, seguito da una regressione delle abilità motorie e linguistiche acquisite tra i 6 e i 18 mesi di età. I sintomi includono la perdita del linguaggio e limitata capacità di comunicazione non verbale, perdita dell'uso funzionale delle mani e comparsa di movimenti stereotipati, grave compromissione delle capacità motorie fini e grossolane, anomalie della deambulazione e disturbi gastrointestinali. Possono, inoltre, insorgere epilessia, disfunzioni respiratorie e gravi difficoltà di deglutizione, che spesso richiedono l'uso di sondini per la nutrizione. Non sono disponibili trattamenti farmacologici specifici, e la gestione dei pazienti prevede un approccio multidisciplinare, con l'obiettivo di controllare i sintomi e ottimizzare le abilità fisiche e comunicative del soggetto.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

La sicurezza e l'efficacia di Daybu sono state valutate nel *trial* LAVENDER, studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo che ha arruolato 187 ragazze e donne con sindrome di Rett, le quali hanno ricevuto Daybu o placebo ogni giorno per 12 settimane. Gli *endpoint* primari di efficacia includevano le variazioni nei punteggi dei pazienti su due scale standardizzate: la scala *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire* (RSBQ), per la variazione dei sintomi comportamentali, emotivi e fisici dei pazienti, e la scala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I), per il monitoraggio del miglioramento clinico globale. Lo studio ha dimostrato una differenza statisticamente significativa in favore del farmaco negli *endpoint* co-primari.

Tuttavia, l'EMA ha ritenuto troppo limitati e non clinicamente significativi gli effetti osservati dopo 12 settimane di trattamento.

Inoltre, non sono stati valutati i diversi sintomi della sindrome di Rett e un elevato numero di pazienti che si è ritirato dallo studio, rendendo complessa la valutazione dei dati di efficacia a lungo termine. Infine, l'Agenzia ha ritenuto lo studio non adeguato poiché non prevedeva l'arruolamento di pazienti nelle diverse fasi della malattia.

Per queste motivazioni, l'Agenzia ha ritenuto che i benefici di Daybu nel trattamento della sindrome di Rett non siano stati dimostrati e ha raccomandato di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Bibliografia

- [EMA. Refusal of the marketing authorisation for Daybu \(trofinetide\)](#)
- Barrett AM et al. Assessing Experiences With Trofinetide for Rett Syndrome: Interviews With Caregivers of Participants in Clinical Trials. Clin Ther. 2025 Mar;47(3):181-188. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.12.012.
- Darwish M et al. Population Pharmacokinetic Modeling to Support Trofinetide Dosing for the Treatment of Rett Syndrome. Adv Ther. 2025 Feb;42(2):1026-1043. doi:10.1007/s12325-024-03056-9.
- NCT04181723. Study of Trofinetide for the Treatment of Girls and Women With Rett Syndrome (LAVENDER)