



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Daybu

Parere positivo per il trattamento dei sintomi
neurocomportamentali della sindrome di Rett

Autore: Noemi Nicosia

Revisore: Silvia Pelucchi

Luglio 2026

Il 25 Giugno 2026, a seguito di una procedura di riesame, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Daybu (trofinetide) sotto forma di soluzione orale per il trattamento dei sintomi neurocomportamentali della sindrome di Rett in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 5 anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Daybu è trofinetide (ATC code: N07XX24), appartenente al gruppo dei farmaci attivi sul sistema nervoso. Trofinetide è un analogo sintetico del tripeptide N-terminale glicina-prolina-glutammato (GPE) dell'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1), un fattore di crescita prodotto nel sistema nervoso centrale da neuroni e cellule gliali, essenziale per il normale sviluppo, la maturazione e la funzione delle connessioni sinaptiche. Il meccanismo d'azione di trofinetide non è stato completamente chiarito. Tuttavia, studi preclinici hanno dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre i processi di neuroinfiammazione e di favorire la maturazione e la plasticità sinaptica nei neuroni con deficit della proteina MeCP2. Si ritiene, pertanto, che trofinetide eserciti il proprio effetto terapeutico migliorando la funzione sinaptica compromessa nella sindrome di Rett e contrastando alcune delle alterazioni neuronali caratteristiche della malattia.

Daybu sarà disponibile alla concentrazione di 200 mg/ml sotto forma di soluzione, da somministrare, per via orale o tramite sonda gastrica, due volte al giorno, con dosaggio basato sul peso corporeo.

A febbraio 2026 il CHMP aveva espresso un parere negativo, ritenendo troppo limitati e non clinicamente significativi gli effetti riportati negli studi a supporto.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La sindrome di Rett è una grave malattia del neurosviluppo legata al cromosoma X, con una prevalenza stimata di circa 1 caso ogni 10.000-15.000 nate femmine. In oltre il 95% dei casi, la patologia è causata da mutazioni con perdita di funzione del gene *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*), localizzato sul cromosoma Xq28, che codifica per la proteina regolatrice della trascrizione genica essenziale per la maturazione neuronale e la plasticità sinaptica. La malattia colpisce prevalentemente il sesso femminile, anche se può manifestarsi in piccola percentuale anche nel sesso maschile, e si manifesta dopo un iniziale periodo di sviluppo apparentemente normale, tipicamente tra i 6 e i 18 mesi di vita, con una regressione caratterizzata dalla perdita del linguaggio e delle abilità motorie precedentemente acquisite. Il decorso clinico progredisce attraverso quattro fasi caratteristiche: una fase di esordio precoce con rallentamento dello sviluppo e ipotonia, una fase di regressione rapida con perdita dell'uso finalizzato delle mani, comparsa di stereotipie manuali e insorgenza di crisi epilettiche, una fase di stabilizzazione con aprassia persistente, atassia e peggioramento della scoliosi, e infine una fase tardiva di deterioramento motorio progressivo con possibile perdita della deambulazione. I sintomi neurocomportamentali —movimenti ripetitivi delle mani, irrequietezza, alterazioni dell'umore, ansia e disturbi del sonno e della comunicazione — rappresentano una componente centrale e particolarmente invalidante della malattia, con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro *caregiver*.

La gestione terapeutica della sindrome di Rett è stata storicamente limitata al trattamento sintomatico delle complicanze. I farmaci antiepilettici vengono impiegati per il controllo delle crisi convulsive, che interessano fino al 70-90% dei pazienti e risultano farmacoresistenti in circa un terzo dei casi. La melatonina e altri agenti sedativi sono utilizzati per i disturbi del sonno; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) possono essere considerati per i sintomi comportamentali e d'ansia; la fisioterapia, la terapia occupazionale e gli interventi ortopedici sono

necessari per la gestione della scoliosi progressiva e del deterioramento motorio. Tuttavia, nessuno di questi approcci è specificamente diretto alla patologia di base, né modifica il decorso della malattia. Prima dell'autorizzazione di Daybu, non esisteva in Europa alcun trattamento approvato specificamente per la sindrome di Rett.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova autorizzazione

L'efficacia di Daybu è stata valutata nello studio registrativo di fase III LAVENDER (NCT04181723), randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 12 settimane, che ha coinvolto 187 pazienti di sesso femminile con sindrome di Rett, di età compresa tra 5 e 20 anni. Le partecipanti sono state randomizzate in rapporto 1:1 a ricevere trofinetide, con dosaggio basato sul peso corporeo, oppure placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con trofinetide ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi neurocomportamentali, valutato mediante il *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire* (RSBQ), e dello stato clinico globale, misurato mediante la scala *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I). È stato, inoltre, osservato un miglioramento significativo nell'*endpoint* secondario chiave relativo alle abilità comunicative. Sebbene l'entità degli effetti fosse ridotta, nella rivalutazione di giugno la loro rilevanza clinica è stata considerata accettabile dal CHMP, sulla base dell'insieme complessivo dei dati disponibili, considerando la gravità e la rarità della patologia. Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente osservati comprendevano diarrea, vomito e perdita di peso. La diarrea ha rappresentato l'evento avverso più frequente e la principale causa di interruzione del trattamento; pertanto, durante la terapia è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di idratazione, del peso corporeo e dello stato nutrizionale dei pazienti.

Bibliografia

- [EMA. Daybu \(trofinetide\). EMEA/H/C/006482.](#)
- Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med.* 2023;29:1468-1475. doi: 10.1038/s41591-023-02398-1
- Percy AK, Ananth A, Neul JL. Rett syndrome: the emerging landscape of treatment strategies. *CNS Drugs.* 2024;38:851-867. doi: 10.1007/s40263-024-01106-y
- Samanta D. Disease-modifying therapies for Rett syndrome: a review for neurologists. *Front Neurol.* 2026;17:1766679. doi: 10.3389/fneur.2026.1766679