



Trofinetid vid Retts syndrom

Tidig bedömningsrapport 2025-09-01

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Trofinetid (Daybue?)
Nyhetsbeskrivning	Första behandlingen vid Retts syndrom.
Klassificering	ATC-kod: N07XX24
Företag	ACADIA Pharmaceuticals, Neuren Pharmaceuticals och Walter Reed Army Institute of Research.
Indikation, förväntad	Behandling vid Retts syndrom från 2 års ålder.
Verkningsmekanism	Trofinetid är en syntetisk analog av tripeptiden glycin-prolin-glutamat [1]. Verkningsmekanismen vid Retts syndrom är okänd [2].
Dosering, förväntad	Doseras två gånger per dygn utifrån patientens viktkategori [2].
Administreringsätt	Oral lösning 200 mg/mL.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2025-01 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-02 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> I USA och Kanada med varumärkesnamnet Daybue [3]
Berörd vårdverksamhet	Specialistmottagning inom barnneurologi, neurologi eller annan verksamhet som handlägger patienter med Retts syndrom.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Enligt uppgift från en apotekskedja i USA kostar 450 mL omkring \$11 126 [4] vilket blir drygt 124 000 kr. Årskostnaden beräknas till mellan 5 miljoner kr med den lägsta doseringen (25 mL x 2) och 12 miljoner kr med den högsta doseringen (60 mL x 2). Årskostnaden vid en vikt mellan 20 och 35 kg (doseringen 40 mL 2 gånger per dygn) blir då drygt 8 miljoner kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ingen extra diagnostik utöver rutinemässig utredning av Retts syndrom. Diagnosen är klinisk men genetisk analys görs rutinemässigt vid misstanke om Retts syndrom [5].
Annan påverkan	Det kan bli aktuellt att uppdatera behandlingsriktlinjer.
Sjukdomen	
Förekomst	De allra flesta med Retts syndrom har en genetisk variant i MECP2 som sitter på X-kromosomen. Det protein som MECP2 kodar för är involverat i reglering av andra gener som har betydelse för nervcellernas utveckling och funktion. Retts syndrom förekommer framför allt hos flickor och kvinnor. I Sverige har cirka 300 flickor och



Sjukdomen	
	kvinnor syndromet och varje år föds det 5–6 flickor med syndromet. Några få pojkar och män har syndromet [6].
Sjukdomens svårighetsgrad	Retts syndrom påverkar den neurologiska utvecklingen vilket leder till motoriska och intellektuella funktionsnedsättningar. Kvinnor kan leva upp till medelåldern, medan de få pojkar som föds ofta har svår sjukdom med encefalopati och uppnår sällan vuxen ålder [5, 6]. Flickor har ofta inga tydliga symtom under de första 6–18 månaderna av livet. Symtomen tillkommer därefter i olika faser: stagnationsfas, regressionsfas, stationär fas och motorisk försämringsfas. Den kliniska bilden inkluderar bland annat nedsatt förmåga till tal, svårigheter att utföra viljemässiga rörelser, stereotypa handrörelser, påverkan på autonoma nervsystemet, epilepsi och felställningar såsom skolios. Påverkan på autonoma nervsystemet innebär bland annat avvikelser i andningsmönster, hjärtrytm och tarmfunktion. Barn och vuxna behöver habiliterande insatser [6, 7].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det finns ingen botande behandling eller behandling som förhindrar sjukdomsförloppet • Behandling är symtomatisk <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer [6] Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd: Retts syndrom https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/retts-syndrom/</p>

Vetenskaplig dokumentation			
	LAVENDER ACP-2566-003 (NCT04181723) [8-10]	LILAC ACP-25566-004 (NCT04279314) [11, 12]	LILAC-2 ACP-2566-005 (NCT04776746) [13, 14]
Typ av studie	Fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter	Öppen förlängningsstudie av fas 3-studien (LAVENDER), multicenter	Öppen förlängningsstudie av LILAC
Status	Avslutad	Avslutad	Avbruten
Antal patienter	187 (enbart flickor och kvinnor)	154 (enbart flickor och kvinnor)	77
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor och flickor mellan 5 och 20 år • Mutation i MECP2-genen • RTT clinical severity scale: 10–36 • CGI-S: ≥ 4 • ≥ 6 månader sedan regressionsfasen 	Deltagande i LAVENDER-studien	Kvinnor och flickor (5–21 år), som deltagit i LILAC-studien under 40 veckor.
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk signifikant kardiovaskulär, endokrinologisk, njur-, lever-, luftvägs- eller gastrointestinal sjukdom 	Se LAVENDER-studien	<ul style="list-style-type: none"> • Se LAVENDER-studien • Påbörjad behandling med tillväxthormon • Påbörjad behandling med IGF-1 • Påbörjad behandling med insulin
Interventions-behandling	Trofinetid oral lösning (200 mg/mL) Dosering baserat på viktkategori: 12–20 kg: 30 ml (6 gram) två gånger dagligen >20–35 kg: 40 ml (8 gram) två gånger dagligen >35–50 kg: 50 ml (10 gram) två gånger dagligen >50 kg: 60 ml (12 gram) två gånger dagligen 12 veckors behandling	Trofinetid oral lösning (200 mg/mL) Oavsett placebo eller aktiv substans i LAVENDER-studien erhöjll alla deltagare aktiv substans i den öppna LILAC-studien. Samma dosregim av trofinetid som i LAVENDER-studien. 40 veckors behandling	Trofinetid oral lösning (200 mg/mL) under cirka 32 månader eller tills preparatet blir godkänt.
Jämförelsearm	Placebo	Ingen	Ingen

Vetenskaplig dokumentation			
<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Studien hade två primära utfallsmått. Efter 12 veckors behandling förelåg det statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo.</p> <p>1) Medelvärdesförändring ± SEM i RSBQ-poäng enligt minsta kvadratmetoden (LSM) Trofinetid: -4,9 ± 0,94 från 43,7 vid studiestart (n=91) Placebo: -1,7 ± 0,90 från 44,5 vid studiestart (n=93) Skillnad i medelvärdesförändring (LSM): -3,1 (95% KI: -5,7 till -0,6)</p> <p>2) CGI-I-medelpoäng ± SEM enligt LSM Trofinetid: 3,5 ± 0,07 Placebo: 3,8 ± 0,07 Skillnad i medelpoäng (LSM): -0,3 (95 % KI: -0,5 till -0,1)</p>	<p>Andel patienter med biverkning: 92,9 % (143/154) Vanligaste biverkningarna var diarré (74,7%), kräkningar (28,6%) och Covid-19 (11,0%)</p> <p>Andel med allvarlig biverkning (SAE): 12,3 % (19/154) varav kramper (seizure) 3,2 % och pneumoni 2,6 %</p> <p>Andel studieavbrott pga. biverkning: 35,7 % (55/154) Vanligaste orsaken till studieavbrott var diarré (21,4%).</p>	<p>När trofinetid blev godkänt i USA avbröts deltagandet för 61 individer. Medelexponeringstiden 426 dagar (1,2 år)</p> <p>Andel patienter med SAE: 29,9 % (23/77) Dödsfall: n=4</p> <p>Andel studieavbrott pga. biverkning: 11,7 % (9/77)</p>
<p>Sekundära utfallsvariabler (urval)</p>	<p>Medelvärdesförändring ± SEM i CSBS-DP-IT Social composite-poäng efter 12 veckor</p> <p>Trofinetid: -0,1 ± 0,28 från 8,7 vid studiestart Placebo: -1,1 ± 0,28 från 8,9 vid studiestart Skillnad i medelvärdesförändring (LSM): 1,0 (95% KI: 0,3 - 1,7)</p>	<p>Genomsnittlig förändring ± SEM i RSBQ poäng från baslinje i LAVENDER-studien till vecka 40 i LILAC-studien Trofinetid 12 v + trofinetid 40 v: -7,3 ± 1,62 (n=44) Placebo 12 v + trofinetid 40 v: -7,0 ± 1,61 (n=44)</p> <p>Genomsnittlig CGI-I poäng ± SEM vid vecka 40 jämfört med baslinje i LILAC-studien Efter 12 v med trofinetid: 3,1 ± 0,11 (n=47)</p>	<p>Genomsnittlig förändring ± SEM i RSBQ poäng från baslinje i LAVENDER-studien efter 104 veckor: -11,8 ± 2,45 (n=22) Trofinetid 12 v + trofinetid 104 v: -9,3 ± 3,38 (n=11) Placebo 12 v + trofinetid 104 v: -13,8 ± 3,61 (n=11)</p>

Vetenskaplig dokumentation			
		Efter tidigare behandling under 12 v med placebo: 3,2 ± 0,14 (n=44) Genomsnittlig förändring ± SEM i CSBS-DP-IT Social composite-poäng från baslinje i LAVENDER-studien till vecka 40 i LILAC-studien Trofinetid 12 v + 40 v 0,2 ± 0,50 Placebo 12 v + 40 v 0,1 ± 0,48	Genomsnittlig CGI-I poäng ± SEM efter vid vecka 12 i LILAC-2 jämfört med baslinje i LILAC-studien Hela populationen: 3,1 ± 0,1 (n=71)
Säkerhet	<p>Dödsfall under studieperioden: Inga</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE) Trofinetid: 3,2 % (3/93) Placebo: 3,2 % (3/94)</p> <p>Studieavbrott på grund av biverkningar Trofinetid: 17,2% (16/93) Placebo: 2,1 % (2/94)</p> <p>Diarré var den vanligaste biverkningen Trofinetid: 80,6% (12,9% avbröt pga. diarré) Placebo: 19,1%</p>	Se primärt utfallsmått.	Se primärt utfallsmått.
<p>CGI-I: <i>Clinical Global Impression-Improvement</i>. CGI-I är en sjugradig skattningsskala som görs av sjukvårdspersonal för att bedöma hur mycket en sjukdom har förbättrats eller försämrats i förhållande till en baslinjenivå (1=väldigt mycket förbättrad, 4=ingen förändring, 7=väldigt mycket försämrad). CGI-S: <i>Clinical global Impression-Severity</i>. CGI-S är en sjugradig skala för att bedöma en sjukdoms svårighetsgrad (1=normal, 4= måttligt sjuk, 7=bland de mest sjuka). CSBS-DP-IT: <i>Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist</i>. CSBS-DP-IT Social Composite innehåller 13 punkter som bedöms av vårdnadshavare. Totalt 26 poäng, där höga poäng indikerar bättre kommunikativ utveckling. KI: Konfidensintervall. LSM: <i>least squares mean</i>. MECP2: <i>Methyl CpG binding protein 2</i>. RSBQ: <i>Rett Syndrom Behaviour Questionnaire</i>, en skattningsskala som görs av vårdnadshavare för att bedöma allvarighet och frekvens av symtom relaterat till Retts syndrom. Totalt 90 poäng där höga poäng indikerar svårare sjukdom. RTT Clinical severity scale: <i>Rett syndrome clinical severity scale</i>, maximalt 58 poäng där höga poäng indikerar allvarligare sjukdom. SAE: <i>serious adverse events</i>, SEM: <i>Standard error of the mean</i></p>			
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Förutom RTT-COMC (Rett Syndrome Clinician Rating of Ability to Communicate Choices), en 7-gradig skala (0=normal funktion; 7 som är den svåraste kommunikationsinskränkningen) som visade en marginell effekt (95 % KI: 0,6–0,0), förelåg ingen skillnad mellan trofinetid och placebo efter 12 veckor i LAVENDER-studien avseende de sekundära utfallsmåtten CGI-S, ICND (inkluderande QoL), RTT-CBI, RTT-HF, RTT-AMB eller RTT-VCOM [10]. Uppgifter om frekvensen av biverkningar och avbrott pga. biverkningar i LILAC, som redovisas i tabellen ovan, är angivna i publikationen [12] och skiljer sig marginellt från det som redovisas på clinicaltrials.gov [11]. Eftersom LILAC-2-studien avbröts när preparatet blev godkänt i USA redovisas behandlingsutfall efter 104 veckor endast för 22 patienter.		



Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Vid sökning på "Rett syndrome" i databasen Adisinsight (2025-02-03) i fas III eller fas II/III erhöles följande: <ul style="list-style-type: none"> • Blarkamesin fas II/III NCT04304482, fas III NCT03941444 • Cannabidiol fas III NCT04252586
Andra indikationer för läkemedlet	Enligt databasen Adisinsight 2025-02-03: <ul style="list-style-type: none"> • Hjärnskador, fas II NCT02100150 avslutad 2016 • Traumatiska hjärnskador, fas II NCT00805818 avslutad 2016 och NCT01366820 avslutad 2016 • Fragilt X-syndrom, fas II NCT01894958 avslutad 2015 Lite oklart om utvecklingen för ovanstående.

Övrigt

Trofinetid är godkänt från två års ålder i USA. Fas 3-studien (LAVENDER) inkluderade patienter från fem års ålder. Enligt den amerikanska produktinformationen stöds behandling hos barn mellan två och fyra års ålder av farmakokinetiska data och säkerhetsdata från en studie som inkluderat 13 pediatriska patienter mellan två och fyra års ålder [2].

År 2020 publicerades ett konsensusdokument med riktlinjer för handläggning av patienter med Retts syndrom [15].

Författare

Harald Eberhardt
ST-läkare
ME Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Carl-Olav Stiller
Överläkare, docent
ME Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration och inga jäv föreligger.

Referenser

1. Keam, S.J., *Trofinetide: First Approval*. *Drugs*, 2023. **83**(9): p. 819-824.
2. FDA. *DAYBUE™. Highlights of prescribing information*. 2023 [cited 2025-03-11]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217026Orig1s000lbl.pdf.
3. Acadia. *Press release Jan 14: Acadia Pharmaceuticals Submits Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for Trofinetide for the Treatment of Rett Syndrome*. 2025 [cited 2025-03-06]; Available from: <https://acadia.com/en-us/media/news-releases/acadia-pharmaceuticals-submits-marketing-authorization>.



4. Drugs.com. *Daybue Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance*. 2025 [cited 2025-03-06]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/daybue>.
5. Gold, W.A., et al., *Rett syndrome*. *Nat Rev Dis Primers*, 2024. **10**(1): p. 84.
6. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd: Retts syndrom*. 2019 [cited 2025-03-11]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/retts-syndrom/>.
7. NHS. *Rett syndrome*. 2023 [cited 2025-03-11]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/rett-syndrome/>.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT04181723 Study of Trofinetide for the Treatment of Girls and Women With Rett Syndrome (LAVENDER™) (has results), April 8 2024* [cited 2025-03-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181723>.
9. Neul, J.L., et al., *Design and outcome measures of LAVENDER, a phase 3 study of trofinetide for Rett syndrome*. *Contemp Clin Trials*, 2022. **114**: p. 106704.
10. Neul, J.L., et al., *Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study*. *Nat Med*, 2023. **29**(6): p. 1468-1475.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT04279314 Open-Label Extension Study of Trofinetide for the Treatment of Girls and Women With Rett Syndrome (LILAC™) (has results), April 11 2024* [cited 2025-03-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279314>.
12. Percy, A.K., et al., *Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Results from the open-label extension LILAC study*. *Med*, 2024. **5**(9): p. 1178-1189.e3.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT04776746 Open-Label Extension Study of Trofinetide for Rett Syndrome (has results), Sept 27, 2024* [cited 2025-03-20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776746>.
14. Percy, A.K., et al., *Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Long-term safety and efficacy results of the 32-month, open-label LILAC-2 study*. *Med*, 2024. **5**(10): p. 1275-1281.e2.
15. Fu, C., et al., *Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan*. *BMJ Paediatr Open*, 2020. **4**(1): p. e000717.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne

