

Оценка минимально клинически значимой разницы в опроснике поведения при синдроме Ретта

Авторы: Симоне Писано¹, Мирко В. Сикирица², Назия Рашид², Ратна Реванкар², Джеймс М. Юаким²

¹Acadia Pharmaceuticals, Базель, Швейцария, в партнёрстве с Amplity;

²Acadia Pharmaceuticals Inc., Сан-Диего, Калифорния, США

Представлено на Международной конференции по синдрому Ретта, 11–12 октября 2025 г., Стамбул, Турция.

Измерение изменений с помощью RSBQ (опросника поведения при синдроме Ретта)

Введение

RSBQ — это широко признанный инструмент, одобренный FDA, который заполняют опекуны для оценки тяжести заболевания и нейроповеденческих симптомов.

- Фиксирует тяжесть и частоту неврологических и поведенческих симптомов в широком возрастном диапазоне — от малышей до взрослых.
- Ценится за простоту, соответствие основным признакам синдрома Ретта и связь с функциональными результатами.

RSBQ: что он измеряет?

RSBQ — это валидный комплексный показатель, шкала оценок из 45 пунктов, которую заполняют опекуны для оценки ряда симптомов при синдроме Ретта:

- дыхание;
- вокализации (звуки, издаваемые ребёнком);
- движения рук или стереотипии (повторяющиеся движения);
- мимика (выражение лица);
- повторяющееся поведение;
- направление взгляда;
- поведение в ночное время;
- настроение.

Чем ниже баллы — тем лучше динамика (снижение симптомов).

Топ-5 эмоциональных и поведенческих проблем, выявленных опекунами в большом исследовании EL-PFDD, подтверждают значимость областей симптомов, оцениваемых с помощью RSBQ:

1. **Нарушение коммуникации/речи:**
 - использует взгляд для передачи чувств, потребностей и желаний.
2. **Нарушение использования рук / повторяющиеся движения рук:**
 - не использует руки для целенаправленного захвата предметов;
 - движения рук однообразны и монотонны;
 - ограниченный репертуар движений рук;
 - трудности с прекращением стереотипных движений рук;
 - повторяющиеся движения пальцами вокруг языка;
 - тенденция сводить руки перед подбородком или грудью;
 - раны на руках из-за повторяющихся движений;
 - повторяющиеся движения руками на расстоянии друг от друга;
 - время, затрачиваемое на рассматривание предметов, больше, чем на их удержание или манипулирование.
3. **Мобильность / равновесие:**
 - хотя может стоять самостоятельно, склонен опираться на предметы или людей;
 - ходит с жёсткими ногами.
4. **Нарушения дыхания:**
 - бывают периоды глубокого и учащённого дыхания;
 - бывают периоды задержки дыхания;
 - проглатывает воздух;
 - с силой выталкивает воздух или слюну изо рта;
 - живот наполняется воздухом и иногда становится твёрдым.
5. **Эмоциональные/поведенческие проблемы:**
 - периоды подавленности без видимой причины;
 - истерический плач в течение длительного времени, который невозможно успокоить;
 - приступы безутешного плача без видимой причины в течение дня;
 - приступы криков без видимой причины в течение дня;
 - резкие перепады настроения;
 - периоды раздражительности без видимой причины;
 - приступы явной тревоги/страха в незнакомых ситуациях;
 - приступы паники;
 - приступы смеха без видимой причины в течение дня;
 - пугается при резких изменениях положения тела;
 - приступы криков без видимой причины в ночное время;
 - приступы смеха без видимой причины в ночное время;
 - приступы безутешного плача без видимой причины в ночное время;
 - раскачивается, если ограничить движения рук.

Сокращения:

- **RSBQ** — опросник поведения при синдроме Ретта (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire);
- **FDA** — Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration);

- **EL-PFDD** — разработка лекарственных средств с учётом интересов пациентов (Externally-Led Patient-Focused Drug Development).

1,2,3,4 слайд

Оценка и интерпретация результатов RSBQ (опросника поведения при синдроме Ретта)

- Опекуны должны оценить, какие характеристики проявляются у пациента **в настоящий момент**.
- Пункты оцениваются по шкале от **0 до 2**, максимальная сумма баллов — **90**.
 - **0 = Неверно**
 - **1 = Частично верно или иногда верно**
 - **2 = Совершенно верно или часто верно**

Пример оценки по пункту 13: «Эпизоды криков без видимой причины в ночное время»

- **Базовый визит (Baseline Visit):** крики несколько раз за ночь → **оценка по RSBQ = 2.**
- **Первый визит после лечения (First FU Visit):** крики один раз за ночь → **оценка по RSBQ = 1.**
- **Второй визит после лечения (Second FU Visit):** крики 3 раза в неделю → **оценка по RSBQ = 1.**

Что такое минимально клинически значимая разница (MCID)?

MCID — это наименьшее изменение клинического показателя, которое пациенты воспринимают как полезное и значимое, чтобы оправдать изменение в лечении или плане ухода.

Важность MCID:

- помогает оценить клиническую значимость наблюдаемых изменений (как для отдельного пациента, так и для группы);
- отражает либо позицию пациента, либо врача;
- на оценку MCID влияют исходная тяжесть симптомов и индивидуальные особенности здоровья в исследуемой группе.

Обзор исследования

Проведён объединённый анализ клинических данных из:

- **исследования фазы 2 RETT-002** (6-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование);
- **исследования фазы 3 LAVENDER** (12-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование).

Цель: оценить MCID для суммарного балла RSBQ у пациентов с синдромом Рettта.

Участники:

- исследование RETT-002 — **82 участницы (женщины)**;
- исследование LAVENDER — **187 участниц (женщин)**.

Методология:

- для оценки MCID использовали метод, основанный на распределении стандартных отклонений (SD) в обеих группах лечения (RETT-002 и LAVENDER);
- использовали средний суммарный балл RSBQ на старте и среднее изменение баллов для расчёта диапазона возможных значений MCID (пороги 0,4 и 0,5 SD).

Результаты оценки MCID по суммарным баллам RSBQ (исследования RETT-002 и LAVENDER)

RETT-002:

- базовый суммарный балл RSBQ:** среднее значение — 39,5 (SD = 11,83) для плацебо, 42,2 (SD = 10,99) для трофинетида; объединённое SD = 11,39; MCID: 4,56 (0,4×SD) и 5,70 (0,5×SD);
- изменение базового суммарного балла RSBQ через 6 недель:** среднее значение — -2,0 (SD = 6,92) для плацебо, -5,8 (SD = 8,99) для трофинетида; объединённое SD = 8,06; MCID: 3,23 (0,4×SD) и 4,03 (0,5×SD).

LAVENDER:

- базовый суммарный балл RSBQ:** среднее значение — 44,5 (SD = 12,20) для плацебо, 43,7 (SD = 11,52) для трофинетида; объединённое SD = 11,87; MCID: 4,75 (0,4×SD) и 5,93 (0,5×SD);
- изменение базового суммарного балла RSBQ через 12 недель:** среднее значение — -1,7 (SD = 9,05) для плацебо, -5,1 (SD = 8,67) для трофинетида; объединённое SD = 8,87; MCID: 3,55 (0,4×SD) и 4,44 (0,5×SD).

Вывод: MCID для суммарного балла RSBQ в исследованиях RETT-002 и LAVENDER оценивается в диапазоне **от 3 до 6 баллов**.

Сокращения:

- MCID** — минимально клинически значимая разница;
- SD** — стандартное отклонение.

Познакомьтесь с Эммой

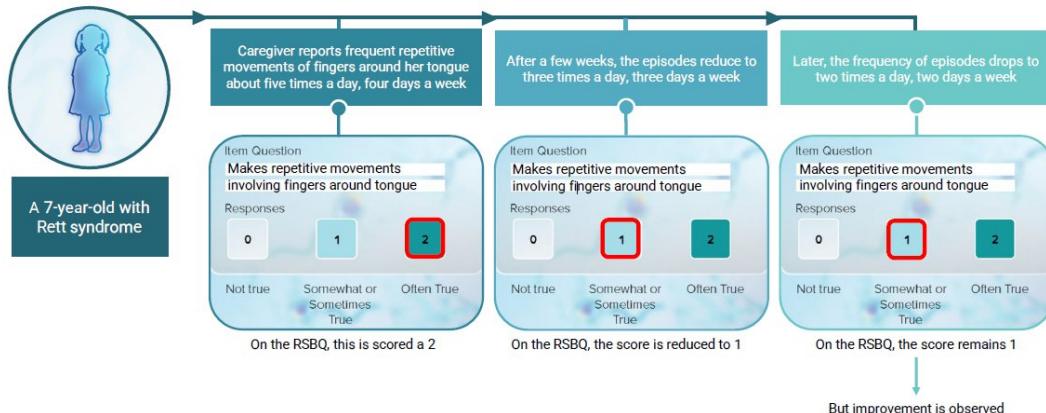
Пример пациента с «клинически значимым результатом»

Эмма — 7-летняя девочка с синдромом Ретта

Результаты: пример клинически значимого исхода у пациентки Эммы

1. Совершает повторяющиеся движения пальцами вокруг языка

1. Makes repetitive movements involving fingers around tongue



- Опекун сообщает, что Эмма совершает повторяющиеся движения пальцами вокруг языка примерно **5 раз в день, 4 дня в неделю**.
- Через несколько недель количество эпизодов сокращается до **3 раз в день, 3 дня в неделю**.
- Позже частота эпизодов снижается до **2 раз в день, 2 дня в неделю**.

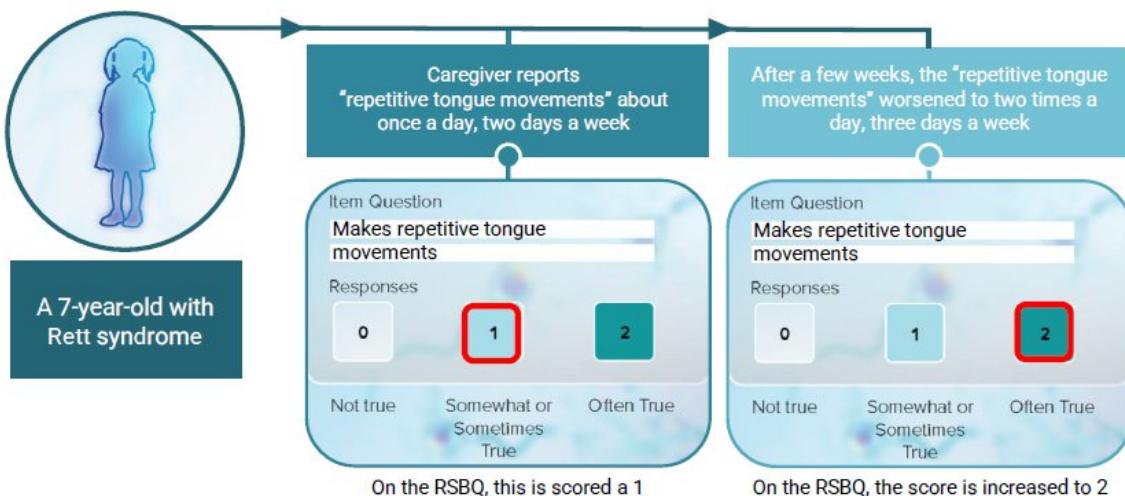
Оценка по опроснику RSBQ (опросник поведения при синдроме Ретта):

- Изначально: **2 балла** («Часто верно»).
- После некоторого времени: **1 балл** («Частично верно или иногда верно»).
- В дальнейшем: **1 балл** сохраняется, но **улучшение наблюдается**.

2. Совершает гримасы ртом

- Никаких изменений не отмечено; **оценка по RSBQ остаётся без изменений — 2 балла**.

3. Совершает повторяющиеся движения языком

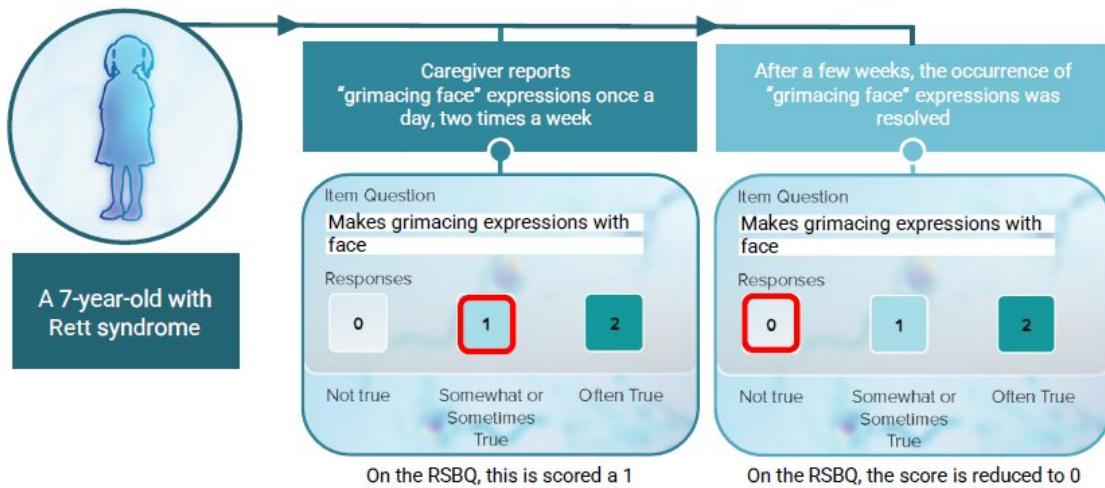


- Опекун сообщает о **повторяющихся движениях языком примерно 1 раз в день, 2 дня в неделю**.
- Через несколько недель ситуация **ухудшается**: движения происходят **2 раза в день, 3 дня в неделю**.

Оценка по RSBQ:

- Изначально: **1 балл** («Частично верно или иногда верно»).
- После некоторого времени: **оценка увеличивается до 2 баллов** («Часто верно»).

4. Совершает гримасы лицом



- Опекун сообщает, что Эмма **гримасничает примерно 1 раз в день, 2 раза в неделю**.
- Через несколько недель **такие проявления полностью исчезают**.

Оценка по RSBQ:

- Изначально: **1 балл** («Частично верно или иногда верно»).
- После некоторого времени: **оценка снижается до 0 баллов** («Неверно»).

9,10,11,12

РЕЗУЛЬТАТЫ

Знакомьтесь с Эммой: пример пациента с клинически значимым исходом

Повторяющиеся движения лица (4 пункта)

Repetitive face movements with 4 items	RSBQ score a few weeks ago	Current RSBQ score	Total RSBQ score change
Makes repetitive movements involving fingers around tongue	2	1	1
Makes mouth grimaces	2	2	0
Makes repetitive tongue movements	1	2	-1
Makes grimacing expressions with face	2	0	2
Total score	7	5	2

↓

A change of 3 or more shows a clinically meaningful outcome

Примечание: изменение на 3 балла или более указывает на клинически значимый исход.

ВЫВОДЫ

Резюме

- Этот анализ даёт первоначальную оценку **MCID (минимально клинически значимой разницы)** для общей оценки по RSBQ, используя данные из клинической программы с применением трофинетида.
- Результаты исследования позволяют предположить, что MCID для общей оценки по RSBQ, скорее всего, находится в диапазоне **от 3 до 6 баллов**.

Источник: Sikirica MV и др. Постер представлен на Конгрессе Международного общества фармакоэкономики и исследований результатов лечения, 13–16 мая 2025 г., Монреаль, Квебек, Канада.

13,14,

ACADIA

Резервные слайды (Back-up slides)

Исходные демографические данные (Baseline demographics)

Показатель	Исследование RETT-002 (N=82)	Исследование LAVENDER (N=187)
Средний возраст (стандартное отклонение), лет	9,7 (3,4)	10,9 (4,6)
Возрастные категории, n (%)		
< 10 лет	52 (63%)	101 (54%)
> 10 лет	30 (37%)	86 (46%)

Важное примечание: безопасность и эффективность применения трофинетида при синдроме Ретта не установлены и не одобрены никакими органами здравоохранения в Европе.

Результаты (RESULTS)

Выводы (CONCLUSIONS)

Резюме (Summary)

- Опросник поведения при синдроме Ретта (RSBQ) — это валидированный инструмент, заполняемый опекунами, который признан Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для оценки основных симптомов синдрома Ретта.¹
- Разнообразие проявлений синдрома Ретта создаёт трудности как в клинических испытаниях, так и в практике, поскольку в определённый момент времени могут доминировать лишь несколько симптомов.¹
- Минимально клинически значимая разница (MCID) важна для понимания клинической значимости наблюдаемых изменений — как на уровне отдельного пациента, так и на уровне группы.²
- Клинически значимое изменение в баллах по опроснику RSBQ — это, как правило, изменение на 3 и более баллов, согласно оценкам MCID, полученным в ходе крупных исследований.³

Источники:

1. Percy AK и др. Front Pediatr. 2023;11:1229553.

2. Mishra B и др. Ann Indian Acad Neurol. 2023;26:334–343.
3. Sikirica MV и др. Постер представлен на Конгрессе Международного общества фармакоэкономики и исследований результатов лечения, 13–16 мая 2025 г., Монреаль, Квебек, Канада (PT15).

15,16,17,18