



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

## **Rystiggo (rozanoliksyzumab)**

**we wskazaniu:**

**do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii (ang. *generalised myasthenia gravis, gMG*) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor, AChR*) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. *muscle-specific tyrosine kinase, MuSK*).**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.6

Data ukończenia: 03.02.2025 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>7</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	10
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka .....	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	22
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich .....	24
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	24
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	26
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>28</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	28
4.1.1. Opis metodyki .....	28
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	28
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	28
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>30</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	30
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	30
5.3 Opis badań .....	31
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	33

5.5	Ocena jakości badań .....	38
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	38
5.5.2.	Opis komparatora .....	38
5.5.3.	Opis punktów końcowych .....	38
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	39
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	39
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	39
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	39
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>41</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	41
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	44
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	46
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>49</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	49
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	49
7.2.1.	Założenia .....	49
7.2.2.	Dane wejściowe .....	49
7.2.3.	Wyniki .....	49
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	52
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	52
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	53
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	55
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>57</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	57
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	57
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	57
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	57
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	57
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	58
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>59</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	59
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	59
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	59
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>63</b>
11.1.	Fragmety EPAR .....	63
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	64
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	66
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	73

---

11.5. Strategie wyszukiwania .....	74
11.6. Diagram selekcji publikacji .....	76
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	76
11.8. Diagram selekcji HTA.....	77

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ABN</b>	ang. <i>Association of British Neurologists</i>
<b>AChE</b>	acetylocholinoesteraza
<b>AChR</b>	receptor acetylocholíny (ang. <i>acetylcholine receptor</i> )
<b>ADA</b>	przeciwciała przeciwlekowe (ang. <i>antidrug antibodies</i> )
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>anty-LRP4</b>	przeciwciała przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (ang. <i>antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4</i> )
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DSM-5</b>	Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i> )
<b>eCRF</b>	elektroniczna karta obserwacji klinicznej (ang. <i>electronic case report form</i> )
<b>EFNS</b>	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i>
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>ENS</b>	ang. <i>European Neurological Society</i>
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FcRn</b>	noworodkowy receptor Fc (ang. <i>neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GFR</b>	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
<b>gMG</b>	uogólniona miastenia (ang. <i>generalised myasthenia gravis</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )
<b>ICG</b>	ang. <i>International Consensus Guidance</i>
<b>IgA</b>	immunoglobuliny typu A
<b>IgG</b>	immunoglobuliny typu G
<b>IVIg</b>	dożylna immunoglobulina
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>MG</b>	miastenia (ang. <i>myasthenia gravis</i> )
<b>MG-ADL</b>	skala aktywności życia codziennego z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis activities of daily living</i> )
<b>MG-C</b>	złożony wynik oceny miastenii (ang. <i>myasthenia gravis composite</i> )
<b>MGFA</b>	ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
<b>MuSK</b>	mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. <i>muscle-specific tyrosine kinase</i> )
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

---

<b>PLEX</b>	wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i> )
<b>PRO</b>	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>QMG</b>	ilościowa skala miastenii (ang. <i>quantitative myasthenia gravis</i> )
<b>QTc</b>	skorygowany odstęp QT
<b>RLZ</b>	rozanoliksyzumab
<b>SOC</b>	klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i> )
<b>TBL</b>	bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> )
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>ULN</b>	górną granicę normy (ang. <i>upper limit normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

## PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu: pirydostygmina, glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon), azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, rytukasymab, mykofenylan mofetylu, metrotekstat, takrolimus, rawulizumab, inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa). Ponadto dożylna immunoglobulina (IVIg), wymiana osocza (PLEX) oraz tymektomia.
  - Za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo w warunkach polskich uznano: efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab. Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, z terapii efgartigimodem alfa oraz rawulizumabem mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-AChR jako komparator przyjęto rytuksymab.
2. Siła interwencji (RLZ  $\approx$ 7 mg/kg, RLZ $\approx$ 10 mg/kg vs placebo)
  - Skuteczność:
    - Istotna statystycznie poprawa w wynikach skal MG-ADL, MG-C oraz QMG w obu grupach RLZ ( $\approx$ 7 mg/kg i  $\approx$ 10 mg/kg) w porównaniu do placebo.
    - Brak istotnych różnic w wynikach skuteczności RLZ między uczestnikami przyjmującymi różne leki standardowej terapii gMG.
    - Wszyscy pacjenci, którzy potrzebowali leków ratunkowych, otrzymali immunoglobuliny (IVIg) – 1 pacjent z grupy RLZ  $\approx$ 7 mg/kg, 2 pacjentów w grupie RLZ  $\approx$ 10mg/kg oraz 4 w grupie placebo.
  - Bezpieczeństwo:
    - Więcej TEAEs wystąpiło w grupach RLZ niż w grupie placebo.
    - Liczba ciężkich TEAEs, które wystąpiły w grupie RLZ  $\approx$ 10mg/kg była znacząco wyższa niż w grupie  $\approx$ 7mg/kg (szczególnie zdarzeń związanych z miastenią i kryzysem miastenicznym oraz TEAEs związanych z infekcjami).
    - Cztery z pięciu zgonów odnotowanych łącznie w badaniach było związanych z infekcjami, przy czym żaden nie został uznany na związany z leczeniem. Trzy z czterech przypadków zakażeń wystąpiły u pacjentów w grupie RLZ  $\approx$ 10 mg/kg.
3. Jakość dowodów naukowych (badanie MG0003)
  - Ryzyko błędu systematycznego wg. narzędzia Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie we wszystkich 5 domenach.
  - Do głównych ograniczeń badania należą:
    - krótki czas trwania badania (6 tyg. leczenie oraz 8 tyg. obserwacja) – niepewny efekt leczenia w dłuższej perspektywie;
    - niski odsetek pacjentów ze statusem anti-MuSK+ włączonych do badania (10%) – ograniczone wnioskowanie w tej grupie;
    - fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjenta;
    - populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych, których obejmuje wskazanie rejestracyjne.
4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: ok. 590.
  - Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 2 180 (1240-3110).

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab) jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii (qMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK.

Oceniana substancja czynna (rozanoliksyzumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG u pacjentów.

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu refundowanego obecnie w Polsce produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) – oba leki należą do grupy inhibitorów FcRn. Substancja czynna efgartigimod alfa jest wskazana do stosowania u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii i dodatnim mianem przeciwciał anty-AChR.

Lek Rystiggo posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) jest autoimmunologiczną, długotrwałą i wyniszczającą chorobą, często związaną z przerostem pęcherzyków grasiczych lub grasiczakiem. MG najczęściej dotyka młodych, dorosłych kobiet (w wieku poniżej 40 lat) i starszych mężczyzn (w wieku powyżej 60 lat). Około 80–85% wszystkich pacjentów z MG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anty-AChR, a około 5–8% na obecność przeciwciał anty-MuSK. Uogólnione osłabienie mięśni występujące u chorych z miastenią prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu oraz przyczynia się do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia.

Do 20% pacjentów doświadcza potencjalnie zagrażającego życiu przełomu miastenicznego z niewydolnością oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej.

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydostygminą w pierwszej linii oraz glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (m.in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu, metrotekstatem) w drugiej. Jako leczenie uzupełniające standardową terapię wytyczne podają terapię z wykorzystaniem inhibitorów dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab), inhibitorów FcRn (m.in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab). W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie tymektomii.

Substancja czynna rozanoliksyzumab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie miastenii, było dziesięć innych substancji czynnych: mykofenylan mofetylu, rytuksymab, deflazakort, ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy, ludzka immunoglobulina normalna, prednizon, takrolimus, efgartigimod alfa oraz rawulizumab. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych: ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy oraz ludzkiej immunoglobuliny normalnej. Ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) o mechanizmie działania zbliżonym do leku Rystiggo. Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, nie zarekomendował jednak objęcia refundacją powyższej technologii medycznej.

W Polsce w ramach refundacji aptecznej dla pacjentów z miastenią dostępne są następujące substancje czynne: prednizon, prednizolon, bromek pirydostygminy, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, metoteksat, cyklofosfamid oraz takrolimus. W ramach programu lekowego B.67: „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” refundowana jest również immunoglobulina dożylna i podskórna. Wskazanie do leczenia ludzką immunoglobuliną obejmuje przede wszystkim pacjentów z miastenią, którzy doświadczają ciężkich objawów opuszkowych lub zaburzeń saturacji związanych z chorobą. Ponadto, w ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)” refundowane są produkty lecznicze rytuksymab, efgartigimod alfa oraz rawulizumab.

Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w Polsce, które podobnie jak oceniana technologia mogą być stosowane jako terapia dodana oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo uznano efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab.

---

Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji w programie lekowym, z terapii w wykorzystaniem efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-AChR (oraz dodatnim wyniku przeciwciał anty-MuSK) jako komparator przyjęto rytuksymab.

### 1.3 Wielkość populacji docelowej

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi ok. 2180 osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 590 chorych. Według ChPL produktu leczniczego Rystiggo, lek podawany jest w cyklach obejmujących 1 infuzję na tydzień, przez 6 tygodni. Częstotliwość cykli leczenia jest różna dla każdego pacjenta, a lekarz powinien rozważyć, czy i kiedy nowy cykl leczenia będzie odpowiedni w danym przypadku. W związku z powyższym nie można założyć iż nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Rystiggo u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu rejestracyjnym III fazy, w którym komparator stanowiło placebo (badanie MG0003).

W badaniu wzięło udział łącznie 200 pacjentów. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz wyleczenie choroby, co stanowi również główne ograniczenie do modelowania. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu MG0003 jest fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjentów. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ramię komparatora stanowiło placebo, w związku z czym nie można porównać skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z dostępnym w Polsce leczeniem.

Ponadto, krótki horyzont czasowy obserwacji (14 tygodni – 6-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji po leczeniu) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 1.5 Ocena siły interwencji

#### Podsumowanie z oceny skuteczności:

W badaniu rejestracyjnym wyjściowa mediana wyniku MD-ADL we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniosła 8,0. W obu grupach dawkowania RLZ mediana zmiany wyniku w skali MG-ADL od wartości wyjściowej do dnia 43. wyniosła -3,0. Z kolei w grupie placebo mediana ta wyniosła -1. Uzyskano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) poprawę wyniku, w MG-ADL, w porównaniu do placebo. W grupie RLZ  $\approx 7$  mg/kg różnica ta wyniosła -2,59 (95%CI: -4,01; -1,25), a w grupie RLZ  $\approx 10$  mg/kg -2,62 (95%CI: -3,99; -1,16).

Wyjściowy wynik QMG we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniósł 15,0. Mediana zmiany wyniku tej skali w grupach placebo, RLZ  $\approx 7$  mg/kg oraz RLZ  $\approx 10$  mg/kg wyniosła kolejno: -0,5, -4,0 oraz -5,0. Z kolei mediana zmiany wyniku w skali MG-C wyniosła w tych grupach kolejno: -1,0, -4,0 oraz -6,0. Podobnie jak w przypadku skali MG-ADL, w wynikach MG-C, QMG oraz PRO, zaobserwowano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) różnicę w porównaniu do placebo na korzyść ocenianej interwencji. W badaniu nie podano informacji o wyjściowych wynikach skali MG-C oraz PRO dla żadnej grupy pacjentów.

W badaniach wspierających MG0004 oraz MG0007 również stwierdzono poprawę od wartości wyjściowej w wyniku MG-ADL. W badaniu rejestracyjnym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach skuteczności między uczestnikami przyjmującymi różne leki w podstawowej terapii gMG.

Wszyscy uczestnicy badania MG0003, którzy potrzebowali leków ratunkowych, otrzymali immunoglobuliny (IVIg). Podczas okresu obserwacji w grupie RLZ  $\approx 7$  mg/kg 1 pacjent otrzymał leczenie ratunkowe, w grupie RLZ  $\approx 10$  mg/kg było to 2 pacjentów, a w grupie placebo był to 1 uczestnik w okresie obserwacji i 3 w okresie leczenia. Stosowanie terapii ratunkowej skutkowało przerwaniem przyjmowania badanego leku.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że badania wspierające MG0004 i MG0007 zaprojektowano bez grupy kontrolnej. W badaniu MG0004 rozanoliksyzumab był podawany przewlekłe co tydzień, a uczestnicy mogli zmieniać grupy

leczenia (dawki  $\approx 7\text{mg/kg}$  lub  $\approx 10\text{mg/kg}$ ) w zależności od tolerancji i skuteczności według uznania badacza. Z tego powodu drugorzędowe punkty końcowe skuteczności mają bardzo ograniczoną wartość i zostały włączone jedynie do analiz zbiorczych z pierwszego cyklu leczenia. Z kolei w badaniu MG0007 z każdym cyklem leczenia (do cyklu 5 włącznie) liczba pacjentów stopniowo malała, dlatego uzyskane wyniki należałoby interpretować z dużą ostrożnością.

Przedstawione wyniki wskazują na korzyść w zakresie podniesienia jakości życia pacjentów z uogólnioną miastenią, w porównaniu do placebo, po włączeniu do standardowej terapii leku Rystiggo. Należy jednak podkreślić, że w badaniu rejestracyjnym analizowano skuteczność ocenianej interwencji jedynie po 1 cyklu leczenia, kolejne cykle są analizowane w trwającym badaniu OLE MG0007, dlatego wciąż brakuje danych dotyczących długookresowej skuteczności stosowania RLZ. Ponadto, wyniki badania MG0004 wskazują, że u 53,6% uczestników badania rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ang. *antidrug antibodies*, ADA) przeciwko rozanoliksyzumabowi, pomimo tego w przebiegu badania nie zaobserwowano wpływu na skuteczność ocenianej technologii w tej grupie pacjentów.

#### Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego MG0003 oraz z puli 2 zawierającej dodatkowo dane z badań wspierających (łącznie wyniki z 3 badań: MG0003, MG0004 i MG0007, w których rozanoliksyzumab podawano w dawkach  $\approx 7\text{mg/kg}$  lub  $\approx 10\text{mg/kg}$  masy ciała).

W badaniu rejestracyjnym MG0003 częstość występowania TEAE była podobna w grupach RLZ  $\approx 7\text{mg/kg}$  i RLZ  $\approx 10\text{mg/kg}$  (odpowiednio ok. 81% i 83%) oraz niższa w grupie placebo (ok. 67%). Częstość występowania ciężkich TEAE była podobna w grupach rozanoliksyzumabu i grupie placebo – wynosiła ona ok. 10%. Najczęstsze ciężkie TEAE związane były z pogorszeniem objawów MG i obejmowały miastenię (u ok. 2% uczestników w każdej z grup) oraz przełom miasteniczny, który zgłaszano jedynie w grupie placebo (u 3% badanych).

W puli 2 natomiast, ogólna częstość występowania TEAE wyniosła ok. 90% i była wyższa w grupie RLZ  $\approx 10\text{mg/kg}$  w porównaniu z grupą RLZ  $\approx 7\text{mg/kg}$  (ok. 92% vs 77%). Ciężkie TEAE były zgłaszane dwukrotnie częściej w przypadku dawki  $\approx 10\text{mg/kg}$  (ok. 22%) w porównaniu z  $\approx 7\text{mg/kg}$  (ok. 11%). Różnica ta wynikała głównie z ciężkich TEAE związanych z miastenią (ok. 6% vs 3%) i przełomem miastenicznym (3% vs 0).

W puli 2 najczęstszymi TEAE w obu grupach dawkowania były bóle głowy (u ok. 42% uczestników badania w obu grupach), biegunka (ok. 23% w obu grupach), gorączka (ok. 18% w grupie RLZ  $\approx 10\text{mg/kg}$  vs 11% w grupie RLZ  $\approx 7\text{mg/kg}$ ), nudności (ok. 19% vs 10%), zakażenie COVID-19 (ok. 12% vs 8%), bóle stawów (ok. 9% vs 7%) oraz obniżony poziom IgG we krwi (ok. 11% vs 5%). W badaniu MG0003 profil zgłaszanych TEAE był podobny, przy czym występowały one rzadziej w grupie placebo. Należy zaznaczyć, iż zakażenia i zarażenia oraz gorączka były zgłaszane niemalże dwukrotnie częściej w grupie RLZ  $\approx 10\text{ mg/kg}$  w porównaniu z grupą RLZ  $\approx 7\text{ mg/kg}$  (odpowiednio ok. 30% vs 16% i 20% vs 13%). W przypadku powtarzanego leczenia cyklicznego, częstość występowania najczęstszych TEAE nie zwiększała się, natomiast zaobserwowano tendencję do zwiększania częstości występowania spadku IgG we krwi.

Nie zaobserwowano wpływu na bezpieczeństwo kliniczne u uczestników, którzy otrzymali rozanoliksyzumab oraz uzyskali pozytywny wynik testu na obecność ADA. Wysoka częstotliwość występowania ADA jest jednak niepokojąca oraz istnieje niepewność, czy dostarczone dane są wystarczające do wykazania wpływu immunogenności przy stosowaniu długotrwałego leczenia.

Odnotowane w trakcie badań cztery z pięciu zgonów związane były z infekcjami. Trzy z czterech przypadków zakażeń wystąpiły u uczestników otrzymujących RLZ w dawce 10 mg/kg.

Podsumowując, w badaniu MG0003 więcej TEAE wystąpiło w grupach rozanoliksyzumabu niż w grupie placebo, przy czym częstość poważnych oraz ciężkich TEAE była podobna w grupie RLZ  $\approx 7\text{mg/kg}$  i grupie placebo. W puli 3 uwzględniającej wyniki badań wspierających liczba zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w grupie dawkowania  $\approx 10\text{mg/kg}$  była znacząco większa niż w grupie  $\approx 7\text{mg/kg}$ . Za szczególnie istotne należy uznać częściej występujące ciężkie zdarzenia związane z miastenią i kryzysem miastenicznym oraz TEAE związane z infekcjami.

## **1.6 Ocena ekonomiczna**

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu leczniczego Rystiggo, oszacowano koszt 1 cyklu terapii trwającego 6 tygodni na ok. ████████ PLN oraz roczny koszt terapii na ok. ████████ PLN.

---

Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a terapią z wykorzystaniem efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu, uznane przez analityków Agencji za najbardziej odpowiednie komparatory. Różnice te wyniosły odpowiednio ok. ████████ PLN dla efgartigimodu alfa oraz ████████ dla rawulizumabu, ████████.

Dodatkowo, dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-AChR jako potencjalny komparator przyjęto rytuksymab. Roczny koszt terapii rytuksymabem wyniósł ok. 20 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. ████████ PLN ████████.

W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

#### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie rocznych kosztów terapii z zastosowaniem rozanoliksyzumabu. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł od ok. 118 tys. EUR (≈ 500 tys. PLN) do ok. 613 tys. EUR (≈ 2,6 mln PLN) na pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rystiggo odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA), 2 negatywne (SMC, HAS) oraz informację o 3 trwających ocenach. W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z wynikami terapii wymiany osocza lub immunoglobulinami. Dodatkowo zaznaczono, iż zgodnie z wykonanymi szacunkami, oceniana interwencja jest najprawdopodobniej nieefektywna kosztowo. Z kolei w negatywnej rekomendacji francuskiej (HAS) zwrócono uwagę na dostępne aktualnie odpowiednie metody leczenia. Ponadto, wskazano, iż lek Rystiggo nie stanowi terapii innowacyjnej w ocenianym wskazaniu, ponieważ nie jest to nowa metoda leczenia, która mogłaby przynieść istotne zmiany w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i jakości życia. Zwrócono również uwagę na krótki czas trwania badania oraz niski odsetek włączonych pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK, co wpływa na ograniczone wnioskowanie w tej grupie.

Szkocka negatywna rekomendacja (SMC) wynikała z braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wymaganych dokumentów.

Rozanoliksyzumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (G-BA), choć zwrócono uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK.

### **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki czas obserwacji, brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, wysoce wyselekcjonowana populacja pacjentów, a także brak dowodów na wyższość interwencji nad obecnie stosowanymi terapiami) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Obecnie dostępne wyniki badań nie dają podstaw do wnioskowania o długofalowym bezpieczeństwie stosowania ocenianej technologii.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Rystiggo 140 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiolka 2 ml (280 mg), GTIN: 05413787222551;</li> <li>• fiolka 3 ml (420 mg), GTIN: 05413787222780;</li> <li>• fiolka 4 ml (560 mg), GTIN: brak;</li> <li>• fiolka 6 ml (840 mg), GTIN: brak.</li> </ul>										
<b>Substancja czynna</b>	Rozanoliksyzumab										
<b>Oceniane wskazanie</b>	Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii (ang. <i>gMG – generalised myasthenia gravis</i> ) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. <i>AChR – acetylcholine receptor</i> ) lub przeciwciał skierowanych przeciwmięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. <i>MuSK – muscle-specific tyrosine kinase</i> ). Kod ICD-10: G70.0 – Miastenia rzekomoporaźna Kod ICD-11: 8C60 – Miastenia Kod ORPHA: 589 – Miastenia										
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak										
<b>Dawkowanie</b>	Cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni, zależnej od masy ciała pacjenta. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 1. <table border="1" data-bbox="450 999 1445 1066"> <tr> <td>Masa ciała</td> <td>35 do &lt;50 kg</td> <td>≥ 50 do &lt; 70</td> <td>≥ 70 do &lt; 100</td> <td>≥ 100 kg</td> </tr> <tr> <td>Dawka tygodniowa</td> <td>280 mg</td> <td>420 mg</td> <td>560 mg</td> <td>840 mg</td> </tr> </table> <p><b>Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Rystiggo</b> Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić, w zależności od pacjenta.</p>	Masa ciała	35 do <50 kg	≥ 50 do < 70	≥ 70 do < 100	≥ 100 kg	Dawka tygodniowa	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Masa ciała	35 do <50 kg	≥ 50 do < 70	≥ 70 do < 100	≥ 100 kg							
Dawka tygodniowa	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg							
<b>Droga podania</b>	Infuzja podskórna.										
<b>Mechanizm działania</b>	Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG u pacjentów.										
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG16.										
<b>Status leku sierocoego</b>	Tak Lek Rystiggo został uznany za lek sierocy w leczeniu uogólnionej miastenii w Unii Europejskiej, w dniu 22 kwietnia 2022 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/20/2272										
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Rystiggo jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i> ) dla tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.										
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	Data dopuszczenia do obrotu: 5.01.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu w UE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiolka 2 ml: EU/1/23/1780/001;</li> <li>• fiolka 3 ml: EU/1/23/1780/002;</li> <li>• fiolka 4 ml: EU/1/23/1780/003;</li> <li>• fiolka 6 ml: EU/1/23/1780/004.</li> </ul>										
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruxelles Belgia										

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie: ChPL Rystiggo [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.01.2025]; EPAR Rystiggo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 4.03.2024].

Substancja czynna leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z receptorem FcRn. Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu refundowanego obecnie w Polsce produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) – oba leki należą do grupy inhibitorów FcRn. Substancja czynna efgartigimod alfa jest wskazana do stosowania u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii i dodatnim mianem przeciwciał anty-AChR. Ze względu na fakt, że w ChPL Rystiggo nie określono stopnia nasilenia choroby założono, że oceniany produkt leczniczy jest przeznaczony dla wszystkich pacjentów z miastenią uogólnioną.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: histydynę, chlorowodorek histydyny jednowodny, prolinę, polisorbit 80.
- Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimikolwiek klinicznie istotnymi, czynnymi zakażeniami.

*Komentarz analityków:*

*W nawiązaniu do informacji zawartych w ChPL Rystiggo należałoby wspomnieć, że istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania rozanoliksyzumabu u kobiet w ciąży. Wiadomo natomiast, że matczyne immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do jej mleka w ciągu pierwszych dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Podanie rozanoliksyzumabu kobietom w okresie ciąży oraz karmiącym piersią można rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem jego stosowania.*

*Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Rystiggo zawiera znaczącą ilość proliny stosowanie tego leku u pacjentów z hiperprolinemią powinno być ograniczone, jeśli nie jest dostępne żadne inne leczenie alternatywne.*

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Rystiggo, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia rozanoliksyzumabem powinna obejmować:

- badanie pacjenta pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń;
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

*Komentarz analityków:*

*W oparciu o informacje zawarte w EPAR Rystiggo, w opinii analityków Agencji (co wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi), diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna dodatkowo obejmować:*

- pełną morfologię krwi;
- badanie serologiczne na obecność przeciwciał anty-AChR oraz anty-MuSK;
- badanie poziomu IgG w surowicy;
- test przesiewowy w kierunku zakażeń m.in. wirusowych w tym: HBV, HCV oraz HIV;
- test przesiewowy w kierunku zakażenia gruźlicą.

#### 2.2.2.2 Monitorowanie

- Podczas leczenia rozanoliksyzumabem należy monitorować kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie, aktywnego zakażenia należy rozważyć wstrzymanie podawania rozanoliksyzumabu do czasu ustąpienia zakażenia.
- Pacjenci powinni być monitorowani podczas podawania rozanoliksyzumabu i przez 15 minut po jego zakończeniu pod kątem klinicznych oznak i objawów reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości w trakcie podawania produktu, należy przerwać infuzję rozanoliksyzumabu i w razie potrzeby zastosować odpowiednie środki. Po ustąpieniu reakcji można wznowić podawanie.

- 
- Rozanoliksyzumab wpływa na mechanizm recyklingu immunoglobuliny G (IgG) FcRn, dlatego oczekuje się, że stężenia w surowicy produktów leczniczych opartych na IgG (np. przeciwciał monoklonalnych, immunoglobuliny podawanej dożylnie [IVIg]) i białek fuzyjnych Fc-peptydu ulegną zmniejszeniu, jeśli podawane są jednocześnie z rozanoliksyzumabem lub w ciągu 2 tygodni po jego podaniu. Zaleca się rozpoczęcie tych terapii 2 tygodnie po podaniu rozanoliksyzumabu oraz monitorowanie skuteczności tych produktów leczniczych podawanych jednocześnie.

### 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Rystiggo (rozanoliksyzumab) jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (qMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK.

Oceniana substancja czynna (rozanoliksyzumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z qMG u pacjentów.

#### *Komentarz analityków*

*Rozanoliksyzumab obniża stężenie IgG w surowicy w sposób nieselektywny, czego efektem może być osłabienie odporności, co z kolei może się przyczynić do wzrostu częstości zakażeń a także zgonów związanych z zakażeniami.*

Mechanizm działania ocenianej technologii jest zbliżony do mechanizmu refundowanego obecnie w Polsce produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa) – oba leki należą do grupy inhibitorów FcRn. Substancja czynna efgartigimod alfa jest wskazana do stosowania u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii i dodatnim mianem przeciwciał anty-AChR.

Lek Rystiggo posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

---

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>1</sup>

##### Kod ICD-10:

G70.0 – Miastenia rzekomoporaźna

##### Kod ICD-11:

8C60 – Miastenia gravis

##### Kod ORPHA:

589 – Miastenia

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) jest tkankowo-swoistą chorobą autoimmunologiczną, która może wystąpić w każdym wieku, choć najczęściej dotyka młode, dorosłe kobiety (w wieku poniżej 40 lat) i starszych mężczyzn (w wieku powyżej 60 lat). Częstość występowania MG w UE szacuje się na 1 na 5 000 osób.

W rozwoju MG pośredniczą patogenne autoprzeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. *acetylcholine receptor*, AChR), które mają głównie izotyp immunoglobuliny G (IgG)1 lub IgG3 i indukują mediowany przez komórki T atak immunologiczny skierowany na białka w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, powodując zmniejszenie liczby dostępnych AChR. W konsekwencji, pomimo normalnego uwalniania acetylocholin, dochodzi do zmniejszonej wydajności transmisji nerwowo-mięśniowej, a w rezultacie do osłabienia i męczliwości mięśni szkieletowych. Około 80–85% wszystkich pacjentów z MG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-AChR, a około 5–8% na obecność przeciwciał skierowanych przeciwmięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anti-MuSK (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*). Patogeneza miastenii, jej obraz kliniczny i odpowiedź na leczenie różnią się między pacjentami w zależności od wzoru wykrytych autoprzeciwciał.

Przebieg miastenii jest długotrwały i często związany z przerostem pęcherzyków grasiczych lub grasiczakiem. U około dwóch trzecich pacjentów pierwszym objawem MG jest osłabienie zewnętrznych mięśni oka. Według EPAR Rystiggo, u ponad 80% pacjentów objawy te postępują w ciągu 2 lat, wpływając na inne mięśnie opuszkowe, a także mięśnie kończyn. Uogólnione osłabienie mięśni prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu, a także przyczynia się do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia. Do 20% pacjentów doświadcza potencjalnie zagrażającego życiu przełomu miastenicznego z niewydolnością oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej.

Poniżej przedstawiono klasyfikację kliniczną miastenii według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)<sup>2</sup>.

- Klasa I: jakiegokolwiek osłabienie mięśni oka; siła wszystkich inne mięśni jest normalna.
- Klasa II: łagodne osłabienie mięśni innych niż mięśnie oka; może również występować osłabienie mięśni oka o dowolnym nasileniu.
  - IIa: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu; może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych.
  - IIb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu; może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.

---

<sup>1</sup> EPAR, Assessment report [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 5.03.2024].

<sup>2</sup> Myasthenia Gravis Foundation of America, <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf> [dostęp 10.06.2024].

- Klasa III: umiarkowane osłabienie mięśni innych niż mięśnie oka; może również występować osłabienie mięśni oka o dowolnym nasileniu.
  - IIIa: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu; może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych.
  - IIIb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu; może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
- Klasa IV: poważne osłabienie wpływające na mięśnie inne niż mięśnie oka; może również występować osłabienie mięśni oka o dowolnym nasileniu.
  - IVa: dotyczy głównie mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu; może również w mniejszym stopniu dotyczyć mięśni ustno-gardłowych.
  - IVb: dotyczy głównie mięśni ustno-gardłowych, mięśni oddechowych lub obu; może również w mniejszym lub równym stopniu dotyczyć mięśni kończyn, mięśni osiowych lub obu.
- Klasa V: zdefiniowana jako intubacja, z wentylacją mechaniczną lub bez, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest stosowana podczas rutynowego postępowania pooperacyjnego. Użycie rurki do karmienia bez intubacji plasuje pacjenta w klasie IVb.

Leczeniem pierwszego rzutu MG jest leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE), takimi jak bromek pirydostygminy. Tego typu leczenie może zapewnić szybką ulgę objawową, jednak u większości pacjentów rozwijają się ograniczające dawkę cholinergiczne skutki uboczne z powodu nadmiernej stymulacji autonomicznego układu nerwowego. Pacjenci są również leczeni z wykorzystaniem immunosupresyjnych terapii niecelowanych, takich jak steroidy i niesteroidowe leki immunosupresyjne (np. azatiopryna). Terapia z wykorzystaniem tych środków wiąże się z krótko- i długoterminową toksycznością. U pacjentów, którzy wyczerpali wszystkie inne możliwości leczenia, a których stan kliniczny ulega pogorszeniu rozważa się wymianę osocza (ang. *plasma exchange*, PLEX) oraz terapię dożylną immunoglobuliną, które z kolei wiążą się z powtarzalnym i czasochłonnym leczeniem w warunkach szpitalnych. Dla pacjentów opornych na doustne leki immunosupresyjne zalecany jest rytuksymab oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD20. Dopuszczone do obrotu są również substancje aktywne ekulizumab (Soliris), efgartigimod (Vyvgart) oraz zilucoplan (Zilbrysq) dla pacjentów z przeciwciałami anti-AChR. Pacjenci z przeciwciałami anti-MuSK mają zwykle bardziej nasilone objawy i uogólnione osłabienie, częściej również doświadczają działań niepożądanych podczas leczenia pirydostygminą i inhibitorem AChE. Według EPAR produktu leczniczego Rystiggo, w subpopulacjach uogólnionej MG nadal istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie skutecznego leczenia z szybkim początkiem działania, dobrą tolerancją i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl>);
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) (<https://www.efna.net/>);
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>);
- International Consensus Guidance, 2020 (ICG) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884987/>).

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Przegląd wytycznych przeprowadzono w dniu 5.03.2024 roku, a aktualizacji dokonano w dniu 07.01.2025 roku. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie uogólnionej miastonii (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*, AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anti-MuSK (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

---

### Podsumowanie:

Dwa z trzech dokumentów (wytyczne międzynarodowe ICG 2020 oraz Konsensus Ekspertów Polskich 2023) przedstawionych w przeglądzie opublikowane zostały przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Rystiggo na terenie Unii Europejskiej.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych, dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią powinni być w pierwszej linii leczenia z wykorzystaniem pirydostygminy (inhibitora acetylocholinesterazy (AChE)). W kolejnych liniach zaleca się glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) jako leki pierwszego wyboru oraz jako terapię drugiego wyboru – inne leki immunosupresyjne (m. in. azatiopryna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, cyklosporyna), stosowane zazwyczaj jako terapia dodana do glikokortykosteroidów.

Jako leczenie uzupełniające standardową terapię wytyczne podają terapię z wykorzystaniem inhibitorów dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab, rawulizumab), inhibitorów FcRn (m.in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab). W wytycznych ICG 2020 podkreśla się dodatkowo, iż rytuksymab powinien być stosowany u pacjentów seropozytywnych z przeciwciałami MuSK (MuSK-Ab+), u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na początkową immunoterapię lub jako opcja dla tych pacjentów, u których inne leki immunosupresyjne zawiodły lub nie są tolerowane.

Wszystkie odnalezione wytyczne jako jedną z opcji terapeutycznych wymieniają tymektomię. Dodatkowo, wytyczne polskie oraz międzynarodowe wskazują, iż powinno się ją wykonywać u pacjentów seropozytywnych z przeciwciałami Ach-R (AChR-Ab+). W wytycznych ICG 2020 podkreśla się również, że powinni to być pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na próbę immunoterapii lub u których wystąpiły po niej niedopuszczalne działania niepożądane.

W przypadku wystąpienia lub przy zagrożeniu wystąpienia przełomu miastenicznego wytyczne zalecają dożylną immunoglobulinę lub wymianę osocza.

### Wnioski:

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydostygminą w pierwszej linii oraz glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (m.in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu, metrotekstatem) w drugiej. Jako leczenie uzupełniające standardową terapię wytyczne podają terapię z wykorzystaniem inhibitorów dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab, rawulizumab), inhibitorów FcRn (m.in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab). W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie tymektomii.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie miastonii rzekomoporażnej (ICD-10: G70.0) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
<b>Ultomiris (ravulizumabum)</b>				
73/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR)	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/SRP/U_202_20240805_s_82_Ultomiris_w_ref.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/SRP/U_202_20240805_s_82_Ultomiris_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ultomiris (ravulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179;</li> <li>Ultomiris (ravulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162;</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. Jako argumenty decyzji podano nieprzekonujące dowody naukowe, nieliczne rekomendacje refundacyjne oraz bardzo wysoką cenę terapii.
	Rekomendacja nr 85/2024 z dnia 6 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR).	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085_2024%20Ultomiris%20do%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085_2024%20Ultomiris%20do%20BIP_REOPTR.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (ravulizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. W uzasadnieniu podkreślono ograniczoną możliwość wnioskowania na podstawie przedstawionych dowodów naukowych oraz niejednoznaczne rekomendacje refundacyjne z innych krajów.
<b>Mykofenylan mofetylu</b>				
-	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_42_26022024_o_27_mykofenolan%20mofetylu_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_42_26022024_o_27_mykofenolan%20mofetylu_off%20label.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia.
<b>Vyvgart (efgartigimod alfa)</b>				
69/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2023 z dnia 18 września 2023 roku	Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/SRP/U_37_268_180_92023_s_110_Vyvgart_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/SRP/U_37_268_180_92023_s_110_Vyvgart_w_ref.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Vyvgart (efgartigimod alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0). Jako główne argumenty decyzji podaje się, że lek nie został dotychczas ujęty w żadnych wytycznych terapii na świecie; obliczony ICUR jest kilkakrotnie powyżej progu opłacalności. Dodatkowo wspomina się, że lek jest w pełni refundowany tylko w jednym kraju Unii Europejskiej i EFTA.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	Rekomendacja nr 105/2023 z dnia 20 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/REK/RP%20105_2023%20Vvvgart%20BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/069/REK/RP%20105_2023%20Vvvgart%20BIP_REOPTR.pdf</a>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Vyvgart, efgartigimod alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”, na zaproponowanych warunkach.</p> <p>W uzasadnieniu podkreśla się, że wciąż brakuje długookresowych danych dla ocenianej technologii, które pozwoliłyby na wnioskowanie o wielkości efektu. Ponadto, analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Vyvgart jako terapii dodanej wykazała, że oszacowany ICUR przekroczył próg opłacalności.</p>
<b>Rytuksymab</b>				
-	Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_944_26022024_o_29_rytuksymab_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_944_26022024_o_29_rytuksymab_off%20label.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją substancji czynnej rytuksymab we wskazaniu pozarejestrycyjnym: miastenia, w ramach programu lekowego.</p> <p>W uzasadnieniu podkreśla się, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna u pacjentów z miastenią. Dodatkowo wspomina się, że stosowanie rytuksymabu na wcześniejszym etapie leczenia miastenii o wczesnym początku może stanowić skuteczną opcję terapii dla pacjentów i ograniczać stosowanie długoterminowych steroidów, a także może eliminować lub opóźniać potrzebę stosowania innych terapii immunosupresyjnych.</p>
<b>Calcort (deflazakort)</b>				
95/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2024 z dnia 23 września 2024 roku	Miastenia ciężka rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/SR/P/U_249_20240923_s_97_Calcort_impourt_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/SR/P/U_249_20240923_s_97_Calcort_impourt_zacz.pdf</a>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg we wskazaniu: miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi.</p> <p>Jako główne uzasadnienie decyzji Rada podkreśla brak dowodów naukowych oraz rekomendacji potwierdzających zasadność stosowania Calcortu w miastenii oraz poprzednie negatywne stanowiska Rady.</p>
	Rekomendacja nr 101/2024 z dnia 24 września 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia ciężka rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/REK/2024%2009%2024%20BP_410_101_2024.MZ_Calcort_BIP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/REK/2024%2009%2024%20BP_410_101_2024.MZ_Calcort_BIP.pdf</a>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi.</p> <p>W uzasadnieniu podkreślono, że nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania.</p>
108/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/</a>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort),</p>

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
	127/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku		<a href="#">SRP/U 401 44 307 06112023 s 127 Calcort import%20d ocelowy.pdf</a>	tabletki 6 mg, we wskazaniu miastenia w ramach procedury importu docelowego.  Jako główne uzasadnienie decyzji Rada podkreśla brak dowodów naukowych oraz rekomendacji potwierdzających zasadność stosowania Calcortu w miastenii.
	Rekomendacja nr 128/2023 z dnia 22 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20BIP.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia.  W uzasadnieniu podkreślono, że nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania.
27/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku	„ (...) miastenia (...)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191_028_s_99_Calcort_d eflazacort_import.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191_028_s_99_Calcort d eflazacort_import.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniach: (...) miastenia (...).  Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na zastosowanie deflazakortu w ocenianym wskazaniu.
	Rekomendacja nr 97/2019 z dnia 6 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	„ (...) miastenia (...)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_cal cort_rzs_sle_miaste nia_oko.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_cal cort_rzs_sle_miaste nia_oko.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, <b>uznaje za niezasadne</b> finansowanie leku Calcort (deflazakort), we wskazaniach: (...) miastenia (...).  „Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania deflazakortu w leczeniu miastenii (...)”
<b>Mytelase (ambenonii chloridum)</b>				
5/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku	Miastenia ciężka rzekomoporażna	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/SRP/U_14_97_3042_023_s_40_Mytelase_ambenonii%20chloridum_import%20do celowy_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/SRP/U_14_97_3042_023_s_40_Mytelase_ambenonii%20chloridum_import%20do celowy_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporażna.  Stwierdzono, że według opinii ekspertów klinicznych, dla części pacjentów leczenie lekiem Mytelase jest jedyną tolerowaną opcją terapeutyczną w ramach pierwszej linii. Na podstawie badań klinicznych można stwierdzić, że korzyść ze stosowania ambenonii chloridum jest znaczna, a koszty płatnika wynikające z importu będą niskie.
	Rekomendacja nr 40/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia ciężka rzekomoporażna	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/REK/2023_04_24_BP_Rekomendacja_nr_40_2023%20Mytelase_publicacji_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/REK/2023_04_24_BP_Rekomendacja_nr_40_2023%20Mytelase_publicacji_BIP.pdf</a>	Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz przeprowadzone analizy, <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna <b>w przypadku nietolerancji pirydostygminy.</b>
<b>Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum)</b>				

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
080/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/SRP/U_26_156_210_62021_s_78_Mestion_Retard_import_za_cz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/SRP/U_26_156_210_62021_s_78_Mestion_Retard_import_za_cz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.  Wniosek obejmował kontynuację finansowania leku w ramach importu docelowego. W uzasadnieniu odniesiono się do tego, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi pirydostrygmina należy to leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastenii. Nie pojawiły się też nowe dane, które wskazywałyby na niezasadność dalszego finansowania leku.
	Rekomendacja nr 78/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/REK/2021%2006%2025%20BP%20Rekomendacja%2078-2021%20MestinonRetard%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/REK/2021%2006%2025%20BP%20Rekomendacja%2078-2021%20MestinonRetard%20BIP.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostrygminy) we wskazaniu: miastenia.  W uzasadnieniu podkreślono, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek wciąż należy do leków pierwszego rzutu, stosowanych w objawowym leczeniu miastenii.
15/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/SRP/U_12_98_1803_26_stanowisko_30_Mestinon_import_do_celowy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/SRP/U_12_98_1803_26_stanowisko_30_Mestinon_import_do_celowy.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.  W uzasadnieniu podkreśla się, że lek w formie retard poprawia jakość życia chorych z ciężką miastenią trudną do prowadzenia przy krótko działającym, obecnie refundowanym Mestionie.
	Rekomendacja nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestinon.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestinon.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, w ocenianym wskazaniu.  W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że dostępne dowody naukowe sugerują akceptowalny profil bezpieczeństwa ocenianej technologii. Podkreślono, że nie odnaleziono dowodów naukowych na temat stosowania ocenianego leku w formie syropu, biorąc pod uwagę dane MZ stwierdzono jednak, że ta forma leku może być alternatywą dla pacjentów odczuwających trudności w połykaniu, związane z zajęciem mięśni opuszkowych.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
<b>Intratect (immunoglobulinum humanum normale)</b>				
129/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku	Miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/GRP/U_26_266_190_708_o_210_INTRATECT_immunoglobulinum_humanum_normale_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/GRP/U_26_266_190_708_o_210_INTRATECT_immunoglobulinum_humanum_normale_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiołka 5 g/100 ml, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) pod warunkiem krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz istnienia przeciwwskazań do włączenia do programu leczenia immunoglobulinami (B.67).
	Opinia nr 54/2019 z dnia 12 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/REK/Rdtl_54_2019_Intratekt.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/REK/Rdtl_54_2019_Intratekt.pdf</a>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiołka 5 g/100 ml, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0).  W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że oceniana technologia powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Sugeruje się, że będą to pacjenci z objawami zagrażającymi życiu, wymagający krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych.
<b>Prednizon</b>				
-	Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2022 z dnia 9 maja 2022 roku	Miastenia; zespół miasteniczny (...)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/GRP/U_18_114_09052022_o_68_prednisonum_off_label_cykl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/GRP/U_18_114_09052022_o_68_prednisonum_off_label_cykl_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; (...).  „Od dnia wydania ostatniej decyzji nie pojawiły się nowe badania kliniczne, oceniające efektywność i bezpieczeństwo prednizonu we wnioskowanych wskazaniach.”
-	Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku	Miastenia; zespół miasteniczny	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/GRP/U_23_231_190617_o_181_prednisonum_off_label_cykl.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/GRP/U_23_231_190617_o_181_prednisonum_off_label_cykl.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny (...).  Prednizon jest powszechnie stosowany w ocenianym wskazaniu. Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa ocenianej substancji czynnej.
<b>Takrolimus</b>				
-	Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 2 maja 2022 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/GRP/U_17_110_02052022_o_65_t">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/GRP/U_17_110_02052022_o_65_t</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: miastenia.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
			<a href="#">acrolimusum_off_label_cykl_zacz.pdf</a>	W uzasadnieniu podkreślono, że wyniki badań klinicznych opublikowanych po wydaniu poprzedniej opinii, wskazują na skuteczność tacrolimusu u wybranych chorych z miastenią, w tym w szczególności tych nie tolerujących, niektórych innych leków immunosupresyjnych.
182/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku	Miastenia	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_23_2_190617_o_182_tacrolimus_off_label_cykl_popr.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_23_2_190617_o_182_tacrolimus_off_label_cykl_popr.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### Podsumowanie:

Substancja czynna rozanoliksyzumab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie miastenii, było dziesięć innych substancji czynnych: mykofenylan mofetylu, rytuksymab, deflazakort, ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy, ludzka immunoglobulina normalna, prednizon, takrolimus, efgartigimod alfa oraz rawulizumab.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował wnioskowaną zgodę dla substancji czynnych: ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy oraz dla immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg).

Ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) o mechanizmie działania zbliżonym do leku Rystiggo. Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, nie zarekomendował objęcia refundacją powyższej technologii medycznej. W uzasadnieniu podkreślono, że wciąż brakuje długookresowych danych klinicznych, które pozwoliłyby na wnioskowanie o wielkości efektu stosowania efgartigimodu alfa jako terapii dodanej do standardowego leczenia miastenii. Ponadto, wykonana analiza ekonomiczna wykazała, że oszacowany dla tego produktu leczniczego ICUR kilkakrotnie przekroczył próg opłacalności.

Bromek pirydostygminy, mykofenylan mofetylu, prednizon i takrolimus są obecnie dostępne w Polsce w ramach refundacji aptecznej, a ludzka immunoglobulina jest refundowana w ramach programu lekowego B.67: „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10:G61.8, G62.8, G63.1,G70, G04.8,G73.1, G73.2, G72.4,G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Wskazanie do leczenia ludzką immunoglobuliną obejmuje przede wszystkim pacjentów z miastenią, którzy doświadczają ciężkich objawów opuszkowych lub zaburzeń saturacji związanych z chorobą. Ponadto, w ramach programu lekowego B.157: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)” refundowane są produkty lecznicze rytuksymab, efgartigimod alfa oraz rawulizumab. Efgartigimod alfa oraz rawulizumab dostępne są wyłącznie dla dorosłych pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał anty-AChR.

## 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - inhibitory acetylocholinoesterazy (bromek pirydostygminy);
  - leki steroidowe;

- 
- leki immunosupresyjne (azatiopryna);
  - wymiana osocza (PLEX);
  - dożylna immunoglobulina (IVIg);
  - rytuksymab;
  - przeciwciało monoklonalne anty-CD20;
  - ekulizumab;
  - efgartigimod;
  - zilucoplan.
  - wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
    - pirydostygmina;
    - prednizon/prednizolon;
    - azatiopryna;
    - cyklosporyna;
    - rytuksymab;
    - metotrekstat;
    - mykofenolan mofetylu;
    - takrolimus;
    - ekulizumab;
    - rawulizumab;
    - cyklofosfamid;
    - efgartigimod alfa;
    - dożylna immunoglobulina (IVIg);
    - wymiana osocza (PLEX);
    - inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (CTLA-4, PD-1, PD-L1);
    - tymektomia.
  - wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>3</sup> z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: leczenie miastonii (ICD-10: G.70.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - prednizon, prednizolon;
  - pirydostygmina;
  - azatiopryna;
  - mykofenolan mofetylu;
  - cyklosporyna;
  - metotreksat;
  - cyklofosfamid;
  - takrolimus.
- W ramach programu lekowego B.67: „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”:
  - immunoglobulina ludzka normalna – do programu kwalifikują się pacjenci, u których wystąpił jeden z poniższych punktów:
    - pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;
    - retencja CO<sub>2</sub> (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
    - spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO<sub>2</sub> poniżej 93%;
    - narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający

---

<sup>3</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 07.01.2025].

- zespół opuszkowy;
- brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;
- terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- nasilenie objawów miastenii w okresie ciąży.
- W ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)”:
  - rytuksymab: dorośli pacjenci z dodatnim mianem przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR, ARAB) lub przeciwciał anti-MuSK lub anti-LRP4 lub w przypadku pacjentów seronegatywnych ze stwierdzonymi zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej wykazanymi w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości;
  - efgartigimod alfa: dorośli pacjenci z dodatnim mianem przeciwciał anti-AChR;
  - rawulizumab: dorośli pacjenci z dodatnim mianem przeciwciał anti-AChR.
- w ramach chemioterapii: brak.

#### Komentarz analityków

*Należy podkreślić, że przetoczenie osocza oraz czynników krzepnięcia, a także całkowite usunięcie grasicy (tymektomia) należą do świadczeń gwarantowanych w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia<sup>4</sup> z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.*

### 3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej podsumowano otrzymane informacje oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

#### Podsumowanie

Według Przedstawicielki Stowarzyszenia „Gioconda”, miastenia jest chorobą, która znacząco wpływa na jakość życia osób chorych. Nierzadko występujące objawy wykluczają pacjentów z życia zawodowego oraz powodują przewlekłe zmęczenie, które utrudnia wykonywanie codziennych czynności. Za najbardziej niebezpieczny uważa się przełom miasteniczny, który jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Podkreślono, że w grupie pacjentów z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną znajdują się szczególnie pacjenci z miastenią uogólnioną, którzy nie mają dostępu do technologii innowacyjnych, i u których standardowe leczenie jest niewystarczające do kontroli objawów choroby.

W opinii wskazano, że obecnie stosowane leczenie objawowe obejmuje terapię z wykorzystaniem inhibitorów acetylocholinesterazy, leczenie wspomagające tj. m.in. sterydoterapię, immunoterpię, plazmaferezę oraz podanie immunoglobulin. Za główne obciążenia związane ze stosowaniem dostępnych opcji terapeutycznych wskazano konieczność połykania dużej ilości tabletek, długi czas oczekiwania na efekt przyjmowanych terapii (nawet ponad 12 miesięcy) oraz licznie występujące działania niepożądane.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem rozanoliksyzumabu wymieniano lepszą kontrolę objawów choroby, poprawę jakości życia, możliwość odstawienia lub zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów oraz możliwość podawania leku w warunkach domowych, bez konieczności hospitalizacji. W opinii zaznaczono ponadto, że lek Rystiggo charakteryzuje szybki czas podania (30 minut), a podanie kolejnego cyklu zależne jest od pogorszenia objawów choroby ocenianych przez pacjenta.

Dodatkowo w opinii zwrócono uwagę na potrzebę indywidualizacji terapii u chorych z miastenią. Oceniana technologia mogłaby stanowić opcję dla chorych, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne lub obciążone nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi. Wskazano również na aktualnie ograniczone możliwości leczenia pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-MuSK.

### 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). W bazie nie odnaleziono danych dla rozpoznania „miastenia uogólniona”, a w przebiegu choroby może występować różny zakres objawów. Z tego powodu, spośród dostępnych wag niesprawności

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870> [dostęp: 20.01.2025].

wybrano te opisujące trzy możliwe stopnie objawów odpowiadające miastonii uogólnionej – o łagodnej, umiarkowanej oraz poważnej i tym samym największej dostępnej wartości wagi niesprawności.

**Tabela 3. Wagi niesprawności**

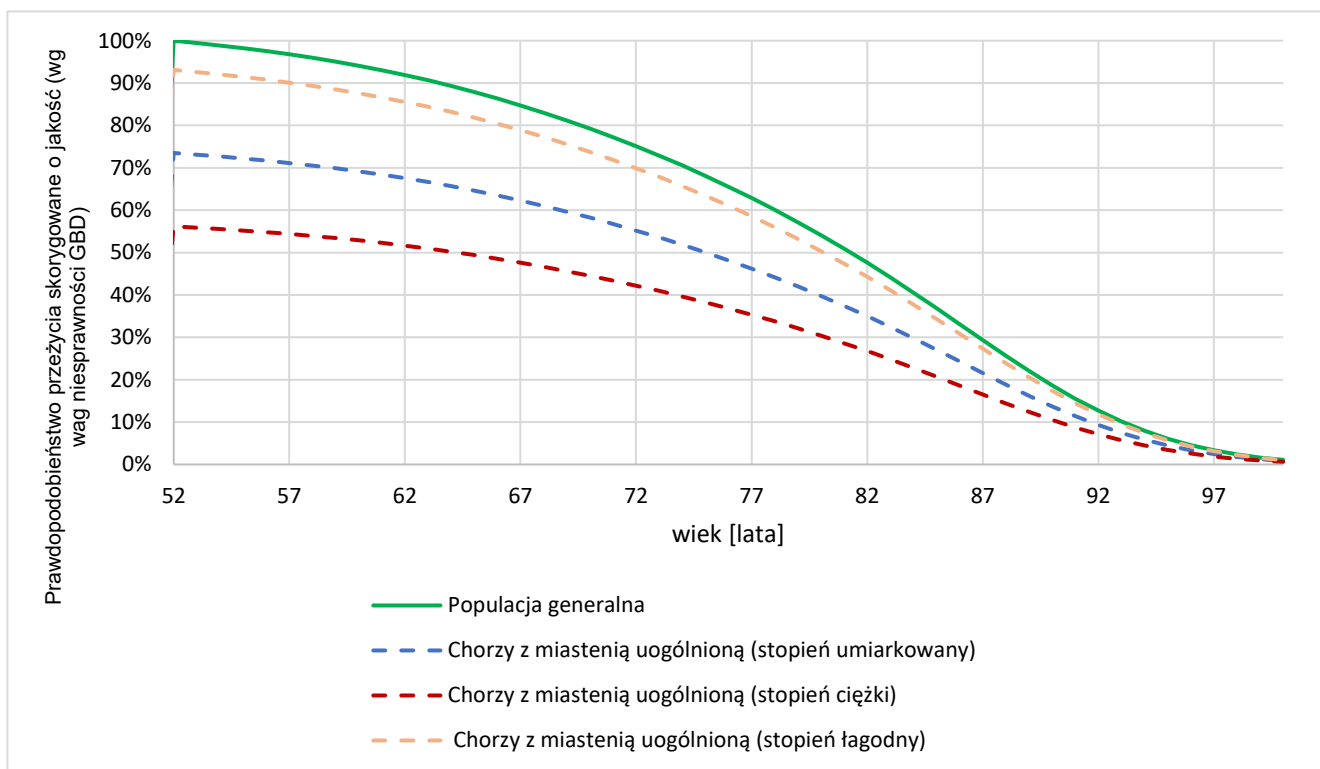
Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Łagodne zaburzenia oddychania i mowy spowodowane chorobą neuronu ruchowego	Pacjent ma kaszel i duszności po ciężkiej aktywności fizycznej, ale jest w stanie chodzić na duże odległości i wchodzić po schodach. Pacjent ma trudności z mówieniem, a inni mają trudności ze zrozumieniem tego co mówi.	0,069 (0,043-0,106)
Umiarkowane zaburzenia oddychania i mowy spowodowane chorobą neuronu ruchowego	Pacjent ma kaszel, świszczący oddech i duszności, nawet po lekkiej aktywności fizycznej. Osoba czuje się zmęczona i może chodzić tylko na krótkich dystansach lub wchodzić tylko po kilku schodach. Pacjent ma trudności z mówieniem, a inni mają trudności ze zrozumieniem tego co mówi.	0,265 (0,184-0,36)
Ciężkie zaburzenia oddychania i mowy spowodowane chorobą neuronu ruchowego	Pacjent ma kaszel, świszczący oddech i duszności przez cały czas. Ponadto, ma duże trudności z chodzeniem nawet na krótkich dystansach lub wchodzeniem po schodach oraz czuje się zmęczony podczas odpoczynku i niespokojny. Pacjent ma trudności z mówieniem, a inni mają trudności ze zrozumieniem tego co mówi.	0,438 (0,304–0,581)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 16.04.2024].

Poniżej przedstawiono wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość dla chorych z objawami mogącymi wystąpić w przebiegu miastonii uogólnionej. Jako początek wystąpienia choroby przyjęto średni wiek pacjentów z badania rejestracyjnego (52 lata). Założono również, że średnia długość życia pacjentów z MG nie jest niższa niż populacji ogólnej<sup>5</sup>. Górny przedział stanowi prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla poważnych zaburzeń oddychania i mowy, środkowy dla umiarkowanych zaburzeń oddychania i mowy, a dolny prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla łagodnych zaburzeń oddychania i mowy. Należy jednak zachować dużą ostrożność w interpretacji przedstawionych danych, ponieważ pacjenci z miastenią uogólnioną mogą doświadczać różnych objawów choroby w różnym nasileniu, z okresami zaostrzeń i poprawy objawów<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Sobieszczuk E. et al. *Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort*, Acta Neurol Scand. 2022;145:471–478; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.13576> [dostęp: 13.05.2024].

<sup>6</sup> Jackson K. et al. *Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study*. Neurol Ther 12, 107–128 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00408-x> [dostęp 10.05.2024].



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: opracowanie własne.

### 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, MG) jest autoimmunologiczną, długotrwałą i wyniszczającą chorobą, często związaną z przerostem pęcherzyków grasiczych lub grasiczakiem. MG najczęściej dotyka młodych, dorosłych kobiet (w wieku poniżej 40 lat) i starszych mężczyzn (w wieku powyżej 60 lat). Około 80–85% wszystkich pacjentów z MG ma dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-AChR, a około 5–8% na obecność przeciwciał anti-MuSK. Uogólnione osłabienie mięśni występujące u chorych z miastenią prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu oraz przyczynia się do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia.

Do 20% pacjentów doświadcza potencjalnie zagrażającego życiu przełomu miastenicznego z niewydolnością oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej.

Według wytycznych klinicznych, schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydostygminą w pierwszej linii oraz glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (m.in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylanem mofetylu, metotekstatem) w drugiej. Jako leczenie uzupełniające standardową terapię wytyczne podają terapię z wykorzystaniem inhibitorów dopełniacza C5 (m.in. ekulizmab), inhibitorów FcRn (m.in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab). W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie tymektomii.

Substancja czynna rozanoliksyzumab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniu: leczenie miastenii, było dziesięć innych substancji czynnych: mykofenylan mofetylu, rytuksymab, deflazakort, ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy, ludzka immunoglobulina normalna, prednizon, takrolimus, efgartigimod alfa oraz rawulizumab. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją substancji czynnych: ambenonii chloridum, bromek pirydostygminy oraz ludzkiej immunoglobuliny normalnej. Ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) o mechanizmie działania zbliżonym do leku Rystiggo. Prezes AOTMiT, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, nie zarekomendował jednak objęcia refundacją powyższej technologii medycznej.

W Polsce w ramach refundacji aptecznej dla pacjentów z miastenią dostępne są następujące substancje czynne: prednizon, prednizolon, bromek pirydostygminy, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, metotekstat,

---

cyklofosfamid oraz takrolimus. W ramach programu lekowego B.67: „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)” refundowana jest również immunoglobulina dożylna i podskórna. Wskazanie do leczenia ludzką immunoglobuliną obejmuje przede wszystkim pacjentów z miastenią, którzy doświadczają ciężkich objawów opuszkowych lub zaburzeń saturacji związanych z chorobą. Ponadto, w ramach programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)” refundowane są produkty lecznicze rytuksymab, efgartigimod alfa oraz rawulizumab.

Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w Polsce, które podobnie jak oceniana technologia mogą być stosowane jako terapia dodana oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo uznano efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab. Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji w programie lekowym, z terapii w wykorzystaniem efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-AChR (oraz dodatnim wynikiem przeciwciał anty-MuSK) jako komparator przyjęto rytuksymab.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Według dostępnych źródeł zapadalność w przypadku miastenii w Polsce szacuje się na 2,36/100 000 osobolat<sup>7</sup>. Na podstawie danych przedstawionych w opracowaniu analitycznym Agencji dotyczącym leku Vyvgart<sup>8</sup> określono, że częstość występowania miastenii wynosi ok. 50–125/mln, w związku z tym można szacować, że w Polsce w populacji dorosłych dotyczy ona ok. 1 540–3 850 osób. Przyjęto, że u ok. 15% chorych objawy nie rozwiną się do miastenii uogólnionej, a będą one ograniczone jedynie do jej ocznej postaci. Na podstawie publikacji Sobieszczyk E. (2021)<sup>5</sup> założono również, że ok. 95% pacjentów z miastenią uogólnioną będzie miało dodatkowo miano przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK. Po uwzględnieniu powyższych założeń oszacowano, że populacja pacjentów w ocenianym wskazaniu będzie wynosiła ok. 2176 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że w obliczeniach nie uwzględniono odsetka pacjentów z miastenią uogólnioną, którzy spośród dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych będą przyjmowali oceniany lek. W związku z powyższym można przyjąć, że ostateczna populacja kwalifikująca się do leczenia Rystiggo będzie niższa od zakładanej.

Poniżej oszacowano liczbę nowych przypadków rocznie, wykorzystując dane dotyczące zapadalności na miastenię oraz liczbę ludności powyżej 18 roku życia w Polsce, którą uzyskano z danych GUS na rok 2023<sup>9</sup>. Wynik przeliczono odpowiednio w oparciu o założony odsetek pacjentów z miastenią uogólnioną oraz przeciwciałami anti-AChR lub anti-MuSK.

**Tabela 4. Liczba nowych przypadków pacjentów z miastenią uogólnioną rocznie**

Liczba ludności w wieku 18 lat i powyżej (2023)	30 786 593
Liczba chorych	587

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: ok. 590 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 2180 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi ok. 2200 osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 590 chorych. Według ChPL produktu leczniczego Rystiggo, lek podawany jest w cyklach obejmujących 1 infuzję na tydzień, przez 6 tygodni. Częstotliwość cykli leczenia jest różna dla każdego pacjenta, a lekarz powinien rozważyć, czy i kiedy nowy cykl leczenia będzie odpowiedni w danym przypadku. W związku z powyższym nie można założyć iż nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

*Komentarz analityków:*

*W opracowaniu przygotowanym w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2023 przedmiotem oceny Agencji był lek Vyvgart, oceniany we wskazaniu zbliżonym do wskazania dla leku Rystiggo. Szacowana populacja w powyższym opracowaniu wyniosła ok. 998–2 497 osób, a liczba nowych przypadków rocznie 150–876. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że do określenia populacji docelowej w raporcie dotyczącym leku Vyvgart uwzględniono jedynie pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał anti-AChR (zgodnie ze wskazaniem do stosowania leku Vyvgart) oraz wzięto pod uwagę wyjściową*

<sup>7</sup> Sobieszczyk E. i in., *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. *Neuroepidemiology*. 2021; 55: 1–8.

<sup>8</sup> Opracowanie analityczne Agencji, Vyvgart [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/31\\_Vyvgart\\_reoprtr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/31_Vyvgart_reoprtr.pdf) [dostęp: 13.03.2024].

<sup>9</sup> GUS 2023, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 13.03.2024].

---

charakterystykę populacji z badania rejestracyjnego AMSTAR 2, która dodatkowo zmniejszyła docelową pulę pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia ocenianego leku.

Ponadto, w opracowaniu zwrócono się z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych. Prof. dr hab. Agnieszka Maria Słowik oszacowała, że odsetek osób, u których zastosowano by lek Vyvgart może wynosić ok. 15–20%. Według danych przekazanych przez drugiego eksperta populacja w ocenianym wskazaniu może wynosić 1 000 pacjentów.

Liczba nowych zachorowań podana przez eksperta klinicznego to 876, na podstawie danych z publikacji Sobieszczuk E., oraz 150–200 na podstawie szacunków własnych eksperta. Inny ekspert wskazał w tym zakresie 600 nowych przypadków.

---

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji rozanoliksizumab przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Rystiggo (rozanoliksizumab), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 5 badań: NCT03971422, NCT03052751, NCT05681715, NCT04650854 oraz NCT04124965, w tym pierwsze badanie jest badaniem rejestracyjnym. Celem badania NCT04124965 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczność ocenianej substancji czynnej, a badanie NCT04650854 dotyczyło oceny dodatkowych 6-tygodni cykli leczenia rozanoliksizumabem. Oba badania obejmowały pacjentów, którzy brali udział w badaniu NCT03971422. Wszystkie opisane badania dotyczyły populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią. Spośród wymienionych badań 3 są ukończone, a 2 wciąż trwają. Dodatkowo, 4 badania (NCT03971422, NCT05681715, NCT04650854, NCT04124965) były lub są aktualnie przeprowadzane m.in. w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Rystiggo (rozanoliksizumab) we wskazaniu: do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastenii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinylub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	osoby dorosłe z uogólnioną miastenią oraz dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinylub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	rozanoliksyzumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano jeden<sup>10</sup> artykuł, ale odstąpiono od jego opisu, ponieważ odnosił się on do głównego badania rejestracyjnego leku Rystiggo. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego.

<sup>10</sup> Habib A.A. et al. *Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study*, Ther Adv Neurol Disord. 2024; 17: 1-16, [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409299/pdf/10.1177\\_17562864241273036.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409299/pdf/10.1177_17562864241273036.pdf) [dostęp: 28.01.2025].

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>MG0003</b> (NCT03971422)</p> <p><b>Typ badania:</b> Interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> UCB Biopharma SRL</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• III fazy;</li> <li>• randomizowane;</li> <li>• podwójnie zaślepione;</li> <li>• 3-ramienne;</li> <li>• wielośrodkowe (w tym Polska).</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> <u>Superiority.</u></p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza wstępna: okres badań przesiewowych trwający do 4 tygodni (28 dni).</li> <li>• Faza główna: 14 tygodni w okresie podwójnie zaślepionym (6-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji).</li> </ul>	<p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. <i>generalised myasthenia gravis</i>, gMG), w postaci od łagodnej do ciężkiej (stopień choroby IIa do IVb), z dodatnim mianem autoprzeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK klasy II do IVa; z wynikiem <math>\geq 3</math> w skali aktywności życia codziennego z miastenią (ang. <i>myasthenia gravis activities of daily living</i>, MG-ADL) oraz wynikiem <math>\geq 11</math> w ilościowej skali miastonii (ang. <i>quantitative myasthenia gravis</i>, QMG).</p> <p>Rozanoliksyzumab (RLZ) podawano w ustalonych dawkach jednostkowych, stratyfikowanych według poziomów masy ciała: grupa 1 otrzymywała dawkę odpowiadającą <math>\approx 7</math> mg/kg mc. RLZ; grupa 2 otrzymywała dawkę odpowiadającą <math>\approx 10</math> mg/kg mc. Ostatnią grupę stanowili pacjenci otrzymujący placebo. Większość pacjentów (N=191) kontynuowała podczas badania przyjmowanie standardowej terapii w leczeniu gMG, którą stosowali przed przyjęciem ocenianej interwencji lub placebo. Każdy uczestnik otrzymał łącznie 6 wlewów podawanych w odstępach 1-tygodniowych podczas 6-tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Charakterystyka pacjentów z gMG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety stanowiły 60,5%, a mężczyźni 39,5%;</li> <li>• 68% stanowiła rasa biała;</li> <li>• średnia wieku wynosiła 51,8 lat (mediana 52 lat);</li> <li>• pacjenci z przeciwciałami anti-AChR stanowili 89,5%, a z przeciwciałami anti-MuSK 10,5%;</li> <li>• podział pacjentów ze względu na stopień nasilenia choroby wg. Amerykańskiej Fundacji Miastonii (ang. <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>, MGFA): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ II (łagodny): 39%;</li> <li>○ III (umiarkowany): 57%;</li> <li>○ IV (ciężki): 4%;</li> </ul> </li> <li>• średnia masa ciała pacjentów w badaniu wyniosła 81,2 kg.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>Łącznie: N=200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: N=67;</li> <li>• RLZ <math>\approx 7</math> mg/kg: N=66;</li> <li>• RLZ <math>\approx 10</math> mg/kg: N=67.</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b></p> <p>Rozanoliksyzumab: <math>\approx 7</math> mg/kg mc. lub <math>\approx 10</math> mg/kg mc. we wlewie dożylnym + standardowe leczenie.</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Placebo – 0,9% wodny roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym + standardowe leczenie.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana wyniku MG-ADL od wartości wyjściowej do dnia 43. (wizyta 10.).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <p>Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43. (wizyta 10.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w złożonym wyniku oceny miastonii (ang. <i>myasthenia gravis composite</i>, MG-C);</li> <li>• w wyniku skali QMG;</li> <li>• w zakresie objawów MG – wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PRO): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podskala "osłabienia mięśni, męczliwości";</li> <li>○ podskala "zmęczenia fizycznego";</li> <li>○ podskala "osłabienia mięśni opuszkowych";</li> </ul> </li> <li>• pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa <math>\geq 2,0</math> punktów w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43;</li> <li>• stosowanie terapii ratunkowej (IVIg lub PLEX) z powodu pogorszenia objawów gMG w okresie leczenia i obserwacji.</li> <li>• Liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>, TEAE).</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 11.03.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.03.2024].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Rystiggo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek $\geq$ 18 lat.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. gMG – generalised myasthenia gravis) u dorosłych pacjentów (...).”
Udokumentowana diagnoza gMG stwierdzona podczas wizyty 1., na podstawie historii uczestnika badania popartej wcześniejszymi ocenami.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. gMG – generalised myasthenia gravis) u dorosłych pacjentów (...).”
Potwierdzony dodatni wynik autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK podczas badania przesiewowego (wizyta 1.).	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> „Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. gMG - <i>generalised myasthenia gravis</i> ) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. AChR - <i>acetylcholine receptor</i> (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. MuSK - <i>muscle-specific tyrosine kinase</i> ).”
MGFA klasy II do IVa podczas wizyty 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Wynik MG-ADL co najmniej 3 (z $\geq$ 3 punktami w skali objawów innych niż oczne).	Brak odniesienia w ChPL.
Wynik QMG wynoszący co najmniej 11 podczas wizyty 1. i na początku badania podczas wizyty 2.	Brak odniesienia w ChPL.
Masa ciała $\geq$ 35 kg podczas wizyty 1.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> „ (...) zalecana całkowita tygodniowa dawka rozanoliksyzumabu w zależności od masy ciała pacjenta.” Minimalny przedział masy ciała: $\geq$ 35 do <50 kg.
Pacjenci brani pod uwagę do dodatkowego leczenia, tj. IVIg lub PLEX, w opinii badacza.	<b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b> „Leczenie immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub podskórnie, PLEX/plazmaferezą i immunoadsorcją może zmniejszyć stężenie rozanoliksyzumabu.”
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Stan medyczny lub psychiatryczny uczestnika badania, który w opinii badacza, mógł zagrozić jego zdolności do udziału w tym badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Obecność zaburzeń związanych z używaniem alkoholu lub innych substancji wg. Diagnostycznego i Statystycznego podręcznika zaburzeń psychicznych (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5</i> ) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku lub leki porównawcze wskazane w protokole.	<b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”
Znana historia hiperprolinemii, biorąc pod uwagę, że L-prolina jest składnikiem ocenianego leku.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> „Ten produkt leczniczy zawiera 29 mg proliny w każdym ml. Stosowanie u pacjentów z hiperprolinemią powinno być ograniczone, jeśli nie jest dostępne żadne alternatywne leczenie.”
Klinicznie istotna aktywna infekcja (np. posocznica, zapalenie płuc lub ropień), w opinii badacza, lub poważna infekcja (skutkująca hospitalizacją lub wymagająca pozajelitowego leczenia antybiotykami) w ciągu 6 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> „Nie należy rozpoczynać leczenia rozanoliksyzumabem u pacjentów z jakimkolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Podczas leczenia rozanoliksyzumabem należy monitorować kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie, aktywnego zakażenia należy rozważyć wstrzymanie podawania rozanoliksyzumabu do czasu ustąpienia zakażenia.”
Znane zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą, utajone zakażenie gruźlicą lub obecna/historia zakażenia prątkami niegruźliczymi.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze przyjmowanie rozanoliksyzumabu.	Brak odniesienia w ChPL.
Otrzymanie żywych szczepionek w ciągu 8 tygodni przed wizytą 2. lub zamiar poddania się szczepieniu żywą szczepionką w trakcie badania lub w ciągu 8 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.	<b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b> „(...) Ponieważ rozanoliksyzumab powoduje obniżenie poziomu IgG, podczas leczenia rozanoliksyzumabem nie zaleca się szczepień żywymi atenuowanymi lub żywymi szczepionkami. (...)”
Leczenie niedozwolonymi lekami immunosupresyjnymi, biologicznymi i innymi terapiami w czasie krótszym niż wskazany okres wolny od leczenia. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli otrzymywali leki immunosupresyjne (cyklofosfamid w ciągu 6 miesięcy; pimekrolimus w ciągu 4 tygodni; alkaloidy vinca w ciągu 12 tygodni), leki biologiczne (rytuksymab, ocrelizumab, inebilizumab w ciągu 6 miesięcy lub 12 miesięcy, jeśli komórki B nie powróciły do normalnego zakresu; abatacept, belimumab, golimumab, natalizumab, ofatumumab, veltuzumab w ciągu 6 miesięcy; ekulizumab w ciągu 3 miesięcy; inne leki biologiczne w ciągu 3 miesięcy lub w ciągu 5 okresów półtrwania) lub inne (dożylnie lub podskórnie immunoglobuliny, immunoadsorpcja, plazmafereza w ciągu 4 tygodni; IPP201101 w ciągu 3 miesięcy).	<b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b> „Ponieważ rozanoliksyzumab wpływa na mechanizm recyklingu immunoglobuliny G (IgG) FcRn, oczekuje się, że stężenia w surowicy produktów leczniczych opartych na IgG (np. przeciwciał monoklonalnych i immunoglobuliny podawanej dożylnie [IVIg]) i białek fuzyjnych Fc-peptydu ulegną zmniejszeniu, jeśli podawane są jednocześnie z rozanoliksyzumabem lub w ciągu 2 tygodni po jego podaniu. Zaleca się rozpoczęcie tych terapii 2 tygodnie po podaniu rozanoliksyzumabu oraz monitorowanie skuteczności tych produktów leczniczych podawanych jednocześnie. Leczenie immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub podskórnie, PLEX/plazmaferezą i immunoadsorpcją może zmniejszyć stężenie rozanoliksyzumabu. (...)”
Leczenie jakimkolwiek czynnikiem biologicznym innym niż wymienione powyżej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub w ciągu 5 okresów półtrwania przed wizytą 2., w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem w ciągu 6 miesięcy przed wizytą 2. lub w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 2., a monitorowanie komórek B wykazało, że nie powróciły one do normalnego zakresu.	Brak odniesienia w ChPL.
Tymektomia wykonana w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub grasiczak, który wymagał chemioterapii i/lub radioterapii przed pierwszą wizytą.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność któregośkolwiek z następujących, aktywnych zaburzeń przewodu pokarmowego: nieswoiste zapalenie jelit, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Udział w innym badaniu dotyczącym badanego produktu leczniczego i/lub badanego urządzenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualny udział w innym badaniu ocenianej interwencji i/lub badanego urządzenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza randomizacja w bieżącym badaniu. Ponowne badanie uczestników, którzy nie przeszli badania przesiewowego było dozwolone po uprzedniej konsultacji i uzyskaniu zgody Monitora Medycznego.	Brak odniesienia w ChPL.
Reakcja nadwrażliwości po ekspozycji na inne leki przeciw krystalizowanemu receptorowi fragmentu noworodkowego (ang. <i>anty-neonatal fragment crystallisable receptor</i> , anty-FcRn).	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p> <p>„Ponieważ rozanoliksyzumab wpływa na mechanizm recyklingu immunoglobuliny G (IgG) FcRn, oczekuje się, że stężenia w surowicy produktów leczniczych opartych na IgG (np. przeciwciał monoklonalnych i immunoglobuliny podawanej dożylnie [IVlg]) i białek fuzyjnych Fc-peptydu ulegną zmniejszeniu, jeśli podawane są jednocześnie z rozanoliksyzumabem lub w ciągu 2 tygodni po jego podaniu. Zaleca się rozpoczęcie tych terapii 2 tygodnie po podaniu rozanoliksyzumabu oraz monitorowanie skuteczności tych produktów leczniczych podawanych jednocześnie. (...)”</p>
Ciężkie (zdefiniowane jako stopień 3 w skali MG-ADL) osłabienie dotyczące mięśni ustno-gardłowych lub oddechowych, lub wystąpienie kryzysu miastenicznego lub zbliżającego się kryzysu podczas wizyty 1. lub 2.	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p>„Nie badano leczenia rozanoliksyzumabem u pacjentów ze zbliżającym się przełomem miastenicznym lub jego pierwszymi objawami. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia cyklu leczenia pomiędzy ustalonymi metodami leczenia przełomu miastenicznego i leczenia z zastosowaniem rozanoliksyzumabu oraz ich potencjalne interakcje (...)”</p>
Całkowity poziom IgG w surowicy $\leq 5,5$ g/l.	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p>„(...) Ponieważ rozanoliksyzumab powoduje przemijające obniżenie poziomu IgG, ryzyko zakażeń może się zwiększyć (...)”</p>
Bezwzględna liczba neutrofilii $< 1500$ komórek/mm <sup>3</sup> .	Brak odniesienia w ChPL.
Jakiegokolwiek nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza były klinicznie istotne, nie ustąpiły do czasu randomizacji i mogły zagrozić zdolności pacjenta do udziału w tym badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
12-odprowadzeniowy EKG z wynikami uznanymi za klinicznie istotne po przeglądzie medycznym. Znaczenie kliniczne wyników miało zostać ocenione przez badacza w celu określenia kwalifikowalności, a wszelkie pytania dotyczące kontynuacji udziału pacjentów w badaniu miały być kierowane do Monitora Medycznego.	Brak odniesienia w ChPL.
Upośledzona czynność nerek, zdefiniowana jako GFR $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> podczas wizyty 1.	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b></p> <p>„Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (eGFR <math>&gt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności nerek.”</p>
<p>Aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub fosfataza alkaliczna (ALP) <math>&gt; 3 \times</math> górna granica normy (ULN) lub bilirubina <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN (izolowana bilirubina <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN była akceptowalna, jeśli bilirubina była frakcjonowana, a bilirubina bezpośrednia <math>&lt; 35\%</math>).</p> <p>Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej (TBL), które wynosiło <math>&gt; ULN</math> i <math>&lt; 1,5 \times ULN</math> bilirubiny frakcjonowanej, w celu zidentyfikowania możliwego niezdiagnozowanego zespołu Gilberta (tj. bilirubina bezpośrednia <math>&lt; 35\%</math>).</p>	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b></p> <p>„Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności wątroby.”</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Randomizowani uczestnicy badania z wyjściowym wynikiem &gt;ULN dla ALT, AST, ALP lub TBL, ale &lt;1,5×ULN – diagnoza wyjściowa i/lub przyczyna jakiegokolwiek klinicznie istotnego podwyższenia były zrozumiałe i zapisane w eCRF.</p> <p>Jeśli uczestnik badania miał &gt;ULN, ALT, AST lub ALP, które nie spełniały kryterium wykluczenia podczas wizyty 1., testy miały zostać powtórzone, jeśli to możliwe, przed podaniem badanego leczenia, aby upewnić się, że nie wystąpił dalszy istotny klinicznie wzrost tych parametrów. W przypadku klinicznie istotnego wzrostu włączenie uczestnika do badania miało zostać omówione z Monitorem Medycznym.</p> <p>Testy, które dały wynik ALT, AST lub ALP do 25% powyżej limitu wykluczenia (&gt;3×ULN), należało powtórzyć jeden raz w celu potwierdzenia wyniku. Obejmowało to ponowne badanie przesiewowe.</p>	
Obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B podczas wizyty 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas wizyty 1. lub w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem. Należy pamiętać, że uczestnicy badania z dodatnim przeciwciałem HCV z powodu wcześniejszej ustąpionej choroby mogli zostać włączeni do badania tylko wtedy, gdy uzyskano potwierdzający ujemny wynik testu na obecność kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV.	Brak odniesienia w ChPL.
Dodatni wynik testu na obecność RNA wirusa zapalenia wątroby typu C podczas wizyty 1. lub w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leczenia. Należy pamiętać, że test ten był opcjonalny, a uczestnik badania z ujemnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C nie był zobowiązany do poddania się takiemu testowi.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktualna niestabilna choroba wątroby lub dróg żółciowych według oceny badacza zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka, utrzymującej się żółtaczkę lub marskość wątroby. Należy zauważyć, że definicja nie obejmowała stabilnych schorzeń wątroby i dróg żółciowych, w tym Zespołu Gilberta i bezobjawowych kamieni żółciowych.	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b></p> <p>„Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności wątroby.”</p>
Pozytywny wynik na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności. Obecność pierwotnego niedoboru odporności lub pierwotny niedobór odporności w wywiadzie medycznym.	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywna choroba nowotworowa lub choroba nowotworową w wywiadzie w ciągu 5 lat od przystąpienia do badania przed wizytą 1. (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy, które zostały ostatecznie wyleczone za pomocą standardowych metod leczenia).	Brak odniesienia w ChPL.
Zaplanowany zabieg chirurgiczny w ciągu 4 miesięcy od wizyty 1.	Brak odniesienia w ChPL.
W przeszłości przeszczep narządów litych lub przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych/szpiku.	Brak odniesienia w ChPL.
Skorygowany QTcF >450 msec (dla mężczyzn), lub QTc >470 msec (dla kobiet) lub QTc >480 msec u uczestników z blokiem odnogi pęczka Hisa.	Brak odniesienia w ChPL.
Sytuacja, w której uznano, że uczestnik badania nie jest w stanie przestrzegać harmonogramu wizyt lub przyjmowania leków, zgodnie z oceną badacza.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki, które uzyskały pozytywny wynik testu ciążowego, planowały zająć w ciążę podczas badania lub które karmiły piersią.	<p><b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p> <p><u>Ciąża</u></p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	<p>„Brak danych lub ograniczone dane dotyczące stosowania rozanoliksizumabu u kobiet w ciąży.(...) Ponieważ oczekuje się, że rozanoliksizumab zmniejszy poziom przeciwciał u matki, a także zahamuje przekazywanie przeciwciał u matki do płodu, przewiduje się zmniejszenie biernej ochrony noworodka. Dlatego też należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z podawaniem żywych/żywych atenuowanych szczepionek niemowlętom narażonym na rozanoliksizumab w macicy.”</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>„Nie wiadomo, czy rozanoliksizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że matczyne immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Podanie rozanoliksizumabu można rozważyć podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem.”</p>
<p>Pacjent miał za sobą próbę samobójczą (w tym próbę aktywną, przerywaną lub przerwana) lub miał myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy, na co wskazuje pozytywna odpowiedź (tak) na pytanie 4 lub 5 skali oceny ciężkości samobójstwa Kolumbia (ang. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Obecny niedobór IgA lub medyczny niedobór IgA w wywiadzie.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Historia medyczna splenektomii.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 11.03.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.03.2024] i ChPL [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 11.03.2024].

#### Podsumowanie:

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Rystiggo była uogólniona miastenia z dodatnim mianem autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci nadużywający alkoholu lub innych substancji wg. DSM-5; z gruźlicą; po zabiegu tymektomii wykonanym w ciągu 6 msc. przed badaniem lub z grasiczakiem, który wymagał chemio- i/lub radioterapii; z aktywną chorobą nowotworową; z wirusem HIV, HCV i HBV oraz pacjenci z upośledzoną funkcją nerek i wątroby. Z badania wykluczono również pacjentów z obecnymi niedoborami przeciwciał IgA oraz obecnymi stanami zapalnymi, takimi jak nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie uchyłków. Warto zaznaczyć, iż z badania byli wykluczani głównie pacjenci z osłabioną odpowiedzią immunologiczną oraz większym ryzykiem cięższych infekcji. W ChPL Rystiggo, w przeciwieństwie do badania rejestracyjnego, stwierdzono, że istnieje niskie prawdopodobieństwo, że zaburzenia czynności nerek i wątroby mają wpływ na farmakokinetykę rozanoliksizumabu.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego MG0003.

**Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	niskie

#### Podsumowanie:

Ryzyko błędu systematycznego wg. narzędzia Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie we wszystkich 5 domenach.

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym MG0003 zastosowano komparator w postaci placebo w połączeniu ze standardową terapią. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, w leczeniu pacjentów z uogólnioną miastenią, zalecają w pierwszej linii stosowanie pirydostygminy, która jest obecnie dostępna w Polsce w ramach refundacji aptecznej.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### Badanie MG0003:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
  - Zmiana wyniku skali aktywności życia codziennego z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*, MG-ADL) od wartości wyjściowej do dnia 43. – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43. dla następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):

- w złożonym wyniku oceny miastennii (ang. *myasthenia gravis composite*, MG-C);
- w wyniku ilościowej skali miastennii (ang. *quantitative myasthenia gravis*, QMG);
- w zakresie objawów miastennii – wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
  - podskala "osłabienia mięśni, męczliwości";
  - podskala "zmęczenia fizycznego";
  - podskala "osłabienia mięśni opuszkowych";
- pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa o  $\geq 2,0$  punkty w stosunku do wartości wyjściowej).
- Wyleczenia: brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
  - stosowanie terapii ratunkowej (IVIg lub PLEX) z powodu pogorszenia objawów gMG w okresie leczenia i obserwacji.

- 
- Bezpieczeństwa:
    - liczba pacjentów z TEAE – definiuje się jako zdarzenie niepożądane rozpoczynające się w dniu lub po pierwszym podaniu badanego produktu leczniczego do 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki włącznie;
    - liczba pacjentów z TEAEs prowadzącymi do wycofania badanego produktu leczniczego – definiuje się jako zdarzenie niepożądane rozpoczynające się w dniu lub po pierwszym podaniu badanego produktu leczniczego do 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki włącznie.

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Wprowadzono 6 poprawek do protokołu (w tym 2 w Japonii) dotyczących m.in. dodania dodatkowych punktów końcowych.
- U 1 pacjenta (0,5%) doszło do istotnego odchylenia od protokołu w okresie poprzedzającym wystąpienie Covid-19 (nieprawidłowe leczenie lub dawka), a u 21 pacjentów (10,5%) zarejestrowano takie odchylenia podczas trwania Covid-19 (najczęściej nieprzestrzeganie procedur). Żaden pacjent nie został wykluczony z badania ze względu na ww. odchylenia.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Krótki czas trwania badania (6-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji).
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz wyleczenie choroby.
- W badaniu, podczas procesu randomizacji, nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów na podstawie jednocześnie przyjmowanych leków w terapii miastonii uogólnionej.
- Liczba uczestników z przeciwciałami anti-MuSK była niska (N=21), dlatego trudno jest wnioskować o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej grupie chorych.
- Do badania zakwalifikowano 9 pacjentów, którzy byli nowo zdiagnozowani i nie przyjmowali wcześniej żadnej terapii w leczeniu gMG. W ocenianym wskazaniu założono, że lek Rystiggo należy przyjmować jako terapię dodaną do standardowej terapii miastonii, dlatego wyniki uzyskane w tej grupie pacjentów należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych, których obejmuje wskazanie rejestracyjne.
- Ocena skuteczności opierała się głównie na wynikach skal MG-ADL, MG-C, QMG oraz PRO, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjenta.
- Wyniki w zakresie objawów MG (PRO) są nadal w trakcie procesu walidacji, dlatego zostały uznane jedynie za pomocnicze i nie stanowią jednego z kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych w badaniu.
- Brak informacji o wyjściowych wynikach kwestionariusza MG-C oraz PRO we wszystkich grupach pacjentów.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Rystiggo u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinylub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anti-MuSK, oceniano w wielośrodkowym randomizowanym badaniu rejestracyjnym III fazy, w którym komparator stanowiło placebo (badanie MG0003).

---

W badaniu wzięło udział łącznie 200 pacjentów. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz wyleczenie choroby, co stanowi również główne ograniczenie do modelowania. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu MG0003 jest fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjentów. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ramię komparatora stanowiło placebo, w związku z czym nie można porównać skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z dostępnym w Polsce leczeniem.

Ponadto, krótki horyzont czasowy obserwacji (14 tygodni – 6-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji po leczeniu) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego (MG0003) oraz dwóch badań wspierających – trwającego randomizowanego badania fazy 3 (MG0007) oraz zakończonego badania (MG0004). Oba badania wspierające zostały przeprowadzone metodą otwartej próby. We wszystkich badaniach rozanoliksyzumab (RLZ) podawano w dawkach  $\approx 7$  mg/kg lub  $\approx 10$  mg/kg w zależności od masy ciała pacjenta.

W badaniu MG0003 uczestników podzielono na 3 grupy: RLZ  $\approx 7$  mg/kg (N= 66), RLZ  $\approx 10$  mg/kg (N= 67) oraz grupę pacjentów przyjmujących placebo (N=67). Łącznie przeanalizowano wyniki 200 uczestników badania. Większość pacjentów (N=191) kontynuowała podczas badania przyjmowanie standardowej terapii w leczeniu gMG, którą stosowali przed przyjęciem ocenianej interwencji lub placebo. Mediana czasu leczenia wyniosła 36 dni.

W badaniu MG0004 RLZ podawano pacjentom w sposób ciągły co tydzień, z kolei w badaniu MG0007 lek był podawany w 6-tygodniowych cyklach w oparciu o pogorszenie objawów miastenii. Do badania MG0004 zakwalifikowano 71 pacjentów z badania MG0003 (w tym 12 pacjentów otrzymujących placebo). Z kolei do badania MG0007 włączono 165 pacjentów, którzy przeszli z badań MG0003 (N=105, w tym 35 pacjentów z grupy Placebo) i MG0004 (N=60).

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych w głównym badaniu rejestracyjnym MG0003 oraz badaniach wspierających MG0004 oraz MG0007.

#### **MG0003**

##### Analiza jakości życia

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu rejestracyjnym przedstawiono w Tabeli 9. Całkowity wynik skali aktywności życia codziennego z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living* MG-ADL)<sup>11</sup> uzyskano przez zsumowanie odpowiedzi na każdą pojedynczą pozycję (8 pozycji; Stopnie: 0, 1, 2, 3), gdzie 0 oznacza brak objawów lub upośledzoną sprawność, a 3 oznacza najcięższe objawy lub upośledzoną sprawność. Łączny wynik waha się od 0 do 24, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą niepełnosprawność. Dodatnia zmiana wyniku wskazuje na pogorszenie, a ujemna zmiana na poprawę<sup>12</sup>. Wyjściowa mediana wyniku MD-ADL we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniosła 8,0.

**Tabela 9. Zmiana wyniku MG-ADL od wartości wyjściowej do dnia 43.**

	Placebo (N=67)	RLZ $\approx 7$ mg/kg (N=66)	RLZ $\approx 10$ mg/kg (N=67)
Liczba uczestników badania z danymi w dniu 43.	62	65	65
Średnia (SE*)	-0,65 (0,363)	-3,22 (0,480)	-3,20 (0,403)
Mediana	-1,0	-3,0	-3,0
Zakres (min, max)	(-6,0; 9,0)	(-13,0; 7,0)	(-10,0; 7,0)
Średnia LS* (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)	-3,403 (0,494)
Różnica vs Placebo <sup>a</sup>	–	-2,586	-2,619
95% CI dla różnicy <sup>b</sup>	–	-4,091; -1,249	-3,994; -1,163
Wartość p dla różnicy <sup>b</sup>	–	<0,001	<0,001

\*LS – najmniejszy kwadrat (ang. *least square*)

\*SE – błąd standardowy (and. *standard error*)

<sup>a</sup>Przedstawione różnice to RLZ ( $\approx 7$  mg/kg lub  $\approx 10$  mg/kg) minus placebo.

<sup>b</sup>Wszystkie wyniki pochodzą z połączonego modelu mieszanego z powtarzaniem pomiarem (ang. *mixed model repeated measure*, MMRM), z wyjątkiem CI i wartości p, które są oparte na etapowej odwrotnej kombinacji normalnej przy użyciu metody Lehmachera i Wassmera.

<sup>11</sup> <https://myastheniagravis.org/mg-activities-of-daily-living-mg-adl-scale/>.

<sup>12</sup> <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422?term=NCT03971422&draw=2&rank=1>.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 104 [dostęp: 15.03.2024].

Ponadto, analiza wyników pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK (N=21) i anti-AChR (N=172) wykazała, że uczestnicy MuSK+, w porównaniu do pacjentów AChR+ uzyskali wyższą poprawę w stosunku do placebo. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność wnioskowania związaną z niewielkim odsetkiem pacjentów MuSK+ w badaniu.

#### Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43. wyników: skal MG-C i QMG oraz PRO w zakresie objawów MG

Całkowity wynik MG-C<sup>13</sup> uzyskano przez zsumowanie odpowiedzi na 10 pozycji skali o różnej wadze, a zakres wyników waha się od 0 do 50. Wynik skali QMG<sup>14</sup> został uzyskany poprzez zsumowanie odpowiedzi na poszczególne pozycje (13 pozycji; odpowiedzi: brak=0, łagodny=1, umiarkowany=2, ciężki=3), a wynik waha się od 0 do 39. W obu skalach niższe wyniki (wartości ujemne) wskazują na niższą aktywność choroby i poprawę. Uczestnicy badania wypełniali również kwestionariusz objawów MG (PRO), w którym zaznaczali, jak często doświadczali danego objawu przy użyciu 5-stopniowej skali Likerta (od 1 = "nigdy" do 5 = "cały czas"). Suma wyników każdego elementu była przekształcana liniowo, aby uzyskać wyniki wszystkich domen w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują na poważne objawy choroby<sup>12</sup>.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie analizy wyników jakości życia pacjentów z gMG z wykorzystaniem skal MG-C, QMG oraz wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO). Wyjściowy wynik QMG we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniósł 15,0.

**Tabela 10. Zmiana wyników wybranych drugorzędowych punktów końcowych od wartości wyjściowej do dnia 43.**

	Placebo (N=67)	RLZ ≈7 mg/kg (N=66)	RLZ ≈10 mg/kg (N=67)	Placebo (N=67)	RLZ ≈7 mg/kg (N=66)	RLZ ≈10 mg/kg (N=67)	Placebo (N=67)	RLZ ≈7 mg/kg (N=66)	RLZ ≈10 mg/kg (N=67)
<b>Punkt końcowy</b>	<b>MG-C</b>			<b>QMG</b>					
Mediana	-2,0	-4,0	-6,0	-0,5	-4,0	-5,0			
Średnia LS (SE)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)	-7,554 (0,934)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)	-6,672 (0,692)			
Różnica vs Placebo <sup>a</sup>	–	-3,901	-5,525	–	-3,483	-4,756			
95% CI dla różnicy <sup>b</sup>	–	-6,634; - 1,245	-8,303; - 2,968	–	-5,614; - 1,584	-6,821; - 2,859			
Wartość p dla różnicy <sup>b</sup>	–	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001			
<b>PRO - podskale</b>	<b>Oslabienie mięśni, męczliwość</b>			<b>Zmęczenie fizyczne</b>			<b>Oslabienie mięśni opuszkowych</b>		
Średnia LS* (SE)	-10,588 (3,034)	-23,029 (3,034)	-25,751 (3,095)	-10,637 (3,051)	-19,287 (3,046)	-25,459 (3,107)	-3,519 (2,397)	-14,839 (2,406)	-14,224 (2,464)
Różnica vs Placebo <sup>a</sup>	–	-12,441	-15,163	–	-8,650	-14,822	–	-11,320	-10,705
95% CI dla różnicy <sup>b</sup>	–	-21,804; - 4,089	-23,596; - 6,450	–	-18,058; - 0,134	-23,759; - 5,936	–	-18,958; - 4,998	-17,787; - -3,998
Wartość p dla różnicy <sup>b</sup>	–	<0,001	<0,001	–	0,012	<0,001	–	<0,001	<0,001

\*LS – najmniejszy kwadrat (ang. *least square*)

<sup>a</sup>Przedstawione różnice to RLZ (≈7mg/kg lub ≈10mg/kg) minus placebo.

<sup>b</sup>Wszystkie wyniki pochodzą z połączonego modelu mieszanego z powtarzaniem pomiarem (ang. *mixed model repeated measure*, MMRM), z wyjątkiem CI i wartości p, które są oparte na etapowej odwrotnej kombinacji normalnej przy użyciu metody Lehmachera i Wassmera.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 105-106 [dostęp: 18.03.2024].

#### Pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa ≥2,0 punktów w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43.

W grupie RLZ ≈7 mg/kg 68,2% pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL uzyskało poprawę ≥2,0 punktów w stosunku do wartości wyjściowych w 43 dniu badania. W grupie RLZ ≈10 mg/kg było to 61,2% pacjentów, a w grupie placebo 28,4%. Iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) vs placebo wyniósł w grupie RLZ ≈7 mg/kg ok. 5,8

<sup>13</sup> <https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/myasthenia-gravis-composite-scale.pdf>.

<sup>14</sup> <https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/quantitative-myasthenia-gravis-revised-score.pdf>.

---

(95% CI: 2,1; 14,9), a w grupie RLZ  $\approx$ 10 mg/kg ok. 4,3 (95% CI: 1,7; 11,8). Oba wyniki uznano za istotne statycznie ( $p < 0,001$ ).

#### Stosowanie terapii ratunkowej (IVIg lub PLEX) z powodu pogorszenia objawów gMG w okresie leczenia i obserwacji

Wszyscy uczestnicy badania, którzy potrzebowali leków ratunkowych, otrzymali immunoglobuliny (IVIg). W grupie rozanoliksyzumabu  $\approx$ 7mg/kg: 1 (1,5%) uczestnik badania otrzymał leczenie ratunkowe podczas okresu obserwacji (37 dni po ostatniej infuzji). W grupie RLZ  $\approx$ 10mg/kg: 2 (3,0%) uczestników badania otrzymało leczenie ratunkowe w okresie obserwacji (24 dni po ostatniej infuzji w przypadku 1 uczestnika badania i 41 dni w przypadku drugiego). Z kolei w grupie Placebo 3 (4,5%) pacjentów otrzymało leczenie ratunkowe w okresie leczenia; 1 (1,5%) z nich otrzymał również leczenie w okresie obserwacji (57 dni po ostatniej infuzji). Stosowanie terapii ratunkowej skutkowało przerwaniem przyjmowania badanego leku.

#### **MG0004**

Podczas badania stwierdzono, że u 53,6% pacjentów rozwinęły się przeciwciała (ang. *antidrug antibodies*, ADA), przeciwko RLZ, co może sugerować wzrost immunogenności po ponownym rozpoczęciu leczenia.

#### Jakość życia

Poprawę (zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej) zaobserwowano dla skal MG-ADL, MG-C i QMG w obu grupach leczonych rozanoliksyzumabem, ze stałym trendem obserwowanym do 33. tygodnia. Poza 33. tygodniem liczba pacjentów, którzy kontynuowali udział w badaniu, wynosiła  $\leq$ 10 na grupę leczenia w każdym zaplanowanym punkcie czasowym (do 52 tygodnia leczenia).

Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 33. tygodnia wyniosła:

- w skali MG-ADL: pomiędzy -2,9 a -3,6;
- w skali MG-C: pomiędzy -5,0 a -7,4, porównaniu do wartości -2,9 i -6,6 w badaniu MG0003;
- w skali QMG: pomiędzy -3,7 a -5,6, w porównaniu do wartości -2,3 i -4,9 w badaniu MG0003.

#### Stosowanie terapii ratunkowej

Stosowanie leków ratunkowych wśród pacjentów w badaniu MG0004 było niewielkie (ogółem 4 [5,7%] uczestników badania, z czego tylko 2 podczas przyjmowania rozanoliksyzumabu).

#### **MG0007 (data odcięcia danych: 8.07.2022 r.)**

Ogółem 90,4% uczestników badania ukończyło cykl 1, a 78,8% cykl 5 do dnia 43. Liczba uczestników badania kończących kolejne cykle do dnia 43. była niska.

#### Zmiana wyniku MG-ADL od punktu początkowego do dnia 43. podczas każdego cyklu leczenia

W grupie RLZ  $\approx$ 7 mg/kg średnia zmiana w wyniku MG-ADL w cyklu 1 wyniosła -3,6 (73 z 79 pacjentów), natomiast w grupie RLZ  $\approx$ 10 mg/kg zmiana ta wyniosła -3,2 (67 z 78 pacjentów). W cyklu 4 średnia obserwowana zmiana w grupach RLZ  $\approx$ 7 mg/kg vs RLZ  $\approx$ 10 mg/kg wyniosła kolejno: -4,2 (29 z 79 pacjentów) oraz -3,3 (36 z 78 pacjentów).

#### Pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa $\geq$ 2,0 punktów) w dniu 43. dla każdego cyklu leczenia

Liczba pacjentów z odpowiedzią MG-ADL (poprawa  $\geq$ 2,0 punktów) w cyklu 1 wyniosła w grupie RLZ  $\approx$ 7 mg/kg 74,0% (54 z 73 pacjentów), a w grupie RLZ  $\approx$ 10 mg/kg 64,2% (43 z 67 pacjentów). Z kolei w cyklu 4 liczba ta wyniosła kolejno: 86,2% (25 z 29 pacjentów) oraz 61,1% (22 z 36 pacjentów).

#### Stosowanie terapii ratunkowej

W trakcie trwania badania 6 (7,6%) pacjentów w grupie rozanoliksyzumabu  $\approx$ 7mg/kg i 8 (10,3%) w grupie RLZ  $\approx$ 10mg/kg otrzymało jakąkolwiek terapię ratunkową. W grupie RLZ  $\approx$ 7mg/kg 4 spośród wszystkich pacjentów otrzymało immunoglobuliny, a 2 uczestników wymagało wymiany osocza. Z kolei w grupie RLZ  $\approx$ 10mg/kg 6 pacjentów otrzymało immunoglobuliny, a 1 wymagał wymiany osocza. Wszyscy uczestnicy badania, którzy otrzymali terapie ratunkowe przerwali badanie.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### **Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR**

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego opiera się na głównym badaniu rejestracyjnym (MG0003) oraz badaniach wspierających – trwającym randomizowanym badaniu OLE (ang. *open-label extension*) fazy 3 (MG0007) oraz zakończonym badaniu OLE (MG0004).

W badaniach MG0003, MG0004 i MG0007 rozanoliksyzumab podawano w dawkach  $\approx 7$ mg/kg lub  $\approx 10$ mg/kg masy ciała. Dane z ww. badań zostały zebrane w trzech pulach bezpieczeństwa.

Pula 2 (n=188; uczestnicy badania, którzy przeszli  $\geq 1$  cykl leczenia rozanoliksyzumabem), wraz z danymi z badania MG0003, została wykorzystana jako podstawowa pula do oceny bezpieczeństwa. Baza danych dotycząca bezpieczeństwa obejmuje łącznie 152 pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem i obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy oraz 109 pacjentów leczonych i obserwowanych przez co najmniej 12 miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w badaniu rejestracyjnym MG0003 oraz dane uzupełniające pochodzące z puli 2.

**Tabela 11. Ogólny profil bezpieczeństwa**

Kategoria	Badanie MG0003				Pula 2
	Placebo N=67; n (%)	RLZ $\approx 7$ mg/kg N=64; n (%)	RLZ $\approx 10$ mg/kg N=69; n (%)	RLZ łącznie N=133; n (%)	RLZ łącznie N=188; n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	45 (67,2)	52 (81,3)	57 (82,6)	109 (82,0)	169 (89,9)
Ciężkie TEAE	6 (9,0)	5 (7,8)	7 (10,1)	12 (9,0)	42 (22,3)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia (ang. <i>discontinuation</i> )	2 (3,0)	2 (3,1)	4 (5,8)	6 (4,5)	27 (14,4)
TEAE związane z leczeniem	22 (32,8)	32 (50,0)	39 (56,5)	71 (53,4)	111 (59,0)
Poważne TEAE	3 (4,5)	3 (4,7)	13 (18,8)	16 (12,0)	50 (26,6)
TEAE prowadzące do śmierci	0	0	0	0	3 (1,6)

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Źródło: EPAR Rystiggo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s.157-159 [dostęp: 4.03.2024].

W badaniu rejestracyjnym MG0003 częstość występowania TEAE była podobna w grupach rozanoliksyzumabu  $\approx 7$ mg/kg i  $\approx 10$ mg/kg (odpowiednio ok. 81% i 83%) oraz niższa w grupie placebo (ok. 67%). Częstość występowania ciężkich TEAE była podobna w grupach placebo i RLZ  $\approx 7$ mg/kg i  $\approx 10$ mg/kg (odpowiednio ok. 9%, 8% i 10%). Poważne TEAE występowały częściej w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg (ok.19%) niż w grupie  $\approx 7$ mg/kg i placebo (po ok. 5%). Częstość występowania TEAE uznanych przez badacza za związane z badanym produktem leczniczym była podobna w grupach rozanoliksyzumabu  $\approx 10$ mg/kg i  $\approx 7$ mg/kg (odpowiednio ok. 57% i 50%) oraz niższa w grupie placebo (ok. 33%).

W puli 2 częstość występowania TEAE była ogólnie wyższa w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg w porównaniu z grupą  $\approx 7$ mg/kg. Jakiegokolwiek TEAE zgłoszono u ok. 92% pacjentów w grupie przyjmującej  $\approx 10$ mg/kg w porównaniu do ok. 77% w grupie  $\approx 7$ mg/kg. Ciężkie TEAE były zgłaszane dwukrotnie częściej w przypadku dawki  $\approx 10$ mg/kg (ok. 22%) w porównaniu z  $\approx 7$ mg/kg (ok. 11%). TEAE związane z leczeniem wystąpiły u ok. 62% pacjentów w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg i u ok. 43% w grupie  $\approx 7$ mg/kg.

#### Częste zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu MG0003 najczęstszymi TEAE były bóle głowy (ok. 45%, 38% i 19% uczestników odpowiednio w grupach rozanoliksyzumabu  $\approx 7$ mg/kg,  $\approx 10$ mg/kg i placebo) biegunka (ok. 25% vs 16% vs 13%), gorączka (ok. 13% vs 20% vs 2%), nudności (ok. 8% vs 12% vs 8%) i bóle stawów (ok. 6% vs 7% vs 3%). Należy zaznaczyć, iż zakażenia i zarażenia oraz gorączka były zgłaszane niemalże dwukrotnie częściej w grupie RLZ  $\approx 10$  mg/kg w porównaniu z grupą  $\approx 7$  mg/kg (odpowiednio ok. 30% vs 16% i 20% vs 13%). Ponadto opryszczka jamy ustnej wystąpiła jedynie w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg (u ok. 4% badanych).

W puli 2 profil zgłaszanych TEAE był podobny. Częstość występowania TEAE była wyższa w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg w porównaniu z grupą RLZ  $\approx 7$ mg/kg. Najczęstszymi TEAE w obu grupach dawkowania były bóle głowy (odpowiednio u ok. 42% vs 41% uczestników badania), biegunka (po ok. 23% w obu grupach), gorączka (ok. 18% vs 11%), nudności (ok. 19% vs 10%), zakażenie COVID-19 (ok. 12% vs 8%), bóle stawów (ok. 9% vs 7%) i obniżony poziom IgG we krwi (ok. 11% vs 5%). Podobnie jak zaobserwowano w badaniu MG0003, infekcje

i gorączka były zgłaszane częściej w grupie rozanoliksyzumabu  $\approx 10$  mg/kg w porównaniu z grupą  $\approx 7$  mg/kg. Opryszczkę jamy ustnej odnotowano ponadto u 6% pacjentów w grupie dawkowania  $\approx 10$ mg/kg i 1% w grupie  $\approx 7$ mg/kg. W przypadku powtarzanego leczenia cyklicznego, częstość występowania najczęstszych TEAE, takich jak ból głowy, biegunka, gorączka, nudności i bóle stawów nie zwiększała się, natomiast zaobserwowano tendencję do zwiększania częstości występowania spadku IgG we krwi.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

W badaniu MG0003 częstość występowania ciężkich TEAE była podobna w grupach rozanoliksyzumabu  $\approx 7$ mg/kg,  $\approx 10$ mg/kg i placebo. Najczęstszymi ciężkimi TEAE była miastenia (odpowiednio u ok. 2%, 3% i 2% uczestników). Przełom miasteniczny zgłaszano jedynie w grupie placebo (u 3% badanych).

W puli 2 częstość występowania ciężkich TEAE była dwukrotnie wyższa w grupie RLZ  $\approx 10$ mg/kg niż w grupie RLZ  $\approx 7$ mg/kg (ok. 22% vs 11% uczestników). Różnica ta wynikała głównie z ciężkich TEAE związanych z miastenią (ok. 6% vs 3%) i przełomem miastenicznym (3% vs 0).

W trakcie badań odnotowano w sumie pięć zgonów. Wszystkie zostały uznane przez badacza za niezwiązane z leczeniem. Cztery z pięciu zgonów związane były z infekcjami. Trzy z czterech przypadków zakażeń wystąpiły u uczestników otrzymujących rozanoliksyzumab w dawce 10 mg/kg. Należy zaznaczyć, iż przypadki ciężkich zakażeń stanowią problem w tej grupie i nie można wykluczyć wpływu rozanoliksyzumabu na śmierć pacjentów.

### **Informacje z ChPL**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (48,4%), biegunka (25,0%) i gorączka (12,5%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących gMG, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (SOC) MedDRA w Tabeli 12. W obrębie każdej klasy układów i narządów reakcje niepożądane są wymienione według częstotliwości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących reakcji.

Kategorie częstości definiuje się następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ );
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 12. Wykaz działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>1</sup>	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>2</sup>	Często
	Obrzęk naczynioruchowy <sup>3</sup>	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>4</sup>	Często

<sup>1</sup> Obejmuje ból głowy i migrenę

<sup>2</sup> Obejmuje wysypkę, wysypkę grudkową i wysypkę rumieniową

<sup>3</sup> Obejmuje obrzęk języka

<sup>4</sup> Obejmuje wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję alergiczną, rumień, zapalenie, dyskomfort oraz rumień i ból w miejscu infuzji

Źródło: ChPL Rystiggo [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf) s.7 [dostęp: 08.01.2025];

## **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>15</sup>, na dzień 14.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Rystiggo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>16</sup> na dzień 14.01.2025 r. zidentyfikowano 116 przypadków działań niepożądanych, z czego 57 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 1 zgon). Najwięcej powikłań (>20) dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (57);
- zaburzeń układu nerwowego (49);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (26);
- infekcji i zakażeń (23);
- zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych (22).

W bazie EudraVigilance<sup>17</sup> do dnia 14.01.2025 r. odnotowano 81 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Rystiggo. Najwięcej powikłań (>20) dotyczyło:

- zaburzeń układu nerwowego (43);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (38);
- infekcji i zakażeń (34).

W bazie VigiAccess<sup>18</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 14.01.2025 r. odnotowano 260 przypadków działań niepożądanych leku Rystiggo. Najwięcej powikłań (>20) dotyczyło:

- zaburzeń układu nerwowego (149);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (141);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (85);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (52);
- infekcji i zakażeń (57);
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (48);
- zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych (46).
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (36);
- zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (34);
- zabiegi medyczne i chirurgiczne (30);
- zaburzenia oka (29).

## **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

### **Podsumowanie skuteczności**

W badaniu rejestracyjnym wyjściowa mediana wyniku MD-ADL we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniosła 8,0. W obu grupach dawkowania RLZ mediana zmiany wyniku w skali MG-ADL od wartości wyjściowej do dnia 43. wyniosła -3,0. Z kolei w grupie placebo mediana ta wyniosła -1. Uzyskano istotną statycznie ( $p < 0,001$ ) poprawę wyniku, w MG-ADL, w porównaniu do placebo. W grupie RLZ  $\approx 7$  mg/kg różnica ta wyniosła -2,59 (95%CI: -4,01; -1,25), a w grupie RLZ  $\approx 10$  mg/kg -2,62 (95%CI: -3,99; -1,16).

Wyjściowy wynik QMG we wszystkich 3 grupach pacjentów wyniósł 15,0. Mediana zmiany wyniku tej skali w grupach placebo, RLZ  $\approx 7$  mg/kg oraz RLZ  $\approx 10$  mg/kg wyniosła kolejno: -0,5, -4,0 oraz -5,0. Z kolei mediana zmiany wyniku w skali MG-C wyniosła w tych grupach kolejno: -1,0, -4,0 oraz -6,0. Podobnie jak w przypadku skali MG-ADL, w wynikach MG-C, QMG oraz PRO, zaobserwowano istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) różnicę w porównaniu do placebo na korzyść ocenianej interwencji. W badaniu nie podano informacji o wyjściowych wynikach skali MG-C oraz PRO dla wszystkich grup pacjentów.

<sup>15</sup> <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=2&size=10> [dostęp: 14.01.2025].

<sup>16</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 14.01.2025].

<sup>17</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 14.01.2025].

<sup>18</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 14.01.2025].

W badaniach wspierających MG0004 oraz MG0007 również stwierdzono poprawę od wartości wyjściowej w wyniku MG-ADL. W badaniu rejestracyjnym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach skuteczności między uczestnikami przyjmującymi różne leki w podstawowej terapii gMG.

Wszyscy uczestnicy badania MG0003, którzy potrzebowali leków ratunkowych, otrzymali immunoglobuliny (IVIg). Podczas okresu obserwacji w grupie RLZ  $\approx 7$  mg/kg 1 pacjent otrzymał leczenie ratunkowe, w grupie RLZ  $\approx 10$  mg/kg było to 2 pacjentów, a w grupie placebo był to 1 uczestnik w okresie obserwacji i 3 w okresie leczenia. Stosowanie terapii ratunkowej skutkowało przerwaniem przyjmowania badanego leku.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że badania wspierające MG0004 i MG0007 zaprojektowano bez grupy kontrolnej. W badaniu MG0004 rozanoliksyzumab był podawany przewlekłe co tydzień, a uczestnicy mogli zmieniać grupy leczenia (dawki  $\approx 7$  mg/kg lub  $\approx 10$  mg/kg) w zależności od tolerancji i skuteczności według uznania badacza. Z tego powodu drugorzędowe punkty końcowe skuteczności mają bardzo ograniczoną wartość i zostały włączone jedynie do analiz zbiorczych z pierwszego cyklu leczenia. Z kolei w badaniu MG0007 z każdym cyklem leczenia (do cyklu 5 włącznie) liczba pacjentów stopniowo malała, dlatego uzyskane wyniki należałoby interpretować z dużą ostrożnością.

Przedstawione wyniki wskazują na korzyść w zakresie podniesienia jakości życia pacjentów z uogólnioną miastenią, w porównaniu do placebo, po włączeniu do standardowej terapii leku Rystiggo. Należy jednak podkreślić, że w badaniu rejestracyjnym analizowano skuteczność ocenianej interwencji jedynie po 1 cyklu leczenia, kolejne cykle są analizowane w trwającym badaniu OLE MG0007, dlatego wciąż brakuje danych dotyczących długookresowej skuteczności stosowania RLZ. Ponadto, wyniki badania MG0004 wskazują, że u 53,6% uczestników badania rozwinęły się ADA przeciwko rozanoliksyzumabowi, pomimo tego w przebiegu badania nie zaobserwowano wpływu na skuteczność ocenianej technologii w tej grupie pacjentów.

#### Komentarz analityków

Zgodnie z analizą wytycznych klinicznych oraz refundowanych opcji terapeutycznych, dostępnych w Polsce dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo uznano efgartigimod alfa, rawulizumab oraz rytuksymab. Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji w programie lekowym, z terapii efgartigimodem alfa oraz rawulizumabem mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-AChR (oraz dodatnim wyniku przeciwciał anty-MuSK) jako komparator przyjęto rytuksymab.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów. W zestawieniu ujęto średnie zmiany wyników od wartości początkowych dla skal MD-ADL, MG-C oraz QMG. Wybrane wyniki związane z terapią efgartigimodem u pacjentów z MG uzyskano z dokumentu EPAR Vyvgart<sup>19</sup>, przy czym pod uwagę wzięto jedynie populację chorych z dodatnim statusem przeciwciał przeciwko AChR. Wybrane wyniki dotyczące terapii rawulizumabem uzyskano z EPAR Ultomiris<sup>20</sup>, natomiast dane dotyczące skuteczności terapii rytuksymabem z publikacji Nowak 2022<sup>21</sup>.

**Tabela 13. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia rozanoliksyzumabem, efgartigimodem alfa, rawulizumabem oraz rytuksymabem.**

Punkt końcowy	Parametry	Rozanoliksyzumab $\approx 7$ mg/kg	Efgartigimod	Rawulizumab	Rytuksymab
	Badanie	MG0003	ADAPT	CHAMPION MG	BeatMG
	Liczba pacjentów	66	65	86	25
	Okres obserwacji w badaniu [tyg.]	14	26	26	52
Zmiana wyniku MG-ADL	Wartość wyjściowa [średnia]	8,4	9,0	9,1	5,8
	Okres obserwacji [dni]	43	28	182	364
	Średnia zmiana	-3,4*	-4,6	-3,1*	-2,7

<sup>19</sup> EPAR Vyvgart [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.05.2024].

<sup>20</sup> EPAR Ultomiris [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 10.01.2025].

<sup>21</sup> Nowak R.J. et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. Neurology. 2022 Jan 25;98(4):e376-e389, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8793103/pdf/NEUROLOGY2020118281.pdf> [dostęp: 14.05.2024].

Punkt końcowy	Parametry	Rozanoliksyzumab ≈7 mg/kg	Efgartigimod	Rawulizumab	Rytuksymab
<b>Zmiana wyniku MG-C</b>	Wartość wyjściowa [średnia]	bd	18,6	bd	11,1
	Okres obserwacji [dni]	43	28	bd	364
	Średnia zmiana	-5,9*	-8,9*	bd	-5,7
<b>Zmiana wyniku QMG</b>	Wartość wyjściowa [średnia]	15,4	16,0	14,8	11,0
	Okres obserwacji [dni]	43	28	182	364
	Średnia zmiana	-5,4*	bd	-2,8*	-4,0

\*średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square, LS)

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność wnioskowania związaną z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników takimi jak różny czas obserwacji, różne kryteria włączenia do badań, a także różne średnie wartości wyjściowe MG-ADL, MG-C i QMG.

### Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego MG0003 oraz z puli 2 zawierającej dodatkowo dane z badań wspierających (łącznie wyniki z 3 badań: MG0003, MG0004 i MG0007, w których rozanoliksyzumab podawano w dawkach ≈7mg/kg lub ≈10mg/kg masy ciała).

W badaniu rejestracyjnym MG0003 częstość występowania TEAE była podobna w grupach RLZ ≈7mg/kg i RLZ ≈10mg/kg (odpowiednio ok. 81% i 83%) oraz niższa w grupie placebo (ok. 67%). Częstość występowania ciężkich TEAE była podobna w grupach rozanoliksyzumabu i grupie placebo – wynosiła ona ok. 10%. Najczęstsze ciężkie TEAE związane były z pogorszeniem objawów MG i obejmowały miastenię (u ok. 2% uczestników w każdej z grup) oraz przełom miasteniczny, który zgłaszano jedynie w grupie placebo (u 3% badanych).

W puli 2 natomiast, ogólna częstość występowania TEAE wyniosła ok. 90% i była wyższa w grupie RLZ ≈10mg/kg w porównaniu z grupą RLZ ≈7mg/kg (ok. 92% vs 77%). Ciężkie TEAE były zgłaszane dwukrotnie częściej w przypadku dawki ≈10mg/kg (ok. 22%) w porównaniu z ≈7mg/kg (ok. 11%). Różnica ta wynikała głównie z ciężkich TEAE związanych z miastenią (ok. 6% vs 3%) i przełomem miastenicznym (3% vs 0).

W puli 2 najczęstszymi TEAE w obu grupach dawkowania były bóle głowy (u ok. 42% uczestników badania w obu grupach), biegunka (ok. 23% w obu grupach), gorączka (ok. 18% w grupie RLZ≈10mg/kg vs 11% w grupie RLZ ≈7mg/kg), nudności (ok. 19% vs 10%), zakażenie COVID-19 (ok. 12% vs 8%), bóle stawów (ok. 9% vs 7%) oraz obniżony poziom IgG we krwi (ok. 11% vs 5%). W badaniu MG0003 profil zgłaszanych TEAE był podobny, przy czym występowały one rzadziej w grupie placebo. Należy zaznaczyć, iż zakażenia i zarażenia oraz gorączka były zgłaszane niemalże dwukrotnie częściej w grupie RLZ ≈10 mg/kg w porównaniu z grupą RLZ ≈7 mg/kg (odpowiednio ok. 30% vs 16% i 20% vs 13%). W przypadku powtarzanego leczenia cyklicznego, częstość występowania najczęstszych TEAE nie zwiększała się, natomiast zaobserwowano tendencję do zwiększania częstości występowania spadku IgG we krwi.

Nie zaobserwowano wpływu na bezpieczeństwo kliniczne u uczestników, którzy otrzymali rozanoliksyzumab oraz uzyskali pozytywny wynik testu na obecność ADA. Wysoka częstotliwość występowania ADA jest jednak niepokojąca oraz istnieje niepewność, czy dostarczone dane są wystarczające do wykazania wpływu immunogenności przy stosowaniu długotrwałego leczenia.

Odnotowane w trakcie badań cztery z pięciu zgonów związane były z infekcjami. Trzy z czterech przypadków zakażeń wystąpiły u uczestników otrzymujących RLZ w dawce 10 mg/kg.

Podsumowując, w badaniu MG0003 więcej TEAE wystąpiło w grupach rozanoliksyzumabu niż w grupie placebo, przy czym częstość poważnych oraz ciężkich TEAE była podobna w grupie RLZ ≈7mg/kg i grupie placebo. W puli 3 uwzględniającej wyniki badań wspierających liczba zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w grupie dawkowania ≈10mg/kg była znacząco większa niż w grupie ≈7mg/kg. Za szczególnie istotne należy uznać częściej występujące ciężkie zdarzenia związane z miastenią i kryzysem miastenicznym oraz TEAE związane z infekcjami.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Zgodnie z ChPL Rystiggo, cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni, a kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić, w zależności od pacjenta.
- Dodatkowo, wg ChPL Rystiggo w ramach programu rozwoju klinicznego u większości pacjentów występowały pomiędzy cyklami przerwy bez leczenia wynoszące od 4 do 13 tygodni. Około 10% pacjentów miało przerwy pomiędzy cyklami leczenia, trwające krócej niż 4 tygodnie.
- Z uwagi na dawkowanie zastosowane w badaniu rejestracyjnym oraz informacje zawarte w ChPL, w oszacowaniu kosztów terapii założono 1 dawkę podawaną raz na tydzień, przez 6 tygodni. Dodatkowo, jako wariant maksymalny, obliczono roczny koszt stosowania leku przy założeniu stosowania 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni z przerwami pomiędzy kolejnymi cyklami wynoszącymi 4 tygodnie.
- Zgodnie z danymi z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Rystiggo, średnia waga pacjenta w badaniu wyniosła 81,2 kg. Uwzględniając powyższą informację, do obliczeń przyjęto dawkę tygodniową wynoszącą 560 mg (wg ChPL Rystiggo dawka zalecana dla pacjentów o masie ciała  $\geq 70$  to  $< 100$  kg).
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Rystiggo, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych [redacted].  
Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej (euro) na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 10.01.2025 r.

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 14. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2657	Tabela nr 006/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-10
Dawka zalecana na podanie [mg]	560	ChPL Rystiggo
Cykl leczenia [dni]	42	ChPL Rystiggo
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Rystiggo
Cena za 1 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów 1 cyklu oraz maksymalnych rocznych kosztów terapii lekiem Rystiggo, zgodnie z dawkowaniem leków opisany w ChPL.

**Tabela 15. Oszacowanie kosztów interwencji**

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba dni cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
<b>Koszt 1 cyklu</b>							
1	2	3	4	5	6=2x3x5	7	8=6x7
Rozanoliksyzumab	560	6	42	1	3 360		
<b>Koszt roczny</b>							
Rozanoliksyzumab	560	6	42	5,3	17 808		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Komentarz analityków**

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją z opcjami terapeutycznymi wybranymi jako jej najbardziej odpowiednie komparatory w warunkach polskich. Po przeanalizowaniu dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, za najbardziej odpowiednie komparatory dla leku Rystiggo uznano efgartigimod alfa rawulizumab oraz rytuksymab. Według szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa oraz rawulizumabem w programie lekowym, z terapii tych mogą skorzystać pacjenci z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-AChR jako komparator przyjęto rytuksymab.

Założenia dla komparatorów:

- Oszacowanie kosztów efgartigimodu alfa, rawulizumabu oraz rytuksymabu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w programie lekowym B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)” oraz cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r<sup>22</sup>. Poniższe oszacowania nie uwzględniają więc ewentualnych mechanizmów RSS.
- Obliczono roczne koszty terapii z zastosowaniem przyjętych komparatorów.
- Dawkę substancji czynnej efgartigimod alfa wyznaczono w oparciu o wagę pacjenta. Do obliczeń przyjęto średnią wagę pacjenta z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Rystiggo – 81,2 kg.
- W związku z zawartą w programie lekowym informacją dotyczącą dawkowania leku efgartigimod alfa, obliczono roczny koszt stosowania leku przy założeniu stosowania 1 dawki na tydzień podawanej przez 4 tygodnie z przerwami pomiędzy kolejnymi cyklami wynoszącymi 7 tygodni.
- Dawkę substancji czynnej rytuksymab wyznaczono w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta. Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka dla średniego wzrostu i średniej wagi pacjentów z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Rystiggo (≈1,98 dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 81,2 kg).
- Zgodnie z opisanym w programie dawkowaniem rawulizumabu, obliczono roczny koszt stosowania leku złożony z kosztów dawki nasycającej oraz dawek podtrzymujących (pierwsza dawka podtrzymująca podawana 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni).
- W związku z zawartą w programie lekowym informacją dotyczącą dawkowania leku rytuksymab, obliczono roczny koszt stosowania leku złożony z kosztów leczenia inicjującego oraz podtrzymującego (podawanego w odstępach wynoszących minimum 6 miesięcy).

Poniżej przedstawiono oszacowania rocznych kosztów dla efgartigimodu alfa oraz porównanie ich z rocznymi kosztami ocenianej interwencji.

**Tabela 16. Koszt 1 cyklu oraz roczny komparatora – efgartigimodu alfa**

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba dni cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
<b>Koszt 1 cyklu</b>							
1	2	3	4	5	6=2x3x5	7	8=6x7
efgartigimod alfa	812	4	28	1	3 248	95,85	311 321

<sup>22</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 07.01.2025].

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba dni cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]]	Koszt [PLN]
<b>Koszt roczny</b>							
efgartigimod alfa	812	4	28	5	16 240	95,85	1 556 604

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 17. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i wyłonionego komparatora (efgartigimod alfa)**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Rystiggo)		1 556 604	
Średni		1 556 604	
Maksymalny (+20% ceny Rystiggo)		1 556 604	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora – rawulizumabu**

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
<b>Dawka nasycająca</b>						
Rawulizumab	3000	1	1	1	24,77	74 310
<b>Dawka podtrzymująca</b>						
Rawulizumab	3600	14	1	1	24,77	89 172
Rawulizumab	3600	56	1	6	24,77	535 032
					SUMA	698 514

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 19. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i wyłonionego komparatora (rawulizumab)**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Rystiggo)		698 514	
Średni		698 514	
Maksymalny (+20% ceny Rystiggo)		698 514	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii efgartigimodem alfa wyniósł ok. 1,6 mln PLN, natomiast koszt leczenia rawulizumabem ok. 700 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a wybranymi komparatorami wyniosła odpowiednio ok. [ ] PLN i [ ] na [ ]. Należy jednak mieć na uwadze niepewności związane z poczynionymi założeniami, takimi jak średnia waga pacjentów oraz częstotliwość cykli leczenia, która może się różnić, w zależności od pacjenta.

Poniżej przedstawiono oszacowania rocznych kosztów dla rytuksymabu oraz porównanie ich z rocznymi kosztami ocenianej interwencji.

**Tabela 20. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora – rytuksymabu**

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2×4×5×6
<b>Leczenie inicjujące</b>						
Rytuksymab	742,5	28	4	1	5,05	14 999
<b>Leczenie podtrzymujące</b>						
Rytuksymab	742,5	1	1	1	5,05	3 750
					SUMA	18 748

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 21. oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i wyłonionego komparatora (rytuksymab)**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Rystiggo)		18 748	
Średni		18 748	
Maksymalny (+20% ceny Rystiggo)		18 748	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii rytuksymabem wyniósł ok. 20 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. PLN .

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Rystiggo w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.03.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 13.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Rystiggo, rozanolixizumab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedno zestawienie kosztów dotyczące zastosowania rozanolixizumabu w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK. Charakterystykę oraz wyniki odnalezionej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p><b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>  <b>Niemcy</b>  <b>2024</b>  <a href="#">Link</a></p>	<p><u>Populacja:</u> leczenie uzupełniające standardową terapię uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów, z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-AChR (receptor acetylocholino) lub anti-MuSK (kinaza tyrozynowa specyficzna dla mięśni).</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u>                      Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV).                      Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego.</p>	Brak	<p><u>Informacje od firmy:</u>                      Firma ustaliła od 6 do 31,2 dni leczenia rocznie dla rozanalizumabu. Dolna granica obejmuje podawanie raz w tygodniu przez 1 cykl trwający 6 tygodni, zgodnie z informacjami dla pracowników sektora ochrony zdrowia. Górna granica opiera się na 5,2 cyklach rocznie (przy założeniu 4-tygodniowych przerw wolnych od leczenia), które firma pomnożyła przez 6 dni leczenia na cykl.</p> <p><u>Koszty roczne:</u>                      Firma obliczyła roczne koszty leczenia na pacjenta dla rozanliksumabu w wysokości od 117 864,84 EUR do 612 897,17 EUR.</p> <p><u>Komentarze do analizy:</u>                      Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie rocznych kosztów terapii z zastosowaniem rozanoliksumabu. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł od ok. 118 tys. EUR (≈ 500 tys. PLN) do ok. 613 tys. EUR (≈ 2,6 mln PLN) na pacjenta.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rystiggo (rozanoliksumab) we wskazaniu do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.03.2024 (aktualizacji danych dokonano w dniu 13.01.2025 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego „Rystiggo” i „rozanoliksumab”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rystiggo

Organizacja, rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>  <b>Wielka Brytania</b>  <b>2024</b>  <a href="#">Link</a></p>	<p>Jako dodatek do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii z dodatkimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciałami przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK)</p>	<p>W trakcie (draft: rekomendacja negatywna)</p>	<p>Draft rekomendacji – przedstawiony dokument nie stanowi ostatecznych wytycznych NICE dotyczących tej technologii.</p> <p>Dowody z badań klinicznych sugerują, że rozanoliksizumab w połączeniu ze standardowym leczeniem poprawia objawy i zdolność osób do wykonywania normalnych czynności w porównaniu z samym standardowym leczeniem. Efekt leczenia w dłuższej perspektywie jest jednak niepewny.</p> <p>Rozanoliksizumab nie był porównywany z wymianą osocza, a wyniki pośredniego porównania rozanoliksizumabu z terapią z wykorzystaniem dożylnych immunoglobulin są niepewne.</p> <p>Istnieją również niepewności w modelu ekonomicznym i szacunkach efektywności kosztowej rozanoliksizumabu. Najbardziej prawdopodobne szacunki są znacznie powyżej tego, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym, rozanoliksizumab nie jest zalecany.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>  <b>Szkocja</b>  <b>2025</b>  <a href="#">Link</a></p>	<p>Jako dodatek do standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim przeciwciałem przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciałem przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK)</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył SMC informacji dotyczących tego produktu w tym wskazaniu. W związku z tym, rozanoliksizumab nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland.</p>
<p><b>Canada's Drug Agency (CDA)</b>  <b>Kanada</b>  <b>2024</b>  <a href="#">Link</a></p>	<p>Miastenia uogólniona</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Koniec okresu przewidzianego dla informacji zwrotnych: 28.02.2025 r.</p>
<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>  <b>Francja</b>  <b>2024</b>  <a href="#">Link</a></p>	<p>W skojarzeniu ze standardową terapią u objawowych, dorosłych pacjentów z oporną na leczenie uogólnioną miastenią autoimmunologiczną, tj. niereagujących, niekwalifikujących się lub nietolerujących obecnie dostępnych terapii oraz z autoprzeciwciałami anti-AChR+ lub anti-MuSK+</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Według Komisji Przejrzystości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istnieją odpowiednie metody leczenia w przedmiotowym wskazaniu. W przypadku pacjentów z przeciwciałami AChR+ są to Ultomiris (rawulizumab), Vyvgart (efgartigimod alfa) i Zilbrysq (zilucoplan)) – aktualnie objęte wczesnym dostępem. Ponadto, w przypadku pacjentów z autoprzeciwciałami anti-MuSK+, rytuksymab jest stosowany w rutynowej profilaktyce poza wskazaniami rejestracyjnymi;</li> <li>• nie uważa się, że lek Rystiggo jest innowacyjny w rozważanym wskazaniu, ponieważ nie jest to nowa metoda leczenia, która mogłaby przynieść istotne zmiany w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i jakości życia. Dane dotyczące skuteczności są ograniczone do krótkoterminowego (6 tygodniowego) porównania z placebo, a jakość życia została oceniona na podstawie eksploracji. Ponadto, niski odsetek pacjentów anti-MuSK+ włączonych do badania (10%) oznacza, że nie jest możliwe formalne wyciągnięcie wniosków na temat działania rozanoliksizumab w tej subpopulacji. Rozanoliksizumab Nie zaspokaja on potrzeby medycznej – jest ona aktualnie wystarczająco zaspokojona. Plan rozwoju leku Rystiggo jest uważany za odpowiedni, choć nie wykazuje on żadnych korzyści klinicznych w</li> </ul>

Organizacja, rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			kontekście istniejącej strategii terapeutycznej, szczególnie u pacjentów anti-MuSK+.
<b>Zorginstituut Nederland</b> <b>Niderlandy</b> <b>2025</b> <a href="#">Link</a>	U pacjentów z oporną na leczenie uogólnioną miastenią, u których wynik testu jest dodatni na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinyl (AChR) lub przeciwko kinazie tyrozynowej receptora swoistego dla mięśni (MuSK)	W trakcie	Przewidywana data publikacji wyników: luty 2025 r.
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</b> <b>Niemcy</b> <b>2024</b> <a href="#">Link</a>	Leczenie wspomagające w standardowej terapii miastonii uogólnionej u dorosłych pacjentów, u których występują przeciwciała anti-AChR lub anti-MuSK.	Pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 15 sierpnia 2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), dodając substancję rozanoliksyzumabu do załącznika XII. Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących rozanoliksyzumabu jako terapii dodatkowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z dodatnimi przeciwciałami anti-AChR – dowody przemawiające za znaczną dodatkową korzyścią;</li> <li>pacjenci z dodatnimi przeciwciałami anti-MuSK – niewymierne dodatkowe korzyści, ponieważ baza dowodów naukowych nie pozwala na ich kwantyfikację.</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

### Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rystiggo odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA), 2 negatywne (SMC, HAS) oraz informację o 3 trwających ocenach. W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z wynikami terapii wymiany osocza lub immunoglobulinami. Dodatkowo zaznaczono, iż zgodnie z wykonanymi szacunkami, oceniwana interwencja jest najprawdopodobniej nieefektywna kosztowo. Z kolei w negatywnej rekomendacji francuskiej (HAS) zwrócono uwagę na dostępne aktualnie odpowiednie metody leczenia. Ponadto, wskazano, iż lek Rystiggo nie stanowi terapii innowacyjnej w ocenianym wskazaniu, ponieważ nie jest to nowa metoda leczenia, która mogłaby przynieść istotne zmiany w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i jakości życia. Zwrócono również uwagę na krótki czas trwania badania oraz niski odsetek włączonych pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK, co wpływa na ograniczone wnioskowanie w tej grupie.

Szkocka negatywna rekomendacja (SMC) wynikała z braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wymaganych dokumentów.

Rozanoliksyzumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (G-BA), choć zwrócono uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu leczniczego Rystiggo, oszacowano koszt 1 cyklu terapii trwającego 6 tygodni na ok. ████████ PLN oraz roczny koszt terapii na ok. ████████ PLN.

Oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a terapią z wykorzystaniem efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu, uznane przez analityków Agencji za najbardziej odpowiednie komparatory.

---

Różnice te wyniosły odpowiednio ok. [redacted] PLN dla efgartigimodu alfa oraz [redacted] dla rawulizumabu, [redacted].

Dodatkowo, dla grupy pacjentów z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-AChR jako potencjalny komparator przyjęto rytuksymab. Roczny koszt terapii rytuksymabem wyniósł ok. 20 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. [redacted] PLN [redacted].

W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

### **Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA**

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie rocznych kosztów terapii z zastosowaniem rozanoliksyzumabu. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł od ok. 118 tys. EUR (≈ 500 tys. PLN) do ok. 613 tys. EUR (≈ 2,6 mln PLN) na pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rystiggo odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA), 2 negatywne (SMC, HAS) oraz informację o 3 trwających ocenach. W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z wynikami terapii wymiany osocza lub immunoglobulinami. Dodatkowo zaznaczono, iż zgodnie z wykonanymi szacunkami, oceniana interwencja jest najprawdopodobniej nieefektywna kosztowo. Z kolei w negatywnej rekomendacji francuskiej (HAS) zwrócono uwagę na dostępne aktualnie odpowiednie metody leczenia. Ponadto, wskazano, iż lek Rystiggo nie stanowi terapii innowacyjnej w ocenianym wskazaniu, ponieważ nie jest to nowa metoda leczenia, która mogłaby przynieść istotne zmiany w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i jakości życia. Zwrócono również uwagę na krótki czas trwania badania oraz niski odsetek włączonych pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK, co wpływa na ograniczone wnioskowanie w tej grupie.

Szkocka negatywna rekomendacja (SMC) wynikała z braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wymaganych dokumentów.

Rozanoliksyzumab otrzymał pozytywną rekomendację w Niemczech (G-BA), choć zwrócono uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-MuSK.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (56 dni) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz wyleczenie choroby.
- W badaniu, podczas procesu randomizacji, nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów na podstawie jednocześnie przyjmowanych leków w terapii miastonii uogólnionej.
- Liczba uczestników z przeciwciałami anti-MuSK była niska (N=21), dlatego trudno jest wnioskować o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej grupie chorych.
- Do badania zakwalifikowano 9 pacjentów, którzy byli nowo zdiagnozowani i nie przyjmowali wcześniej żadnej terapii w leczeniu gMG. W ocenianym wskazaniu założono, że lek Rystiggo należy przyjmować jako terapię dodaną do standardowej terapii miastonii, dlatego wyniki uzyskane w tej grupie pacjentów należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych, których obejmuje wskazanie rejestracyjne.
- Ocena skuteczności opierała się głównie na wynikach skal MG-ADL, MG-C, QMG oraz PRO, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjenta.
- Wyniki w zakresie objawów MG (PRO) są nadal w trakcie procesu walidacji, dlatego zostały uznane jedynie za pomocnicze w ocenie skuteczności leczenia.
- Brak informacji o wyjściowych wynikach kwestionariuszy PRO we wszystkich grupach pacjentów.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było przeprowadzone między innymi w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych, Belgii, Kanadzie, Czechach, Danii, Francji, Gruzji, Niemczech, Węgrzech, Włoszech, Japonii, Federacji Rosyjskiej, Serbii, Hiszpanii, Tajwanie i Wielkiej Brytanii).
- Rasa biała stanowiła 68%.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Rystiggo.
- Wprowadzono 6 poprawek do protokołu (w tym 2 w Japonii) dotyczących m.in. dodania dodatkowych punktów końcowych.
- U 1 pacjenta (0,5%) doszło do istotnego odchylenia od protokołu w okresie poprzedzającym wystąpienie Covid-19 (nieprawidłowe leczenie lub dawka), a u 21 pacjentów (10,5%) zarejestrowano takie odchylenia podczas trwania Covid-19 (najczęściej nieprzestrzeganie procedur). Żaden pacjent nie został wykluczony z badania ze względu na ww. odchylenia.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (590) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

---

## 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Brak dowodów na wyższość interwencji nad obecnie stosowanymi terapiami (komparator w badaniu stanowiło placebo).
- Obecnie dostępne wyniki badań nie dają podstaw do wnioskowania o długofalowym bezpieczeństwie stosowania ocenianej technologii – z uwagi na występujące w przebiegu badań infekcje i związane z nimi zgony należałoby przeprowadzić badania z oceną przeżycia pacjentów.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z uogólnioną miastenią i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowy anty-AChR lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana wyniku skali aktywności życia codziennego z miastenią (ang. *myasthenia gravis activities of daily living*, MG-ADL) od wartości wyjściowej do dnia 43.
- Zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43.:
  - w złożonym wyniku oceny miastenii (ang. *myasthenia gravis composite*, MG-C);
  - w wyniku ilościowej skali miastenii (ang. *quantitative myasthenia gravis*, QMG);
  - w zakresie objawów MG - wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
    - podskala "osłabienia mięśni, męczliwości";
    - podskala "zmęczenia fizycznego";
    - podskala "osłabienia mięśni opuszkowych".
- Pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa  $\geq 2,0$  punktów w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43.
- Stosowanie terapii ratunkowej (IVIg lub PLEX) z powodu pogorszenia objawów gMG w okresie leczenia i obserwacji.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dawka dobową produktu leczniczego Rystiggo jest zależna od masy ciała pacjenta. Lek podaje się we wlewie dożylnym w połączeniu ze standardowym leczeniem. Korzyści zdrowotne w populacji pacjentów z gMG (dawka  $\approx 7$  mg/kg):

- minimalna oczekiwana zmiana od wartości wyjściowej do dnia 43.:
  - w wyniku skali MG-ADL [mediana]: -3;
  - w wyniku skali MG-C [mediana]: -4;
  - w wyniku skali QMG [mediana]: -4;
  - w zakresie objawów MG – PRO [średnia LS]:
    - podskala "osłabienia mięśni, męczliwości": -23;
    - podskala "zmęczenia fizycznego": -19;
    - podskala "osłabienia mięśni opuszkowych": -14,5;
- pacjenci z odpowiedzią MG-ADL (poprawa  $\geq 2,0$  punktów w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43. [%]: min. 68;
- stosowanie terapii ratunkowej (IVIg lub PLEX) w okresie obserwacji [% pacjentów]: max. 1.

## 10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Habib A.A. 2024	Habib A.A. et al. <i>Efficacy and safety of rozanolixumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study</i> , Ther Adv Neurol Disord. 2024; 17: 1-16, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409299/pdf/10.1177_17562864241273036.pdf">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409299/pdf/10.1177_17562864241273036.pdf</a> [dostęp: 28.01.2025].
NCT03971422	Clinical Trails, <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971422?term=NCT03971422&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971422?term=NCT03971422&amp;rank=1</a> [dostęp: 11.03.2024].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Bleecker 2024	De Bleecker J. L. et al., <i>Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium</i> , 2024, Acta neurologica Belgica, 10.1007/s13760-024-02552-7, <a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf</a> [dostęp: 07.01.2025].
CDA 2024	Canada's Drug Agency, 2024, Kanada, <a href="https://www.cda-amc.ca/rozanolixumab">https://www.cda-amc.ca/rozanolixumab</a> [dostęp: 13.01.2025].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1063/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1063/</a> [dostęp: 13.01.2025].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, 2024, Francja, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515653/fr/rystiggo-rozanolixumab-myasthenie">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515653/fr/rystiggo-rozanolixumab-myasthenie</a> [dostęp: 13.01.2025].
ICG 2020	International Consensus Guidance, 2020 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884987/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884987/</a> [dostęp: 7.01.2025].
IQWiG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/download/g24-05_rozanolixumab-2.pdf">https://www.iqwig.de/download/g24-05_rozanolixumab-2.pdf</a> [dostęp: 13.01.2025].
Konsensus Ekspertów Polskich 2024	Kostera-Pruszczyk A. et al., Raport pt. <i>Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce</i> , Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023, <a href="https://www.researchgate.net/publication/370608127_Miastenia_jako_problem_kliniczny_i_spoeczny_Wyzwania_dla_optymalizacji_opieki_nad_pacjentem_w_Polsce_Myasthenia_gravis_as_a_clinical_and_social_problem_C_hallenges_for_optimizing_patient_care_in_Polan">https://www.researchgate.net/publication/370608127_Miastenia_jako_problem_kliniczny_i_spoeczny_Wyzwania_dla_optymalizacji_opieki_nad_pacjentem_w_Polsce_Myasthenia_gravis_as_a_clinical_and_social_problem_C_hallenges_for_optimizing_patient_care_in_Polan</a> [dostęp: 07.01.2025].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, 2024, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10994">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10994</a> [dostęp: 13.01.2025].
SMC 2025	Scottish Medicines Consortium, 2025, Szkocja, <a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rozanolixumab-rystiggo-non-sub-smc2761/">https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rozanolixumab-rystiggo-non-sub-smc2761/</a> [dostęp: 13.01.2025].
Zorginstituut Nederland 2025	Zorginstituut Nederland, 2025, Niderlandy, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/gvs-advies-rozanolixumab-rystiggo-voor-de-behandeling-van-myasthenia-gravis">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/gvs-advies-rozanolixumab-rystiggo-voor-de-behandeling-van-myasthenia-gravis</a> [dostęp: 13.01.2025].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 210/2019	OP Opinia nr 54/2019 z dnia 12 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/REK/Rdtl_54_2019_Intratekt.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/REK/Rdtl_54_2019_Intratekt.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 181/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_231_190617_o_181_prednisonum_off_label_cykl.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_231_190617_o_181_prednisonum_off_label_cykl.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 182/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_232_190617_o_182_tacrolimus_off_label_cykl_popr.pd">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_23_232_190617_o_182_tacrolimus_off_label_cykl_popr.pd</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 210/2019	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/ORP/U_26_266_190708_o_210_INTRATECT_immunoglobulinum_humanum_normale_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/129/ORP/U_26_266_190708_o_210_INTRATECT_immunoglobulinum_humanum_normale_RDTL.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 27/2024	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_42_26022024_o_27_mykofenolan%20mofetylu_of">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_42_26022024_o_27_mykofenolan%20mofetylu_of</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 29/2024	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_44_26022024_o_29_rytuksymab_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_9_44_26022024_o_29_rytuksymab_off%20label.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 65/2022	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 2 maja 2022 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_17_110_02052022_o_65_tacrolimusum_off-label_cykl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_17_110_02052022_o_65_tacrolimusum_off-label_cykl_zacz.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 68/2022	ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2022 z dnia 9 maja 2022 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_18_114_09052022_o_68_prednisonum_off-label_cykl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_18_114_09052022_o_68_prednisonum_off-label_cykl_zacz.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
AOTMiT 101/2024	RP Rekomendacja nr 85/2024 z dnia 6 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085_2024%20Utomiris%20do%20BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/REK/2024%2008%2006%20BP%20RP%2085_2024%20Utomiris%20do%20BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 08.01.2025].

<b>AOTMiT 101/2024</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 101/2024 z dnia 24 września 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/REK/2024%2009%2024%20BP.410.101.2024.MZ_Calcort_BIP.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/REK/2024%2009%2024%20BP.410.101.2024.MZ_Calcort_BIP.pdf</a> [dostęp: 08.01.2025].
<b>AOTMiT 128/2023</b>	<b>RP</b>	Rekomendacja nr 128/2023 z dnia 22 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20_BIP.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT RP 29/2018</b>		Rekomendacja nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestion.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestion.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT RP 40/2023</b>		Rekomendacja nr 40/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/REK/2023_04_24_BP_Rekomendacja_nr_40_2023%20Mytelase_publicacji_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/REK/2023_04_24_BP_Rekomendacja_nr_40_2023%20Mytelase_publicacji_BIP.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT RP 78/2021</b>		Rekomendacja nr 78/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/REK/2021%2006%2025%20BP%20Rekomendacja%2078-2021%20MestionRetard%20BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/REK/2021%2006%2025%20BP%20Rekomendacja%2078-2021%20MestionRetard%20BIP.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT RP 97/2019</b>		Rekomendacja nr 97/2019 z dnia 6 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_calcort_rzs_sle_miastenia_oko.p df">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_calcort_rzs_sle_miastenia_oko.p df</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT 127/2023</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/SRP/U_401_44_307_06112023_s_127_Calcort_im port%20docelowy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/SRP/U_401_44_307_06112023_s_127_Calcort_im port%20docelowy.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT 30/2018</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/SRP/U_12_98_180326_stanowisko_30_Mestion_i mport_docelowy.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/SRP/U_12_98_180326_stanowisko_30_Mestion_i mport_docelowy.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT 40/2023</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/SRP/U_14_97_3042023_s_40_Mytelase_ambenon ii%20chloridum_import%20docelowy_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/005/SRP/U_14_97_3042023_s_40_Mytelase_ambenon ii%20chloridum_import%20docelowy_zacz.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT 78/2021</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/SRP/U_26_156_21062021_s_78_Mestion_Retard _import_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/080/SRP/U_26_156_21062021_s_78_Mestion_Retard _import_zacz.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT 82/2024</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/SRP/U_202_20240805_s_82_Ultomiris_w_ref.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/073/SRP/U_202_20240805_s_82_Ultomiris_w_ref.pdf</a> [dostęp: 08.01.2025].
<b>AOTMiT 97/2024</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2024 z dnia 23 września 2024 roku, <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/SRP/U_249_20240923_s_97_Calcort_import_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/095/SRP/U_249_20240923_s_97_Calcort_import_zacz.pdf</a> [dostęp: 08.01.2025].
<b>AOTMiT 99/2019</b>	<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/108/REK/RP_nr_128_2023_Calcort%20_BIP.pdf</a> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191028_s_99_Calcort_deflazacort _import.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191028_s_99_Calcort_deflazacort _import.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024].
<b>AOTMiT, Opracowanie analityczne Vyvgart</b>		Opracowanie analityczne Agencji, Vyvgart <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/31_Vyvgart_reoptr.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/31_Vyvgart_reoptr.pdf</a> [dostęp: 13.03.2024].
<b>ChPL Rystiggo</b>		Charakterystyka Produktu Leczniczego Rystiggo, <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 08.01.2025].
<b>Clinical Trials</b>		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> [dostęp: 11.03.2024].
<b>EPAR Rystiggo</b>		European Assessment Report Rystiggo <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 4.03.2024].
<b>EPAR Ultomiris</b>		EPAR Ultomiris <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 10.01.2025].
<b>EPAR Vyvgart</b>		EPAR Vyvgart <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 14.05.2024].
<b>EudraVigilance</b>		Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 14.01.2025].
<b>FDA FAERS</b>		FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f711c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f711c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 14.01.2025].
<b>Formulary Watch</b>		<a href="https://www.formularywatch.com/view/fda-approves-rystiggo-for-generalized-myasthenia-gravis">https://www.formularywatch.com/view/fda-approves-rystiggo-for-generalized-myasthenia-gravis</a> [dostęp 14.03.2024].
<b>GUS 2023</b>		Główny Urząd Statystyczny, 2023 <a href="https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx">https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx</a> [dostęp: 13.03.2024].
<b>Jackson 2022</b>		Jackson K. et al. <i>Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study</i> . <i>Neurol Ther</i> 12, 107–128 (2023). <a href="https://doi.org/10.1007/s40120-022-00408-x">https://doi.org/10.1007/s40120-022-00408-x</a> [dostęp 10.05.2024].

<b>Klasyfikacja MGFA</b>	Myasthenia Gravis Foundation of America, <a href="https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf">https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf</a> [dostęp: 10.06.2024].
<b>MG-ADL</b>	<a href="https://myastheniagravis.org/mg-activities-of-daily-living-mg-adl-scale/">https://myastheniagravis.org/mg-activities-of-daily-living-mg-adl-scale/</a> [dostęp: 15.05.2024].
<b>MG-C</b>	<a href="https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/myasthenia-gravis-composite-scale.pdf">https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/myasthenia-gravis-composite-scale.pdf</a> [dostęp: 15.05.2024].
<b>NCT03971422</b>	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422?term=NCT03971422&amp;draw=2&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422?term=NCT03971422&amp;draw=2&amp;rank=1</a> [dostęp: 2.04.2024].
<b>Nowak 2022</b>	Nowak R.J. et al. <i>Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study</i> . <i>Neurology</i> . 2022 Jan 25;98(4):e376-e389, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8793103/pdf/NEUROLOGY2020118281.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8793103/pdf/NEUROLOGY2020118281.pdf</a> [dostęp: 14.05.2024].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r</a> [dostęp: 07.01.2025].
<b>Obwieszczenie MZ LSz</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870</a> [dostęp: 20.01.2025].
<b>QMG</b>	<a href="https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/quantitative-myasthenia-gravis-revised-score.pdf">https://mgnet.rarediseasesnetwork.org/sites/default/files/2023-04/quantitative-myasthenia-gravis-revised-score.pdf</a> [dostęp: 15.05.2024].
<b>Sobieszczuk 2021</b>	Sobieszczuk E. i in., <i>Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study</i> . <i>Neuroepidemiology</i> . 2021; 55: 1–8.
<b>Sobieszczuk 2022</b>	Sobieszczuk E. et al. <i>Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort</i> , <i>Acta Neurol Scand</i> . 2022;145:471–478; <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.13576">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.13576</a> [dostęp: 13.05.2024].
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=2&amp;size=10">https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=2&amp;size=10</a> [dostęp: 14.01.2025].
<b>WHO, VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database, <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 14.01.2025].

---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### **Epidemiology and risk factors**

*Myasthenia gravis most commonly affects young adult women (aged under 40 years) and older men (aged over 60 years), but it can occur at any age. Epidemiological studies reveal an increasing prevalence over the past 50 years, due in part to an increase in the frequency of diagnosis in the elderly. As the population has aged, the average age at onset has increased correspondingly. Information from Orphanet (last updated: 2022-07-28) suggests that the prevalence of MG in the EU is estimated to be 1 per 5,000 population*

#### **Aetiology and pathogenesis**

*Myasthenia gravis is an organ-specific, antibody-mediated autoimmune disease. The pathogenic autoantibodies against the AChR are primarily of the immunoglobulin G (IgG)1 or IgG3 isotype and induce a complement-dependent, T-cell mediated immunological attack directed at proteins in the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction (NMJ) resulting in a decrease in the number of available AChR. In addition, the postsynaptic folds are flattened, or "simplified." Although acetylcholine is released normally, this leads to a decreased efficiency of neuromuscular transmission, ending in reduced endplate potentials which results in the clinical phenotype of skeletal muscle weakness and fatigability.*

*Approximately 80 to 85% of all MG patients are positive for anti-AChR antibodies and approximately 5 to 8% are positive for anti-MuSK antibodies.*

#### **Clinical presentation, diagnosis**

*Myasthenia gravis is a long-term debilitating condition often associated with thymic follicular hyperplasia or thymoma. In about two-thirds of patients, the first symptom is weakness of extrinsic ocular muscles. In 1 of 10 MG patients, symptoms remain limited to extrinsic ocular muscles (ocular myasthenia gravis). However, in more than 80% of patients, the symptoms progress within 2 years to affect other bulbar muscles as well as limb muscles (gMG). The generalised muscle weakness leads to difficulties in mobility, speech, swallowing, and vision, as well as impaired respiratory function and extreme fatigue. Up to 20% of patients experience potentially lifethreatening myasthenic crisis, with respiratory failure requiring mechanical ventilation.*

#### **Management**

*First-line treatment for MG is symptomatic with acetylcholinesterase (AChE) inhibitors such as pyridostigmine bromide. This and other AChE inhibitors directly increase the concentration of acetylcholine at the NMJ and thereby improve signal transmission through increased engagement of postsynaptic acetylcholine receptors. While this mechanism of action (MoA) can provide direct and rapid symptomatic relief, most patients develop dose-limiting cholinergic side-effects due to overstimulation of the autonomic nervous system.*

*Immunosuppressive treatment of gMG is dominated by untargeted treatments such as steroids and nonsteroidal immunosuppressants (e.g. azathioprine). Both steroids and nonsteroidal immunosuppressants target the immune system non-specifically with the goal of reducing autoimmune reactivity in MG. Treatment with these agents are associated with well-documented short-term as well as long-term toxicities.*

*Both plasma exchange (PLEX) and intravenous immunoglobulin (IVIg) are considered for patients with gMG who have exhausted all their other treatment options, and whose clinical status is deteriorating despite ongoing immunosuppressive and AChE inhibitor therapies. The availability of IVIg (ie, shortages; increasing demand over supply) and repetitive cycles of IVIg and PLEX administered in a hospital setting are burdensome, and time consuming for patients, caregivers and healthcare professionals and are not considered a viable long-term treatment option for most patients with MG.*

*Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody (mAb) is reserved for patients that are refractory to conventional oral immunosuppressants and used as part of an escalation therapy, which is supported in Assessment report EMA/CHMP/535512/2023 Page 12/217 the International Consensus guidance. Safety concerns related to the risk of virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy remain. Biologics have added to the more targeted treatment options for gMG, with eculizumab (Soliris) being a first-in-class humanised mAb targeting the terminal complement complex, blocking the enzymatic cleaving of complement 5 (C5) and thereby preventing the activation of the complement complex. During this procedure, Zilbrysq (zilucoplan) has also been authorised for the treatment of gMG in adult patients who are AChR antibody positive. Due to lack of complement involvement in the pathophysiology of anti-MuSK+ patients with gMG, this difficult-to-treat subgroup of patients does not benefit from C5 inhibitor treatment. The most recent additions to the MG treatment regimen have been the introduction*

of efgartigimod (Vyvgart) being an IgG1 Fc fragment targeting neonatal fragment crystallizable receptor (FcRn) leading to reduced overall IgG recycling, and ravulizumab being a recombinant mAb that inhibits terminal complement activation at the C5 protein.

Patients with MuSK antibodies tend to have more severe symptoms and generalised weakness, whereas treatment withdrawal in these patients can often lead to disease exacerbation. In addition, MuSK-MG patients can present with adverse effects when treated with pyridostigmine, an AChE inhibitor commonly used as a first-line treatment for MG, while there is little evidence to support the usefulness of thymectomy in these patients. Thus, a significant unmet medical need still exists in gMG subpopulations for an effective treatment with rapid onset of action, good tolerability and acceptable safety profile and increased convenience.

## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 24. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>Konsensus Ekspertów Polskich 2023</b></p> <p style="text-align: center;"><a href="#">Link</a></p>	<p><b><u>Wytyczne terapeutyczne w miastonii</u></b></p> <p><b>Leczenie objawowe – inhibitory cholinesterazy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bromek pirydostygminy;</li> <li>• chlorek ambenonium – w przypadku nasilenia się objawów cholinergicznym po bromku pirydostygminy.</li> </ul> <p><b>Leczenie immunosupresyjne w I linii – glikokortykosteroidy (GKS):</b></p> <p>W przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu;</li> <li>• w przełomie miastenicznym lub w zagrożeniu jego wystąpienia;</li> <li>• utrzymywania się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia pomimo leczenia inhibitorami cholinesterazy.</li> </ul> <p><b>Leczenie immunosupresyjne w II linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna – w przypadku przeciwwskazania do stosowania GKS lub niepowodzenia terapii;</li> </ul> <p>Zwykle jako terapia dodana do GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat;</li> <li>• mykofenolan mofetylu;</li> <li>• cyklosporyna A;</li> <li>• cyklofosfamid;</li> <li>• takrolimus.</li> </ul> <p><b>Leczenie uzupełniające standardową terapię:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekulizumab,</li> <li>• rawulizumab,</li> <li>• efgartigimod alfa.</li> </ul> <p><b>Leczenie operacyjne – tymektomia (resekcja grasicy):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z seropozytywną (AChR-Ab+) miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania.</li> </ul> <p><b>Leczenie MuSK-MG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częste występowanie nietolerancji inhibitorów acetylocholinoesterazy;</li> <li>• leczenie immunosupresyjne GKS stosowanymi w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem immunosupresyjnym;</li> <li>• rytuksymab;</li> <li>• plazmafereza (PE);</li> <li>• immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg).</li> </ul> <p><b>Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg – częściej stosowane w dawce 2 g/kg mc. na kurację;</li> <li>• PE – możliwa szybsza poprawa niż w przypadku IVIg;</li> <li>• równocześnie rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi GKS.</li> </ul> <p>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</p>
	<p><b><u>Ogólne zalecenia dotyczące leczenia gMG</u></b></p> <p><b>I linia leczenia</b> – pirydostygmina.</p> <p><b>II linia leczenia</b> – leki immunosupresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS – leki I wyboru;</li> <li>• niesteroidowe leki immunosupresyjne – leki II wyboru.</li> </ul>

<p><b>Bleecker 2024</b></p> <p><a href="#">Link</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ azatiopryna,</li> <li>○ mykofenolan mofetylu,</li> <li>○ takrolimus,</li> <li>○ cyklosporyna.</li> </ul> <p><b>Leczenie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizmab);</li> <li>● inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa);</li> <li>● terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab).</li> </ul> <p><b>W przypadku wykrycia grasiczaka lub powiększenia grasicy w badaniu obrazowym zalecana jest chirurgiczna resekcja grasicy (tymektomia).</b></p> <p>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</p>
<p><b>International Consensus Guidance, 2020 (aktualizacja dokumentu z 2016) Międzynarodowy</b></p> <p><a href="#">Link</a></p>	<p><b>Recommendations for patients with myasthenia gravis (MG):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● pyridostigmine;</li> <li>● corticosteroids (f.e. prednisone);</li> <li>● azathioprine;</li> <li>● cyclosporine;</li> <li>● mycophenolate mofetil – teratogenic;</li> <li>● tacrolimus;</li> <li>● rituximab – patients MuSK antibody seropositive (MuSK-Ab+) who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy or as an option for these patients if fail or do not tolerate other immunosuppressive agents;</li> <li>● methotrexate – teratogenic; as a steroid-sparing agent in patients with generalized MG who have not tolerated or responded to steroid-sparing agents;</li> <li>● eculizumab – in the treatment of severe, refractory, AChR-Ab+ generalized MG;</li> <li>● thymectomy – especially in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy;</li> <li>● immune checkpoint inhibitors (ICPs) (CTLA-4, PD-1, PD-L1).</li> </ul> <p><b>Patients with refractory myasthenia gravis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● chronic IVIg and chronic PLEX – in patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ with life-threatening signs such as respiratory insufficiency or dysphagia;</li> <li>○ with significant bulbar dysfunction in preparation for surgery;</li> <li>○ when a rapid response to treatment is needed;</li> <li>○ when other treatments are insufficiently effective;</li> <li>○ prior to beginning corticosteroids if deemed necessary to prevent or minimize exacerbation;.</li> </ul> </li> <li>● cyclophosphamide;</li> </ul> <p>Category of evidence: not specified.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

#### Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Obszary zdrowotne; choroba nerwowo-mięśniowa Miastenia Gravis
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	Stowarzyszenie „Gioconda” liczy 181 członków.
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Nie należy

#### Wpływ choroby na życie u pacjentów z miastenią

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak miastenia wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	<p>Miastenia ma ogromny wpływ na pogorszenie jakości życia chorego – chorzy często doświadczają uporczywego i wyniszczającego zmęczenia, oraz obserwuje się u nich znacząco pogorszoną jakość życia. Najbardziej niebezpieczny jest przełom miasteniczny, który jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Chory z przełomem miastenicznym wymaga hospitalizacji na OIOMie, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie. Często zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu. Najbardziej typową dla miastenii cechą jest zmienność i nieprzewidywalność objawów. Niedowład poszczególnych grup mięśni nasila się po wysiłku, a u większości chorych dochodzi do okresowych zaostrzeń, m.in. w postaci przełomów miastenicznych.</p> <p>Bardzo często objawy choroby wykluczają chorych z życia zawodowego, powodują przewlekłe zmęczenie, które utrudnia wykonywanie czynności życia codziennego – od obowiązków domowych, zakupów czy kontaktów z lekarzem, po aktywność fizyczną. Bardzo wielu chorych wymaga dodatkowej pomocy ze strony bliskich bądź dodatkowego opiekuna. Chorzy często chorują na zaawansowaną depresję i zaburzenia lękowe oraz wymagają wsparcia emocjonalnego.</p>
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Najbardziej dotknięci chorobą są w szczególności chorzy z miastenią uogólnioną, u których standardowe leczenie jest niewystarczające do kontroli objawów choroby, i którzy nie mają dostępu do nowoczesnych terapii innowacyjnych, zarejestrowanych ostatnio w leczeniu miastenii i uwzględnionych w najnowszych wytycznych klinicznych. Miastenia jest chorobą rzadką, na którą można zachorować w każdym wieku - od wczesnego dzieciństwa, aż do późnej starości. Choroba jest równie dotkliwa niezależnie od płci. Kobiety chorują we

		wcześniejszych latach życia, mężczyźni nieco częściej w wieku po 50 r.ż. Dzieci również coraz częściej dotyka miastenia.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	<p>Występowanie innych chorób współistniejących, tu często chorób autoimmunologicznych – choroby tarczycy czy choroby autoimmunologiczne stawów, które wiążą się z dodatkową kontrolą lekarzy specjalistów czy wpływa na jakość i możliwość poruszania się.</p> <p>Trzeba mieć na uwadze, że wiele leków jest przeciwwskazanych u chorych na miastenię. Stosowanie niektórych leków (takich jak niektóre antybiotyki) lub czynniki stresogenne fizyczne, takie jak infekcja, skrajne temperatury, operacja, ciąża lub stopniowe zmniejszanie dawki leczenia immunosupresyjnego, mogą przyspieszyć wystąpienie przelomu miastenicznego, który wymaga hospitalizacji pacjenta i stanowi bezpośrednie zagrożenie życia.</p> <p>Chory ze znacznym osłabieniem mięśni wymaga rehabilitacji. Ponadto miastenia to choroba, która mocno obniża jakość życia osób nią dotkniętych. Nawet codzienne czynności (uczesanie włosów, umycie zębów, ubranie się) stają się dla nich poważnymi wyzwaniami. Pacjenci często muszą korzystać z pomocy innych osób, a brak siły i samodzielności negatywnie odbija się na ich stanie emocjonalnym i zdrowiu psychicznym. U osób z miastenią znacznie częściej niż w populacji ogólnej diagnozowane są zaburzenia depresyjne i lękowe.</p>
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z miastenią (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Dostępność do lekarzy specjalistów i nowych opcji terapeutycznych. Wsparcie lekarzy psychiatrów oraz psychologów, dostęp do psychoterapii i rehabilitacji. Dostęp do konsultacji psychologicznej od razu po postawieniu diagnozy.

#### **Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	<p>Stosowane leczenie objawowe: inhibitory acetylocholinoesterazy – Mestinon, 60 mg nawet do 12 tabletek dziennie zależnie od nasilenia objawów. Wielu pacjentów stosuje doustną sterydoterapię w wysokich dawkach, przekraczających 30 mg, doustnie, w warunkach domowych. Podobnie z lekami hamującymi układ odpornościowy (immunoterapia), np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna czy takrolimus.</p> <p>Wszystkie te leki przyjmowane doustnie, w dawkach podzielonych, w połączeniu ze sterydoterapią. Leki te są dostępne na receptę. W przypadku zaostrzeń czy przelomu stosowana jest plazmafereza lub podawane są immunoglobuliny, oba w leczeniu szpitalnym i pod kontrolą lekarza specjalisty.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● inhibitory acetylocholinesterazy: pirydostygmina - tabletki, przyjmowane w domu, codziennie,</li> <li>● glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon – tabletki, przyjmowane w domu, codziennie,</li> <li>● azatiopryna – tabletki, przyjmowane w domu, codziennie,</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• takrolimus – kapsułki, tabletki, przyjmowane w domu, 2 razy dziennie,</li> <li>• cyklosporyna – kapsułki, roztwór doustny, przyjmowane w domu, 2 razy dziennie,</li> <li>• cyklofosfamid – tabletki, dawkowanie indywidualne,</li> <li>• metotreksat – roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne przez personel medyczny lub przez pacjenta po uprzednim przeszkoleniu, raz w tygodniu,</li> <li>• rytuksymab – roztwór do infuzji, podanie w ramach hospitalizacji, dostępny w programie lekowym,</li> <li>• mykofenolan mofetylu – kapsułki, tabletki, zawiesina doustna, podanie doustne w warunkach domowych, 2 razy na dobę,</li> <li>• immunoglobuliny/plazmafereza – stosowane w szpitalu, do uzyskania szybkiej poprawy w przypadku przełomu miastenicznego/zagrażającego przełomu miastenicznego,</li> <li>• tymektomia – zabieg chirurgiczny, w szpitalu, zalecany w dobrze zdefiniowanych grupach chorych,</li> <li>• efgartigimod alfa – wlew dożylny, podanie w ramach hospitalizacji, dostępny w programie lekowym, który pomimo refundacji od kwietnia 2024 roku, jest stosowany obecnie u 1 chorego w Polsce.</li> </ul>
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	<p>Obecnie stosowane terapie zapewniają kontrolę choroby u części chorych (zmniejszenie uciążliwych objawów choroby). Leki immunosupresyjne osiągają skuteczność dopiero po 6–12 miesiącach terapii, glikokortykosteroidy pozwalają na uzyskanie poprawy wcześniej, zwykle po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Terapia glikokortykosteroidami prowadzona jest zazwyczaj nie krócej niż 6–12 miesięcy, czasem niezbędna jest przez wiele lat, a nawet dożywotnio, co z kolei związane jest z istotnymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się plazmaferezę lub podanie immunoglobulin. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIG, ponadto poprawa może pojawiać się nieco szybciej dzięki plazmaferezie w porównaniu z IVIG. Poprawa po cyklu plazmaferezy lub IVIG utrzymuje się zazwyczaj przez 4–5 tygodni. Podanie immunoglobulin/plazmafereza wymaga hospitalizacji.</p>
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Obecnie stosowane terapie zapewniają kontrolę choroby jedynie u części chorych (zmniejszenie uciążliwych objawów choroby). Istnieje jednak grupa chorych, u których standardowe leczenie jest niewystarczające do

		kontroli objawów choroby, i którzy nie mają dostępu do nowoczesnych terapii innowacyjnych, zarejestrowanych w leczeniu miastenii.
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	<p>Konieczność polykania dużej ilości tabletek, często w ciągu dnia – co bywa trudne szczególnie przy osłabieniu mięśni opuszkowych. Długi czas oczekiwania na efekt przyjmowanych terapii, nawet ponad 12 miesięcy, skutki uboczne. Po leczeniu trzeba zgłaszać się do lekarza specjalisty, który zajmuje się leczeniem miastenii. Zaostrzenia choroby, które nie są przewidywalne i występują u części pacjentów wymagają wizyt lekarskich i wielodniowej hospitalizacji, a nawet pobytu na oddziale intensywnej terapii i wspomaganej wentylacji. Powoduje to wyłączenie z życia zawodowego, rodzinnego, ale też znacznie pogarsza jakość życia i negatywnie wpływa na zdrowie psychiczne chorego, jak i bliskich.</p> <p>Uogólniona miastenia jest wyniszczającą chorobą, charakteryzującą się zmiennym chronicznym osłabieniem mięśni i męczliwością, które pogarszają się wraz z aktywnością.</p> <p>Niestabilny charakter objawów uogólnionej miastenii może powodować, że pacjenci odczuwają strach lub niepokój w związku z możliwością nasilenia objawów, co może mieć dalszy wpływ na ich aktywność społeczną, zawodową i fizyczną.</p> <p>Dodatkowo, stosowanie niektórych leków, takich jak niektóre antybiotyki, lub czynniki stresogenne fizyczne, takie jak infekcja, skrajne temperatury, operacja, cięża lub stopniowe zmniejszanie dawki leczenia immunosupresyjnego, mogą przyspieszyć wystąpienie przełomu miastenicznego, a więc stanu bezpośredniego zagrożenia życia chorego.</p> <p>Obciążenie dla życia codziennego poszczególnych chorych jest konieczność dostosowywania dawek/leków przez neurologa doświadczonego w leczeniu miastenii, w zależności od zmieniających się objawów choroby oraz konieczność rehabilitacji w przypadku znacznego osłabienia mięśni. Dodatkowo IVIG/PLEX wymaga hospitalizacji, podanie rytuksymabu lub efgartigimodu również odbywa się w warunkach szpitalnych.</p> <p>Dodatkowo obciążenie dla chorych z miastenią stanowią działania niepożądane stosowanych leków, w szczególności stosowanych długotrwale glikokortykosteroidów.</p>
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	<p>Częste infekcje – wirusowe, bakteryjne, grzybicze; zaburzenia hormonalne, zespół metaboliczny - nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, zab. profilu lipidowego (hipercholesterolemia); zaburzenia psychiatryczne (m.in. mania), zab. pracy nerek, nadmierne owłosienie, wymioty,</p>

		<p>biegunki, bóle brzucha, zaburzenia układu krwiotwórczego wpływające na osłabienie odporności.</p> <p>Negatywne aspekty konwencjonalnego leczenia stanowią obciążenie dla wielu pacjentów z uogólnioną miastenią. Wszystkie linie leczenia wiążą się z uciążliwymi zdarzeniami niepożądanymi (np. osteoporozą, jaskrą, depresją i zakażeniami w przypadku sterydoterapii).</p>
6.	<p>Proszę wskazać obawy/zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.</p>	<p>Jak wyżej. Długoterminowa terapia dostępnymi lekami wiąże się z ciężkimi działaniami niepożądanymi, które wiążą się w osłabieniem jakości życia ciężko chorych pacjentów. Mimo że kortykosteroidy odgrywają ważną rolę w leczeniu wielu chorób, ich stosowanie związane jest ze znaczną liczbą powikłań. Nie ustalono bezpiecznego progu stosowania glikokortykosteroidów, jednak w leczeniu miastenii terapia lekami z tej grupy prowadzona jest zazwyczaj nie krócej niż 6–12 miesięcy, czasem niezbędna jest przez wiele lat, a nawet dożywotnio.</p> <p>Wczesne działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów obejmują: nasilone łaknienie, przyrost masy ciała, niestrawność i zmiany behawioralne. Do najważniejszych działań niepożądanych spowodowanych długotrwałym leczeniem należą: supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), zahamowanie wzrostu, zmniejszenie mineralizacji kości oraz zwiększona podatność na zakażenia. U osób z grupy ryzyka może wystąpić cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wrzodowa lub zapalenie trzustki.</p>
7.	<p>Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).</p>	<p>Duża ilość i wysoka częstotliwość przyjmowania tabletek, w regularnych odstępach czasu. Leczenie objawowe wymaga długiego czasu, aby uzyskać efekt. Konieczność dodatkowej terapii osłonowej na żołądek, np. przy podawaniu sterydów. Gdy pojawia się zaostrzenie choroby wymagana jest wielodniowa hospitalizacja i obciążające leczenie, np. plazmafereza pod kontrolą specjalisty i obciążone działaniami niepożądanymi.</p> <p>Konieczność przyjmowania leku codziennie może powodować pomijanie dawek przez pacjentów. U części chorych nie udaje się uzyskać zadowalającej kontroli choroby podczas stosowania leczenia objawowego/immunosupresyjnego, zaś dostęp do terapii innowacyjnych jest mocno ograniczony.</p>

**Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Rystiggo**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Rystiggo, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Szybszy efekt działania leku, najlepiej już przy pierwszych podaniach leku oraz długotrwała kontrola choroby. Możliwość podania leku w domu, bez konieczności hospitalizacji i w dłuższych odstępach czasu (w przeciwieństwie do podawania jak teraz, codziennie). Utrzymujący się dłużej efekt działania oraz rzadsze występowanie zaostrzeń choroby. Wszystko, co wpłynęłoby długoterminowo na odpowiednią kontrolę choroby i poprawę jakości życia. Rozanoliksyzumab jest nadzieją na skuteczną terapię chorych, u których powszechnie uznane standardy leczenia są nieskuteczne lub obciążone nieakceptowalnymi objawami niepożądanymi. Wykazano skuteczność leku u chorych zarówno AChR+, jak i MuSK+, a należy zaznaczyć, że możliwości leczenia chorych MuSK+ są szczególnie ograniczone.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebiegu choroby,</li> <li>• objawów,</li> <li>• bólu,</li> <li>• stopnia niepełnosprawności,</li> <li>• zdrowia psychicznego,</li> <li>• jakości życia,</li> <li>• łatwości stosowania,</li> <li>• miejsca terapii,</li> <li>• innych aspektów.</li> </ul>	Lepsza kontrola choroby, zmniejszenie uciążliwych objawów, rzadziej występujące zaostrzenia choroby, poprawa jakości życia, możliwość odstawienia lub zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów, możliwość podawania leku w warunkach domowych lub w trybie ambulatoryjnym, bez ciężkich działań niepożądanych. W konsekwencji, poprawa kontroli objawów oraz poprawa jakości życia, tu też możliwość powrotu do życia zawodowego, funkcjonowania społecznego czy poprawy zdrowia psychicznego.
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby;</li> <li>• Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem);</li> <li>• Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego;</li> <li>• Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala,</li> </ul>	Pacjenci nie odczuwają obaw związanych ze stosowaniem terapii innowacyjnych w zakresie trudności związanych z przyjmowaniem leczenia. Dla części z pacjentów innowacyjne terapie są nadzieją na uzyskanie lepszej kontroli objawów choroby. Jak przy każdym leku stosowanym w leczeniu miastonii może pojawić się obawa, że u danego pacjenta leczenie może nie spowodować zadowalającej kontroli choroby. Każdy pacjent chorujący na miastenię jest inny, stąd też konieczna jest dostępność jak najszerszego wachlarza terapii zarejestrowanych w leczeniu miastonii w celu umożliwienia dostosowania leczenia do danego pacjenta. W zakresie działań niepożądanych, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych do zaakceptowania są zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, natomiast trudne do zaakceptowania byłyby działania o nasileniu ciężkim. Koszty dojazdu do szpitala, podobnie jak w przypadku innych terapii stosowanych w warunkach szpitalnych (m.in. efgartigimod).

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); <ul style="list-style-type: none"> <li>Innych obaw niewymienionych powyżej.</li> </ul>	

#### **Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Rystiggo**

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Rystiggo (rozanoliksyzumab).

Szybki czas podania – podanie w ciągu 30 minut, a podanie kolejnego cyklu zależne jest od pogorszenia objawów choroby ocenianych przez pacjenta – poprawa utrzymująca się wiele tygodni, która nie wymaga szybkiego podania kolejnego cyklu. Po leku następuje szybsza niż przy innych dotychczas stosowanych lekach poprawa, już po kilku dniach od podania.

#### **Dodatkowe informacje**

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Miastenia ma ogromny wpływ na życie chorego, jego opiekunów i całej rodziny.. Nawet prawidłowe leczenie MG nie gwarantuje uzyskania satysfakcjonującej poprawy lub remisji; choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia tzw. przełomów miastenicznych.

Objawy miastonii skutkują u chorych znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych, niejednokrotnie powodują wycofanie się z "normalnego" życia, zarówno zawodowego jak i towarzyskiego/społecznego.

Dostępne obecnie leczenie miastonii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych. Leki celujące w istotę miastonii są dla wielu chorych ratunkiem i nadzieją.

Warto podkreślić, że każdy chory wymaga indywidualnego podejścia - miastenia nazywana jest „chorobą płatków śniegu” - nie ma dwóch identycznie chorujących na miastenię osób tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu.

Niezbędne jest zatem zapewnienie pacjentom chorującym na miastenię dostępu do wszystkich zarejestrowanych technologii leczniczych w celu umożliwienia indywidualizacji terapii.

## 11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 25. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących rozanoliksyzumabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
TAK	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis  (NCT03971422)	III	Zakończone	–	3.06.2019 r.	31.08.2021 r.	26.10.2021 r.	200	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=15">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=15</a>	21.08.2023 r.
bd	A Multicenter, Randomized, Investigator- and Subject-Blind, Placebo-Controlled, Treatment Sequence Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Moderate to Severe Myasthenia Gravis  (NCT03052751)	II	Zakończone	–	15.05.2017 r.	31.05.2018 r.	6.08.2018 r.	43	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052751?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=17">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052751?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=17</a>	3.08.2021 r.
bd	An Open-label, Crossover Study to Evaluate Rozanolixumab Self-administration by Study Participants With Generalized	III	Aktywne, nierekrutujące	–	17.04.2023 r.	2.05.2024 r.	2.05.2024 r.	62	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05681715?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05681715?term=Rozanolixumab&amp;draw=2&amp;rank=1</a>	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Myasthenia Gravis  (NCT05681715)									
bd	An Open-Label Extension Study to Evaluate Rozanolixumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis  (NCT04650854)	III	Zakończony	–	3.02.2021 r.	25.01.2024 r.	25.01.2024 r.	165	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04650854?term=Rozanolixumab&amp;rank=2&amp;rank=4">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04650854?term=Rozanolixumab&amp;rank=2&amp;rank=4</a>	Brak
bd	A Randomized, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis  (NCT04124965)	III	Zakończony	–	29.10.2019 r.	1.09.2021 r.	1.09.2021 r.	71	<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04124965?term=Rozanolixumab&amp;rank=2&amp;rank=6">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04124965?term=Rozanolixumab&amp;rank=2&amp;rank=6</a>	21.08.2023 r.

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.03.2024].

## 11.5. Strategie wyszukiwania

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rystiggo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	rozanolixumab	59
#2	Rystiggo	2
#3	#1 OR #2	59
#4	"generalized myasthenia gravis" OR "myasthenia gravis, generalized" OR "gMG"	404
#5	"anti-MuSK" OR "anti MuSK" OR "MuSK" OR "acetylcholine receptor antibody positive" OR "acetylcholine receptor" OR "anti-AChR" OR "anti AChR" OR "AChR"	743

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#3 AND #4 AND #5	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rystiggo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 225 471
#2	rozanolixizumab	64
#3	Rystiggo	5
#4	#2 OR #3	64
#5	"generalized myasthenia gravis" OR "myasthenia gravis, generalized" OR "gMG"	1 735
#6	"muscle specific tyrosine kinase antibody positive" OR "muscle-specific tyrosine kinase antibody positive" OR "muscle specific receptor tyrosine kinase" OR "muscle-specific receptor tyrosine kinase" OR "anti-MuSK" OR "anti MuSK" OR "MuSK" OR "acetylcholine receptor antibody positive" OR "acetylcholine receptor" OR "anti-AChR" OR "anti AChR" OR "AChR"	25 699
#7	#1 AND #4 AND #5 AND #6	5

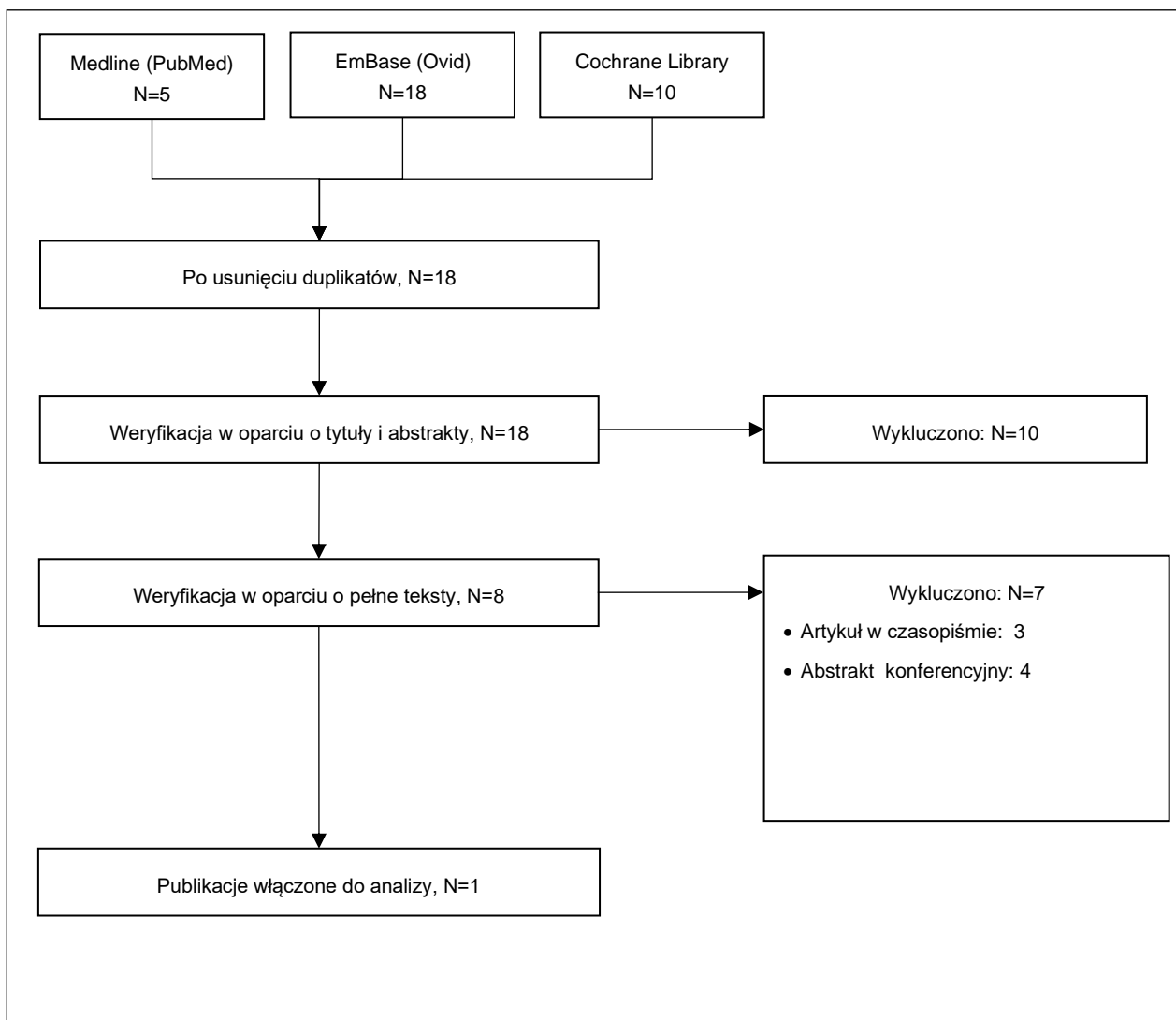
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Rystiggo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 463 698
#2	randomized controlled trial.af.	1 169 750
#3	controlled clinical trial.af.	507 878
#4	placebo.af.	555 890
#5	clinical trials.af.	573 223
#6	(rozanolixizumab).af.	201
#7	Rystiggo.af.	8
#8	#6 OR #7	201
#9	(generalized myasthenia gravis OR myasthenia gravis, generalized OR gMG).af.	1 842
#10	muscle specific tyrosine kinase antibody positive OR muscle-specific tyrosine kinase antibody positive OR muscle specific receptor tyrosine kinase OR muscle-specific receptor tyrosine kinase OR anti-MuSK OR anti MuSK OR MuSK OR acetylcholine receptor antibody positive OR acetylcholine receptor OR anti-AChR OR anti AChR OR AChR.af.	29 898
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 233 642
#12	#8 AND #9 AND #10 AND #11	18

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Rystiggo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

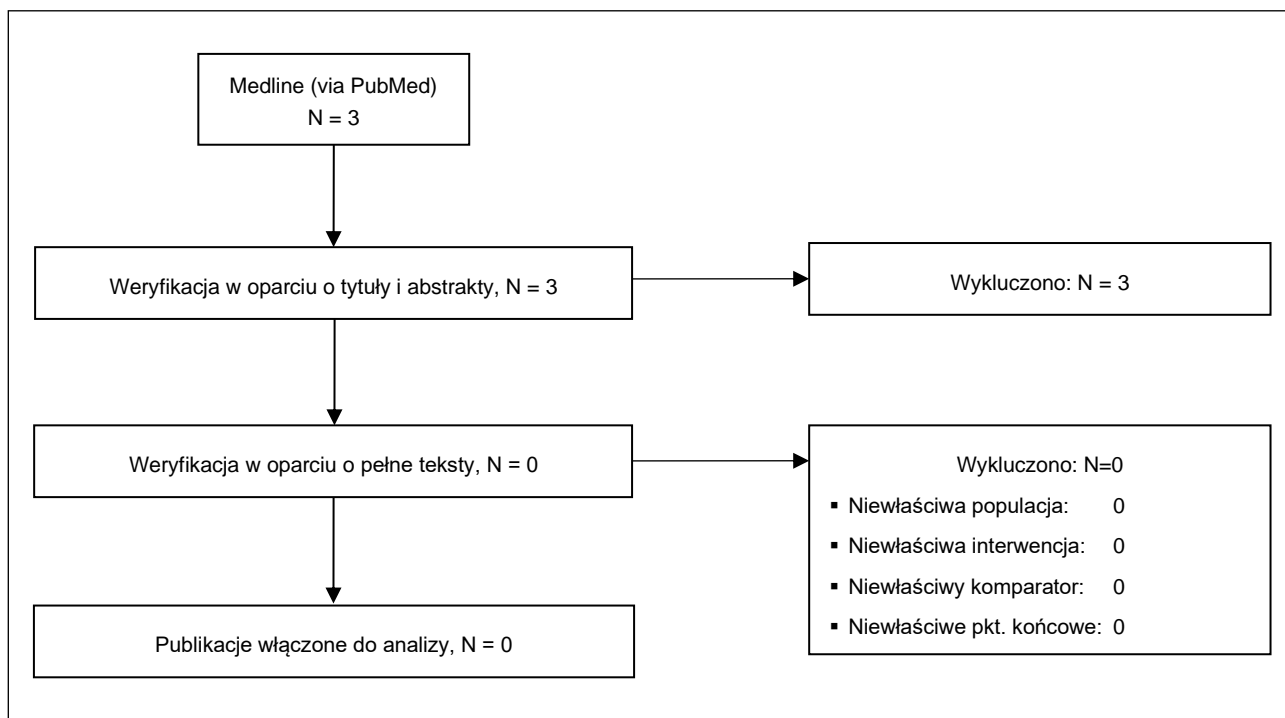
## 11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 864 438
#2	(Rystiggo) OR (rozanolixizumab)	64
#3	(#1) AND (#2)	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Rystiggo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.