



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Rystiggo (rozanoliksyzumab)**
w ramach programu lekowego
B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii
(ICD-10: G.70.0)”

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.1.5.2025

Data ukończenia: 30 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (VEDIM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem VEDIM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS, UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o. , Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma Sp. z o.o., Alexion Europe SAS, UCB Pharma S.A., VEDIM Sp. z o.o..

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AChR	receptor acetylocholin (ang. acetylcholine receptor)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFG	Efgartigimod
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
gMG	Uogólniona miastenia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgG	Immunoglobulina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIg	Immunoglobuliny dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MG-ADL	MG-Activities of Daily Living scale
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG II	Myasthenia Gravis Impairment Index
MuSK	Mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. muscle-specific tyrosine kinase)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
ns	Nie osiągnięto
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QMG	Quantitative MG scale
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RAW	Rawulizumab
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
ROZ	Rozanoliksyzumab
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	Rytuksymab
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	37
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	40
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	40
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	42
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	47
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	50
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	51
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	52

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	58
10.	Źródła	60

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.08.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1192.2025.12.JWI
PLR.4500.1193.2025.12.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rystiggo (rozanolixizumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml, GTIN: 05413787222780;
 - Rystiggo (rozanolixizumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05413787222551;
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Rystiggo (rozanolixizumab), roztwór do wstrzykiwań,
140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml:
140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A. / VEDIM Sp. z o.o.

Chemin du Foriest

B-1420 Braine l'Alleud

Belgia

Wnioskodawca

VEDIM Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rystiggo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Rystiggo

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]
Bez RSS	140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml					
Z RSS						
Bez RSS	140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml					
Z RSS						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalityca*, MG) (ICD-10 G70.0), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MuSK) lub – rzadziej – białku związanemu z receptorem LDL typu 4 (LRP 4, ang. low density lipoprotein receptor-related protein 4) i innym białkom (Szczeklik 2023).

Około 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) - tak zwana miastenia seropozytywna. U około 10% polskich pacjentów z seronegatywną uogólnioną miastenią stwierdza się przeciwciała klasy IgG przeciwko MuSK.

Miastenia jest chorobą rzadką. Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. Występują 2 szczyty zachorowań: do 40 r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Głównym objawem jest męczliwość mięśni, z okresami zaostrzeń i remisji. W przypadku nasilonych objawów, możliwe jest wystąpienie zaburzeń oddechowych i polykania – stan taki nazywa się przełomem miastenicznym.

Miastenia jest chorobą przewlekłą, której objawy odczuwane są przez całe życie chorego. Pogorszenie następuje przy powtarzających się aktywnościach, infekcjach, wyższych temperaturach i stresie. W okresie remisji możliwe jest nawet całkowite ustąpienie objawów.

Źródło: Szczeklik 2023, Kostera-Pruszczyk 2023, APD wnioskodawcy

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ w latach 2021-2025 (dane dla 2025 r. pochodzą z okresu do 21.10 2025) liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 3 431 do 5 176 pacjentów. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 21.10.2025 r.)

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70.0	3 431	4 076	4 630	5 176	4 007

Według danych NFZ w latach 2021-2025 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (miastenia) mieściła się w zakresie od 1 208 do 1 661 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zapadalność wg danych NFZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G70.0 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 21.10.2025 r.)]

Parametr	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: G70.0	1 208	1 529	1 560	1 661	905

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.157 w latach 2024-2025 stosujących poszczególne substancje czynne. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.157 wyniosła łącznie 16 osób. Natomiast do października 2025 r. w programie uczestniczyło 92 pacjentów.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.157 w latach 2024-2025 [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 21.10.2025)]

Substancja czynna	2024	2025
Efgartigimod	5	34
Rytuksymab	11	50
Rawalizumab	-	8

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy, biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznych leczenia miastenii uogólnionej, u chorych z przeciwciałami anti-AChR jako komparatory dla rozanoliksyzumabu przyjęto efgartigimod, rawulizumab (komparatory główne). U chorych z przeciwciałami anti-MuSK – jako komparator główny uwzględniono rytuksymab stosowany *off-label* (brak rejestracji i refundacji efgartigimodu i rawulizumabu u chorych z przeciwciałami anti-MuSK). Dodatkowo, z uwagi na fakt, że w badaniach dla nowoczesnych terapii miastenii komparatorem jest placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta. Rozanoliksyzumab będzie dodawany do dotychczas stosowanego leczenia.

W opinii analityków Agencji, wybór rytuksymabu jako komparatora uznano za zasadny u chorych z przeciwciałami anti-MuSK. Niemniej, w odniesieniu do populacji pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinylu wybór komparatora uznano za niepełny. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, zapisy PL B.157 oraz otrzymaną opinię ekspercką, obok efgartigimodu, rawulizumabu, w analizach zasadnym jest również uwzględnienie możliwości zastosowania u części pacjentów rytuksymabu.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 2 opinie ekspertów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk w swojej opinii wskazała na wciąż małą dostępność leczenia w programie lekowym B. 157 dla dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-AChR lub anti-MuSK. Dodatkowo, wg ekspert możliwość prowadzenia terapii preparatem podawanym podskórnie u części pacjentów znacznie zmniejszy obciążenie pacjenta/opiekunów, jak i świadczeniodawców prowadzących program B. 157 oraz korzystnie wpłynie na przebieg tej bardzo ciężkiej i przewlekłej choroby. Ponadto, zdaniem prof. Kostery-Pruszczyk zarówno pacjenci z dodatnimi anti-AChR, jak i anti-MuSK odniosą korzyść ze stosowania ocenianej technologii.

Z opinii przedstawicielki Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda” – p. Renaty Machaczek, wynika, że największym problemem dla pacjentów ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia jest brak szerokiej dostępności nowych terapii, nieskuteczność leczenia oraz fakt różnej reakcji chorych na leczenie. Ponadto, pacjenci po zastosowaniu ocenianej technologii „oczekują poprawy opuszkowych, zagrażających życiu oraz innych objawów utrudniających codzienne funkcjonowanie”, a także, że „nowy lek da im szansę na poprawę jakości życia i ułatwi powrót do aktywności zawodowej i rodzinnej”.

Pani Renata Machaczek w swojej opinii wskazuje również na obawy pacjentów przed sytuacją, w której „nowy lek będzie dostępny dla zbyt wąskiej grupy chorych, a pacjenci oczekują, że nowy lek da im szansę redukcji leczenia, które przynosi duże skutki uboczne. Dotychczasowe dostępne leki, jak Encorton i niesterydowa immunosupresja powodują u większości chorych znaczne objawy uboczne i choroby (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma)”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rozanoliksyzumabu (ROZ) w porównaniu do efgartigimodu, rawulizumabu lub rytuksymabu u chorych z uogólnioną miastenią. Porównanie rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem przedstawiono na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych – Chen 2023 i Sacca 2023. Dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem przedstawiono również wyniki analizy MAIC udostępnione przez wnioskodawcę.

W powyższych porównaniach pośrednich wykorzystano dane z RCT MycarinG, w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Rystiggo u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, oceniano w porównaniu z placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (badanie MycarinG/MG0003, publikacja główna Brill 2023). Przedłużoną obserwacją chorych biorących udział m.in. w badaniu MycarinG stanowiło badanie OLE (ang. Open-Label Extension)³.

Zgodnie z wynikami badania MycarinG dla populacji ogólnej, po 43 dniach obserwacji odnotowano istotną statystycznie i klinicznie przewagę rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg w porównaniu z placebo w zakresie poprawy oceny czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL (pierwszorzędowy punkt końcowy). Łącznie odpowiednio 71,9% i 31,3% pacjentów w grupie otrzymującej rozanoliksyzumab i placebo spełniło kryteria odpowiedzi według MG-ADL (istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi MG-ADL w grupie ROZ w PLC – poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 2 punkty).

Istotnie statystycznie różnice na korzyść ROZ odnotowano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miasteni w skali QMG, redukcji wyniku skali MGC oraz dla punktów końcowych oceniających jakość życia (redukcja wyniku skali MG Symptoms PRO - zmęczenie i osłabienia mięśni, zmęczenie fizyczne oraz osłabienia mięśni opuszkowych).

Zgodnie z wynikami analizy OLE, odpowiedź na leczenie, oceniana jako średnia zmiana wyniku skali MG-ADL od wartości początkowej do uzyskanej w 43. dniu, była stała we wszystkich cyklach 1–6. Obserwowano również stałość efektu w zakresie zmiany wyniku skali QMG oraz redukcja wyniku skali MGC od wartości początkowej do uzyskanej w 43. dniu w kolejnych cyklach.

Ograniczeniem wynikającym z metodyki badania MycarinG jest fakt, że analiza skuteczności opierała się głównie na wynikach skal oceny jakości życia, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjentów. Ponadto, należy wskazać, że badanie MycarinG obejmowało jeden 6-tygodniowy cykl terapii rozanoliksyzumabem. Przy czym w przypadku terapii rozanoliksyzumabem, zgodnie z proponowanymi w PL kryteriami wyłączenia, brak skuteczności terapii definiowany jest jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL ocenianej w tygodniu po zakończeniu pełnego drugiego i każdego kolejnego cyklu leczenia w porównaniu do wartości z punktu początkowego. Dodatkowo, liczba uczestników z przeciwciałami anty-MuSK w badaniu MycarinG była niska (5 pacjentów w grupie ROZ 7 mg/kg, 8 w grupie), co może stanowić ograniczenie dla wnioskowania o klinicznej istotności wyników uzyskanych w tej podgrupie chorych.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że badanie długoterminowe (uwzględnione w analizie OLE) stanowią próby bez grupy kontrolnej. Ponadto malejąca liczebność populacji oceniana w kolejnych cyklach stanowi ograniczenie w zakresie oceny utrzymania efektu klinicznego ROZ.

- rozanoliksyzumab vs efgartigimod

W ramach metaanalizy sieciowej Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, raportowano brak IS różnic w odniesieniu do zmiany oceny czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL. Przy czym zgodnie z analizą Chen 2023 różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej w zakresie większej redukcji wyniku skali MG-ADL na korzyść rozanoliksyzumabu. Brak IS różnic między ROZ i EFG raportowano dla redukcji wyniku w skali QMG i MG-QoL-15r zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

³ Chorzy, którzy ukończyli badanie MycarinG (MG0003) lub którzy wymagali leczenia doraźnego w okresie obserwacji, mogli zostać włączeni do badania MG0004, a następnie badania MG0007 lub bezpośrednio do badania MG0007. Do badania MycarinG (MG0003) włączono chorych wieku ≥ 18 lat z uogólnioną miastenią, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR lub przeciwciał skierowanych przeciw MuSK, dla których rozważano możliwość leczenia dodatkową terapią, taką jak dożylnie podawanie immunoglobulin lub wymiana osocza. W badaniu MG0004 pacjentów ponownie randomizowano do grup rozanoliksyzumabu w dawkach 7 mg/kg lub 10 mg/kg podawanych co tydzień przez maksymalnie 52 tygodnie, po czym następował 8-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu MG0007 chorzy otrzymywali rozanoliksyzumab w cyklach 6-tygodniowych, po których następował okres obserwacji wynoszący ≤ 16 tygodni. Chorzy, którzy otrzymali ≥ 6 tygodni terapii rozanoliksyzumabem w badaniu MG0004 mogli zostać włączeni do okresu obserwacji w badaniu MG0007.

- rozanoliksyzumab vs rawulizumab

W ramach metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z rawulizumabem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią odnotowano brak istotnych statystycznie różnic dla wyniku w skali MG-ADL, QMG i MG-QoL-15r między ROZ i RAW zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

- rozanoliksyzumab vs rytuksymab

W ramach metaanaliz sieciowych Chen 2023 i Sacca 2023 dla porównania rozanoliksyzumabu z rytuksymabem stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wykazano brak IS różnic w odniesieniu do wyniku skali MG-ADL. Brak IS różnic raportowano również dla redukcji wyniku w skali MGC.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących rozanoliksyzumab z efgartigimodem, rawulizumabem lub rytuksymabem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa powyższych terapii oparto na wynikach opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023) i analizy MAIC udostępnionej przez wnioskodawcę (wyniki wyłącznie dla porównania z efgartigimodem). Przy czym należy zauważyć, że wyniki raportowane w ramach uwzględnionych porównań pośrednich obarczone są niepewnością. Niepewność ta wynika m.in. z heterogeniczności badań, w tym różnic w zakresie kryteriów włączenia/wykluczenia (np. dane serologiczne, wcześniejsze leczenie), czasu stosowania terapii, okresu obserwacji, definicji punktów końcowych). Dodatkowo, badania te obejmowały niewielką liczbę pacjentów, co również ogranicza wiarygodność porównań.

Kolejnym ograniczeniem jest brak osobnych analiz dla pacjentów z przeciwciałami anti-AChR (porównanie ROZ vs RAW, EFG) i anti-MuSK (porównanie ROZ vs RTX), co uniemożliwia pełną ocenę skuteczności w tych podgrupach. Przy czym, z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anti-MuSK we włączonych badaniach klinicznych przeprowadzenie takich porównań jest w znacznym stopniu utrudnione.

Kolejnym ograniczeniem jest brak osobnych analiz dla pacjentów z przeciwciałami anti-AChR (porównanie ROZ vs RAW, EFG) i anti-MuSK (porównanie ROZ vs RTX), co uniemożliwia pełną ocenę skuteczności w tych podgrupach. Przy czym, z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anti-MuSK we włączonych badaniach klinicznych przeprowadzenie takich porównań jest w znacznym stopniu utrudnione.

Opinie eksperckie

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk odpowiadając na pytanie „czy skuteczność kliniczną rozanoliksyzumabu, rytuksymabu, efgartigimodu alfa oraz rawulizumabu można uznać za porównywalną w ocenianym wskazaniu, zarówno w populacji AChR Ab+, jak i MuSK Ab+?” wskazała: *W AChR-MG rytuksymab ma najniższą skuteczność spośród wymienionych leków, pozostałe leki mają zbliżoną skuteczność, jednak odpowiedź indywidualnych pacjentów na poszczególne leki może się różnić. W MuSK-MG nie znam badań porównawczych. W mojej praktyce, MuSK-MG zazwyczaj bardzo dobrze odpowiada na rytuksymab, z korzystnym schematem dawek podtrzymujących. Rystiggo może stanowić ważne uzupełnienie możliwości terapeutycznych u pacjentów z MuSK-MG i udokumentowanymi (m. in. czynne ciężkie zakażenia, zgodnie z CHPL leku, nadwrażliwość) przeciwwskazaniami do tego leku, lub nielicznych osób, które z istotnymi działaniami niepożądanymi rytuksymabu. (...).*

Analiza bezpieczeństwa

W opublikowanej metaanalizie sieciowej Chen 2023, wykazano, że stosowanie rozanoliksyzumabu było związane z istotnie statystycznie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie niż stosowanie efgartigimodu. Brak IS różnic dla powyższego punktu końcowego odnotowano w przypadku porównania z rawulizumabem i rytuksymabem.

Analiza bezpieczeństwa rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg w porównaniu z placebo przeprowadzona na podstawie RTC MycarinG, wykazała brak IS różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach. W badaniu nie obserwowano zgonów.

W grupie rozanoliksyzumabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

W zakresie poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie rozanoliksyzumabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały ból głowy, gorączka, nadciśnienie. Dla pozostałych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ból głowy o nasileniu ciężkim, zaburzenia żołądkowo-jelitowe o nasileniu ciężkim, infekcje oportunistyczne) występowały ze zbliżoną częstością w grupach rozanoliksyzumabu 7 mg/kg i placebo.

Analiza ekonomiczna

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów konsekwencji dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem, powołując się na wyniki z metaanaliz sieciowych – Chen 2023 i Sacca 2023 oraz wyniki analizy MAIC, dostarczonej przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczne koszty terapii rozanoliksyzumabu w porównaniu z efgartigimodem w wariancie z RSS wynoszą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku. Roczne koszty terapii rozanoliksyzumabu w porównaniu z rawulizumabu w wariancie z RSS wynoszą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku. Roczne koszty terapii rozanoliksyzumabu w porównaniu z rytuksymabem w wariancie z RSS wynoszą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania rozanoliksyzumabu a kosztem komparatora była równa zero, konieczne byłoby [redacted] ceny zbytu netto rozanoliksyzumabu w wariancie z RSS do:

[redacted]

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Niemniej jednak, z uwagi na brak odnalezienia analiz ekonomicznych oceniających stosowania ROZ w dawce 7 mg/kg, walidacja konwergencji nie była możliwa.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest niepewność dotycząca liczby cykli terapeutycznych oraz dawkowania rozanoliksyzumabu, które zgodnie z wynikami analiz wrażliwości stanowią parametry obciążone dużą niepewnością. Biorąc pod uwagę indywidualny dobór schematu leczenia w praktyce klinicznej, rzeczywiste zużycie analizowanych interwencji może znacznie odbiegać od wartości przyjętych w modelu. Ponadto, ograniczeniem analizy jest również założenie, że koszty związane z leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków oraz terapią działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną ze względu na proponowany sposób finansowania (w ramach programu lekowego), w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z badania Sobieszczuk 2021, GUS 2023, a także wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród 3 polskich ekspertów klinicznych.

Liczbę pacjentów, w populacji docelowej oszacowano na poziomie [redacted] w 1. oraz [redacted] w 2. roku refundacji. Natomiast do oszacowań kosztów analizy wpływu na budżet wnioskodawca posłużył się pacjento-latami, które oszacował na poziomie [redacted] w 1. oraz [redacted] w 2. roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. 3,95 mln PLN i o ok. 10,42 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS. Składowa kosztu stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rystiggo wynosi [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariantcie z RSS.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano 8 alternatywnych scenariuszy uwzględniających 12 wariantów.

Największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika ma scenariusz uwzględniający wyjściową cenę komparatorów w oparciu o obwieszczenie MZ, wówczas zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo będzie wiązała się ze [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w I. i o ok. [redacted] w II roku w wariantcie z RSS.

Natomiast największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika mają scenariusze uwzględniające:

- dane w zakresie masy i powierzchni ciała chorych zgodnie z badaniem [redacted]. Wówczas pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w I. oraz o ok. [redacted] w II. roku refundacji w wariantcie z RSS;
- [redacted] roczną liczbę podań z [redacted]. Wówczas pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w I. oraz o ok. [redacted] w II. roku refundacji w wariantcie z RSS.

Ze względu na [redacted] przeprowadzono obliczenia własne.

Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji, przy uwzględnieniu [redacted], wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS.

Głównym ograniczeniem wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Wnioskodawca oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadził głównie na podstawie odpowiedzi 3 polskich ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono alternatywnych źródeł, które pozwoliłyby zweryfikować czy oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej będzie adekwatna do wielkości populacji, która w praktyce klinicznej zostanie włączona do programu lekowego z zastosowaniem rozanoliksyzumabu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Pani Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk w swojej opinii w ramach kryteriów kwalifikacji pacjentów z MuSK do leczenia w programie proponuje stosowanie rozanoliksyzumabu w przypadku nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu. Ponadto, Prof. Kostera-Pruszczyk proponuje, aby w pierwszym cyklu leczenia m.in. pierwsze trzy podania leku były w ośrodku prowadzącym leczenie, a kolejne dawki mogą być podawane w warunkach domowych przez pacjenta lub przeszkolonego opiekuna. W opinii przedstawiono propozycję wprowadzenia w zapisach programu lekowego okna czasowego (*np. +2 lub nawet +3 tygodnie dla leków podawanych w sposób elastycznie dostosowany do zapotrzebowania pacjenta, czyli rytuksymabu, efgartigimodu alfa i rozanoliksyzumabu*), tak aby nie było konieczności umawiania wizyty poza rytmem podawania lub wydawania leku.

Analitycy Agencji nie zgłaszają dodatkowych uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację w trakcie procedowania oraz 1 rekomendację negatywną wydaną z uwagi na niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny w tym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych CDA 2025, HAS 2024, HAS 2025 oraz G-BA 2024 wskazano, że stosowanie rozanoliksizumabu zaleca się jedynie w terapii wspomagającej/uzupełniającej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK). Jednocześnie holenderska agencja w swojej pozytywnej rekomendacji zwróciła uwagę na fakt, iż włączenie ocenianej technologii nie powinno powodować dodatkowych kosztów w porównaniu z kosztami leczenia zilukoplanem, ze względu na ich wzajemną zastępowalność.

Australijska rekomendacja PBAC 2025 zaleca stosowanie ocenianej interwencji w leczeniu uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem AChR. Ponadto, uznano, że nie ma wiarygodnych dowodów sugerujących, że rozanoliksizumab był lepszy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z trzema innymi terapiami rozważanymi na marcowym posiedzeniu australijskiej agencji w 2025 roku w leczeniu uogólnionej miastonii (zilukoplan, efgartigimod i rawulizumab). Wobec powyższego PBAC zaleciła, żeby te cztery terapie były uznane za nie gorsze od siebie nawzajem oraz od IVIg.

W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2024) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z plazmaferezą lub immunoglobulinami. Dodatkowo, wskazano, że zgodnie z wykonanymi szacunkami, oceniana interwencja jest najprawdopodobniej nieefektywna kosztowo.

W rekomendacji negatywnej wydanej przez szkocką agencję (SMC 2024) wskazano, że podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dotyczącego produktu leczniczego w tym wskazaniu. Wobec powyższego rozanoliksizumab nie został rekomendowany do stosowania.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rystiggo (rozanolixyzumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 2 ml, GTIN: 05413787222780; Rystiggo (rozanolixyzumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05413787222551.
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG16
Droga podania	Podskórnice
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rozanolixyzumab 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 rozanolixyzumab obniża stężenie patogennych auto przeciwciał IgG związanych z gMG. Dane kliniczne dotyczące rozanolixyzumabu nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie albuminy, która wiąże się w innym miejscu z FcRn.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Rozanolixyzumab w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, z objawami występującymi pomimo leczenia miastonii, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie: <ul style="list-style-type: none"> leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy)/przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rozanolixyzumabem.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 styczeń 2024 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1780/001-004
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. AChR - acetylcholine receptor (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. MuSK - muscle-specific tyrosine kinase).
Status leku sierocego	Komisja Europejska przyznała rozanolixyzumabowi status leku sierocego w leczeniu miastonii 22 kwietnia 2020 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Rystiggo, Program lekowy B.157

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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 & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>);

Wykonano również przeszukanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.10.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. do wytycznych opublikowanych po 05.01.2024 r. W wyniku wyszukiwania, do analizy włączono 3 opracowania: De Bleecker 2024, Gilhus 2024, GNS 2024.

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydstyginą w pierwszej linii leczenia oraz glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (m. in. azatiopryną, cyklosporyną, mykofenylem mofetylu, metroteksatem) w ramach drugiej linii. Jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii wytyczne wskazują na możliwość wykorzystania inhibitorów dopełniacza C5 (np. ekulizumab), inhibitorów FcRn (m. in. efgartigimod alfa) oraz terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B (np. rytuksymab). Dodatkowo niemieckie wytyczne GNS 2024 wskazują rozanoliksyzumab jako terapię pierwszego wyboru w przypadku pacjentów z wysoce aktywną chorobą (m. in. u chorych opornych na leczenie) z dodatnimi przeciwciałami anty-AChR oraz anty-MuSK.

W określonych przypadkach zaleca się również wykonanie tymektomii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>De Bleecker 2024 (Konsensus ekspertów) BELGIA</p>	<p><i>Zalecenia dotyczące uogólnionej miastonii dla:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłych chorych z przeciwciałami AChR +, LRP4+, MuSK+ lub seronegatywnych; - oMG; - kryzysu miastenicznego. <p>Odpowiedź na leczenie oraz kwalifikacja do zaawansowanego leczenia w przypadku uogólnionej miastonii różnią się w zależności od obecności grasiczaka, autoimmunologicznych przeciwciał związanych z miastenią, a także wieku wystąpienia choroby.</p> <p>Obecność grasiczaka lub powiększenie grasicy</p> <p>Jeżeli grasiczak lub powiększenie grasicy zostanie wykryte podczas obrazowania, obowiązkowo wykonuje się chirurgiczną resekcję grasicy (tymektomię) przez zespół doświadczonych specjalistów. W zależności od stanu klinicznego pacjenta, plazmaferaza może być stosowana w celu poprawy osłabienia układu oddechowego przed operacją u chorych z dysfagią pokarmów stałych lub płynów, lub problemami z oddychaniem. Grasiczaki, które nie zostały wycięte całkowicie należy dalej leczyć po operacji za pomocą interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego – radioterapia, chemioterapia, w oparciu o klasyfikację histopatologiczną.</p> <p>W przypadku hiperplazji niegrasicznej, tymektomia ze względu na duże opóźnienie efektu (do 3 lat) uznana jest za procedurę elektywną i powinna być stosowana tylko wtedy, gdy pacjent jest stabilny klinicznie oraz uznano go za zdolnego do poddania się: zabiegowi powodującemu ból pooperacyjny i czynnikiem mechanicznym ograniczającym funkcje oddechowe.</p> <p>Aktualne dane wskazują na zasadność tymektomii nawet kilka lat po wystąpieniu choroby.</p> <p>AChR+</p> <p>Terapią pierwszego wyboru dla dorosłych pacjentów z AChR+ jest pirydstygina.</p> <p>Chorzy z AChR + mają 90% szans a priori na pozytywny wpływ pirydstygininy na objawy choroby.</p> <p>U chorych z AChR+ bez grasiczaka, w wieku 18-50lat, należy rozważyć tymektomię najlepiej w ciągu pierwszych 5 lat od wystąpienia choroby, aby poprawić wyniki kliniczne oraz zminimalizować długoterminową ekspozycję na farmakoterapię. Limit wieku ustalono na podstawie badań, które obejmowały pacjentów w wieku 18-60 lat, jednakże wyniki nie potwierdzają zasadności tymektomii w podgrupie pacjentów w wieku 50 lat i starszych.</p> <p>Jeżeli objawy choroby u chorych z AChR+ nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia objawowego i/lub terapii immunosupresyjnych, pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia uzupełniającego inhibitorami FcRn (np. efgartigimod) lub inhibitorami C5 (np. ekulizumab).</p> <p>MuSK+</p> <p>Mimo, że u chorych z MuSK+ odpowiedź na leczenie pirydstyginą jest słaba i często lek ten wywołuje zdarzenia niepożądane, to nadal uważana jest za lek pierwszego wyboru. Z uwagi na słabą odpowiedź, należy rozważyć dodanie leczenia immunosupresyjnego na wczesnym etapie przebiegu choroby.</p> <p>W przypadku przynajmniej częściowej odpowiedzi na kortykosteroidy, należy do nich dołączyć niesteroidowe leki immunosupresyjne.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć deplecję komórek B (np. rytuksymab) na wczesnym etapie.</p> <p>Plazmaferaza może zostać rozważona jako terapia pomostowa w przypadku chorych z ciężkimi objawami opuszkowymi.</p> <p>Tymektomia nie jest wskazana.</p> <p>Trwają badania kliniczne u chorych z MuSK+, oceniające wpływ zaawansowanych terapii, takich jak inhibitor FcRn.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Gilhus 2024 (Konsensus ekspertów i przedstawicieli pacjentów) KRAJE NORDYCKIE</p>	<p><i>Zalecenia dotyczące miastonii uogólnionej</i></p> <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p><i>Inhibitory acetylocholinesterazy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pirydostygmina w dawce optymalnej powinna być podawana jako leczenie pierwszego wyboru u większości pacjentów z miastenią, - optymalna dawka może się różnić w zależności od potrzeb związanych aktywnością i być dostosowana do pacjenta, - terbutalina i salbutamol mogą być stosowane jako leczenie adjuwantowe. <p><u>Leczenie immunosupresyjne</u></p> <p><i>Leczenie standardowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z obniżoną jakością życia lub upośledzeniem czynnościowym związanym z miastenią, mimo optymalnego leczenia inhibitorem acetylocholinoesterazy, należy zastosować immunoterapię, - u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej miastenią należy zastosować kortykosteroidy w wysokich dawkach. - u pacjentów z łagodną miastenią można zastosować mniejsze dawki kortykosteroidów, zwykle z następującym stopniowym zwiększaniem dawki, - u pacjentów z uogólnioną miastenią należy zastosować niesteroidowy lek immunosupresyjny w celu uzyskania lepszej odpowiedzi klinicznej i umożliwienia zmniejszenia dawki steroidu, - azatiopryna jest zalecana jako niesteroidowy lek immunosupresyjny pierwszego wyboru, - mykofenolan, metotreksat i takrolimus są zalecane jako leki immunosupresyjne drugiej linii, - należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i niesteroidowych leków immunosupresyjnych po 1-2 latach u pacjentów ze stabilną remisją lub minimalnymi objawami. <p><i>Rytuksymab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - rytuksymab należy rozważyć jako lek immunosupresyjny pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, jako alternatywa dla sterydów i azatiopryny, - podanie rytuksymabu należy rozważyć u chorych opornych na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż w przypadku nowo występującej choroby, - nie ma wyraźnych korzyści ze stosowania pojedynczych dawek przekraczających 500 mg ani z powtarzanych dawek pulsacyjnych, - drugą dawkę należy rozważyć po 6 miesiącach lub później, w zależności od odpowiedzi klinicznej, - poziom IgG w surowicy należy zmierzyć przed każdym ponownym podaniem dawki, - określenie poziomu komórek B może zostać wykorzystane jako narzędzie do indywidualizacji odstępów między dawkami. <p><i>Inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie inhibitorów dopełniacza i antagonistów FcRn zależy od lokalnej dostępności, formalnego zatwierdzenia oraz zasad refundacji, - z uwagi na wysokie koszty leków inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane tylko w przypadku trudnych w leczeniu pacjentów z ciężką miastenią, którzy nie reagują na standardowe leczenie immunosupresyjne, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn działają szybko, mają udowodnione działanie z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z selektywnym wpływem na układ odpornościowy. Jeżeli koszty na to pozwalają i są akceptowalne, powinny być zalecane jako alternatywne leczenie drugiej linii, - inhibitory dopełniacza i antagoniści FcRn są zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii w ciężkich zaostreniach miasteni i przełomach miastenicznych. <p><u>Tymektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie diagnozy miasteni należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej lub rezonans magnetyczny w celu diagnozy grasiczaka, - grasiczaki należy usuwać chirurgicznie ze względu na ryzyko miejscowej inwazji, - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku poniżej 50 lat tymektomię należy wykonać w ciągu 4 miesięcy od diagnozy. Chory powinien być w stabilnym stanie klinicznym., - u pacjentów z niegrasiczakową uogólnioną miastenią, przeciwciałami AChR i wieku 50-65 lat należy rozważyć wczesną tymektomię, jeżeli nie osiągnięto minimalnych objawów lub pacjent ma znaczne skutki uboczne leczenia. Należy wziąć pod uwagę wiek biologiczny, choroby współistniejące, preferencje pacjenta oraz inne indywidualne czynniki., - zalecana jest operacja małoinwazyjna, szczególną uwagę należy zwrócić na usunięcie całej tkanki grasicy. <p><u>Terapie nowe i eksperymentalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - żadna z wymienionych terapii nie ma solidnych dowodów na kliniczną korzyść w leczeniu miasteni. Terapie nowe i eksperymentalne mogą zostać rozważone jedynie w wybranych, opornych na leczenie i bardzo ciężkich przypadkach miasteni z niezadowalającym efektem lub nietolerancją standardowych terapii., - tocilizumab ma dobry profil tolerancji i może zostać rozważony w leczeniu opornej na leczenie miasteni z ciężkimi lub umiarkowanymi ciężkimi objawami., - kladyrbina oraz inebilizumab mogą zostać rozważone jedynie w przypadku ciężkiej, opornej na leczenie miasteni,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- przeszczep komórek macierzystych jest zalecany jedynie w przypadku najcięższej odpornej na leczenie miastonii i tylko w ośrodkach o niskim wskaźniku powikłań.</p> <p><u>Przełom miasteniczny</u></p> <p>- wczesne objawy przełomu miastenicznego powinny prowadzić do natychmiastowego przyjęcia na oddział intensywnej terapii,</p> <p>- głównymi metodami leczenia zalecanymi w przypadku przełomu miastenicznego jest wymiana osocza i dożylnie podanie immunoglobuliny. Wybór powinien zostać dokonany na podstawie leczenia i indywidualnej oceny pacjenta.</p> <p>Po przełomie miastenicznym immunoterapię należy zazwyczaj zintensyfikować, zwiększając dawki leków i/lub podając dodatkowe leki.</p>
<p>GNS 2024 (Konsensus ekspertów) NIEMCY</p>	<p><i>Diagnostyka i leczenie zespołów miastenicznych</i></p> <p><i>Leczenie miastonii</i></p> <p>Terapia powinna się opierać na wieku, patologii grasicy, statusie Ab (AChR-Ab-, MuSK-Ab-, LRP4-Ab-dodatni, jak również seronegatywna miastenia uogólniona) i aktywności choroby (silne porozumienie).</p> <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p>W leczeniu objawowym miastonii należy zastosować inhibitory acetylocholinoesterazy, głównie pirydostygminę. Pirydostygminę należy stosować w leczeniu objawowym we wszystkich postaciach miastonii, w postaci o natychmiastowym i/lub przedłużonym uwalnianiu, w zależności od ciężkości choroby, chorób współistniejących, działań niepożądanych oraz indywidualnych dawek terapeutycznych sięgających do 720 mg. Dawki powyżej 720 g p. o. są tolerowane tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci i młodzieży należy zwrócić uwagę, żeby dawka była dostosowana do masy ciała (silne porozumienie).</p> <p>U pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością pirydostygminy można rozważyć zastosowanie ambenonium, neostygminy lub dystygminy (silne porozumienie).</p> <p><u>Leczenie łagodnej/umiarkowanej postaci miastonii</u></p> <p>Glikokortykosteroidy doustne należy stosować w leczeniu łagodnych/umiarkowanych do (wysokie) aktywne gMG/jMG i oMG jako podstawowy lek immunoterapeutyczny w dawce dostosowanej do ciężkości choroby przez możliwie najkrótszy okres oraz biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania i działania niepożądane (silne porozumienie).</p> <p>W przypadku AChR-Ab+, LRP4-AB+ i seronegatywnej miastonii uogólnionej o łagodnej/umiarkowanej aktywności oprócz leczenia objawowego jako terapię pierwszego wyboru należy rozważyć glikokortykosteroidy i/lub azatioprynę (+/- tymektomia). Natomiast jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus lub metotreksat jako leki drugiego wyboru w przypadku miastonii uogólnionej (stosować w przypadku braku skuteczności lub tolerancji, przeciwwskazań) (silne porozumienie).</p> <p>W przypadku miastonii ocznej oprócz leczenia objawowego, glikokortykosteroidy +/- azatioprynę należy stosować jako terapię modyfikującą przebieg choroby. Jako alternatywę dla azatiopryny można rozważyć mykofenolan mofetylu, metotreksat, takrolimus i cyklosporynę (silne porozumienie).</p> <p><u>Intensyfikacja terapii</u></p> <p>Leczenie objawowe (wysokie) aktywnej, w tym odpornej na leczenie miastonii, powinno zostać uzupełnione następującymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AChR-Ab+ → inhibitory dopełniacz (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) lub modulatory FcRn (efgartigimod, rozanoliksiyumab) +/- tymektomia (silne porozumienie) - miastonii LRP-Ab+ lub seronegatywny → inhibitory dopełniacza lub modulatorów FcRn +/- tymektomia (silne porozumienie) - AChR-Ab+, LRP4-Ab+ lub seronegatywny → jako leczenie pierwszego wyboru można uznać zmniejszenie poziomu przeciwciał CD20 (rytuksymab) dożylnie +/- tymektomia (silne porozumienie) <p>Stosowanie inhibitorów dopełniacza jest uzasadnione jedynie w przypadku dowodów na progresję o mechanizmie zależnym od dopełniacza (silne porozumienie).</p> <p>Lekami drugiej linii powinny być IVIG i plazmafereza/immunoabsorpcja. Inne leki lub procedury, takie jak autologiczna terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (AHSC), bortezomib i cyklofosfamid można rozważyć w indywidualnych przypadkach (silne porozumienie).</p> <p><u>Leczenie przełomu miastenicznego i zaostrzeń miastonii</u></p> <p>W przypadku zbliżającego się i oczywistego przełomu miastenicznego należy szybko przyjąć chorego i zapewnić mu leczenie na oddziale monitorującym lub oddziale intensywnej terapii posiadającym doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych. W tej sytuacji należy zastosować IVIG lub plazmaferezę/immunoabsorpcję (silne porozumienie).</p> <p><u>Leczenie postaci specyficznych dla przeciwciał</u></p> <p><i>MuSK-Ab+ (łagodna/umiarkowana aktywność)</i> → Leczenie objawowe inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE-I) musi zostać uzupełnione glikokortykosteroidami +/- azatiopryną jako leczenie pierwszego wyboru w celu modyfikacji przebiegu choroby.</p> <p>Rytuksymab* lub rozanoliksiyumab** należy stosować u pacjentów z (wysokie) aktywnym przebiegiem (w tym opornym na leczenie).</p> <p>Terapię drugiej linii należy wybrać analogicznie jak w przypadku miastonii z dodatnim wynikiem AChR-Ab (silne porozumienie).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>*W tym wskazaniu rytuksymab nie jest zarejestrowany (off-label).</p> <p>**Rozanoliksyzumab został zatwierdzony jedynie jako terapia dodana do standardowej terapii gMG MuSK-Ab+ i AChR-Ab+.</p> <p>Tymektomia</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z miastenią AChR-Ab+ w wieku od 18 do 65 lat tymektomię (przezmostkową lub minimalnie inwazyjną) należy wykonać jak najwcześniej w ciągu 2 lat i nie później niż 5 lat od potwierdzenia rozpoznania, - tymektomię można także rozważyć w przypadku seronegatywnej postaci uogólnionej miastenii i LRP4-Ab+ uogólnionej miastenii z wysoką aktywnością choroby w ciągu pierwszych 2 lat choroby, jeśli to możliwe, - u pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-Ab+ nie wolno wykonywać tymektomii, - tymektomię można także w przypadku uogólnionej AChR-Ab+ dziecięcej miastenii, decyzję podejmuje się indywidualnie (silne porozumienie). <p>Tymektomia w przypadku grasiczaka</p> <ul style="list-style-type: none"> - każdy pacjent z miastenią musi zostać zbadany pod kątem obecności grasiczaka. Grasiczaki należy usunąć chirurgicznie w każdym wieku, niezależnie od nasilenia miastenii. W wyjątkowych przypadkach, w zależności od wyników badań obrazowych, należy zastosować kompleksowe leczenie w postaci chemioterapii neoadjuwantowej lub radiochemioterapii. W zależności od wyniku badania histopatologicznego należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną., - jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do operacji i podejrzewa się grasiczaka, należy wykonać biopsję i w razie potrzeby zastosować leczenie zachowawcze (najczęściej radioterapię), - w zależności od przedoperacyjnego stopnia zaawansowania i doświadczenia chirurga, oprócz technik chirurgicznych przezmostkowych można rozważyć małoinwazyjne techniki chirurgiczne. - nawet u dzieci i młodzieży grasiczaka należy wykluczyć na podstawie morfologii obrazu (mimo, że występuje rzadko) (silne porozumienie).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
efgartigimod, rawulizumab subpopulacja z przeciwciałami anty-AChR	Tak	<p>(...) Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (GNS 2024, Gilhus 2024, De Bleecker 2024), opcji terapeutycznych leczenia miastenii uogólnionej, u chorych z przeciwciałami anty-AChR jako komparatory dla rozanoliksyzumabu przyjęto efgartigimod i rawulizumab (komparatory główne), natomiast u chorych z przeciwciałami anty-MuSK – rytuksymab (komparator główny, stosowany off-label; brak rejestracji i refundacji efgartigimodu i rawulizumabu u chorych z przeciwciałami anty-MuSK). Dodatkowo, z uwagi na projektowanie badań dla nowoczesnych terapii w leczeniu miastenii w porównaniu z placebo (terapia dodana do leczenia standardowego), jako komparator dodatkowy przyjęto placebo dodane do terapii standardowej, dopasowanej indywidualnie do potrzeb pacjenta.</p>	<p>W opinii analityków Agencji, wybór rytuksymabu jako komparatora uznano za zasadny u chorych z przeciwciałami anty-MuSK.</p> <p>Niemniej, w odniesieniu do populacji pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-AChR, wybór komparatora uznano za niepełny.</p> <p>Komentarz zawarto pod tabelą.</p>
rytuksymab - subpopulacja z przeciwciałami anty-MuSK	Tak		
placebo dodane do terapii standardowej – komparator dodatkowy	-		

W zależności od obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) jako komparatory dla analizowanej technologii obrano efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab oraz jako komparator dodatkowy PLC+SoC.

Rytuksymab jako komparator został uwzględniony w subpopulacji chorych z przeciwciałami anty-MuSK. Niemniej wytyczne kliniczne (GNS 2024, MGFA 2021) oraz zapisy PL B.157 (finansowanie zarówno w populacji MUSK-Ab+ oraz AChR-Ab+), wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu również u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin.

Prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk w swojej opinii w odniesieniu do populacji z AChR-Ab+ jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazała efgartigimod alfa, rawulizumab i rytuksymab. Przy czym w uzasadnieniu podano: *Wszystkie wymienione terapie z wyjątkiem rytuksymabu mają skuteczność udokumentowaną w badaniach klinicznych w seropozytywnej MG. Odpowiedź indywidualnych pacjentów na terapie biologiczne może się różnić, powinna być możliwość zmiany terapii w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, złej tolerancji poszczególnych leków na inny lek z B.157.*

W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora zarówno w populacji AChR-Ab+ oraz MuSK-Ab+.

W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca uzasadnia uwzględnienie rytuksymabu jako komparatora dla rozanoliksyzumabu jedynie w populacji chorych MuSK+ wskazując, że (...) wybór komparatorów w populacji AChR+ został również zdefiniowany zgodnie z wcześniejszym wnioskiem dla rawulizumabu, gdzie pomimo refundacji rytuksymabu nie został on uwzględniony jako komparator. Wybór komparatorów dla rawulizumabu został pozytywnie zaopiniowany przez AOTMiT (AWA Ultomiris 2024).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dr n. med. Elżbiety Klimiec-Moskał, zawartą w opracowaniu AOTMiT nr OT.422.1.6.2024 dotyczącym ryuksymabu (AOTMiT RTX) terapia ryuksymabem jest szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwciałami anty-MuSK.

Zgodnie z wytycznymi MGFA 2021 rytuksymab należy rozważyć jako wczesną opcję terapeutyczną u pacjentów z przeciwciałami MuSK+, u których odpowiedź na wstępną immunoterapię jest niezadowalająca. Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie miastonii z przeciwciałami AChR+ jest niepewna (brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wyniku skali MG-ADL w porównaniu z placebo wykazany w badaniu BeatMG) (MGFA 2021, Nowak 2022). Zgodnie z wynikami opracowania wtórnego Li 2025 łagodny przebieg choroby, brak oporności na leczenie, niska dawka rytuksymabu oraz obecność przeciwciał MuSK w porównaniu z przeciwciałami AChR przewidują lepszą skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z miastenią uogólnioną (Li 2025).

Ponadto należy zaznaczyć, że w ramach AE oraz BIA wnioskodawcy, SoC jako komparator nie został uwzględniony. W odpowiedzi na powyższą uwagę, zaznaczono, że „mając na uwadze obowiązywanie programu lekowego B.157 od 1 kwietnia 2024 r. oraz dostępność kilku opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania (efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab), a także biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby i kryteria włączenia do programu lekowego, realnym wyborem dla pacjenta we wnioskowanym wskazaniu jest stosowanie innowacyjnego leczenia. W związku z tym terapia standardowa (SoC) nie stanowi terapii, która zostanie zastąpiona przez rozanoliksyzumab. Rozanoliksyzumab będzie dodawany do terapii standardowej”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rozanoliksyzumabu (produkt leczniczy Rystiggo) w terapii dodanej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *acetylcholine receptor*; AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Kryteria selekcji badań dla rawulizumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. <i>acetylcholine receptor</i> ; AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. <i>muscle-specific tyrosine kinase</i>), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego. ⁴	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Interwencja	Rozanoliksyzumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ok. 7 mg/kg co tydzień przez 6 tygodni), w terapii dodanej do leczenia standardowego;	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> efgartigimod w dawce zgodnej z ChPL; rawulizumab w dawce zgodnej z ChPL; rytuksymab w terapii dodanej do leczenia standardowego; placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (komparator dodatkowy). 	Brak	-
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali MG-Activities of Daily Living scale (MG-ADL); odpowiedź MG-ADL (poprawa o $\geq 2,0$ lub $\geq 3,0$ punktu w stosunku do wartości wyjściowych); zmiana wyniku w skali MG Composite (MGC); zmiana wyniku w skali Quantitative MG scale (QMG); zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO "Zmęczenie i osłabienie mięśni"; zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO "Zmęczenie fizyczne"; zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO "Osłabienie mięśni opuszkowych"; odpowiedź MGC i QMG (klinicznie istotna poprawa o $\geq 3,0$ lub $\geq 5,0$ punktu w stosunku do wartości wyjściowych); tygodniowe zmiany wyników w skalach MG-ADL, MGC, QMG; tygodniowe zmiany wyników w skalach MG-ADL, MGC, QMG po wykluczeniu objawów ocznych; tygodniowe zmiany wyników w skali MG Symptoms PRO; czas do uzyskania odpowiedzi MG-ADL; 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji, badania dotyczące jedynie miar laboratoryjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników, 	-

⁴ w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR lub przeciwciał skierowanych przeciw MuSK.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne nasilenie objawów (wynik MG-ADL 0 lub 1); • zmiana wyniku w skali Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII); • zmiany wyników w skalach Patient Global Impressions of Severity (PGIS) i Patient Global Impression of Change (PGIC); • zmiana wyniku w skali Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale revised score (MG-QOL-15r); • zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L; • stosowanie terapii ratunkowej; • czas do zastosowania terapii ratunkowej; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu; • zgony; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ból głowy o nasileniu ciężkim, zaburzenia żołądkowo-jelitowe o nasileniu ciężkim, infekcje oportunistyczne). 	<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne sposoby podania rozanoliksyzumabu, • brak publikacji pełnotekstowej. 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak) 	-	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku angielskim i polskim* 	-	-

*na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Rozanoliksyzumab vs efgartigimod/rawulizumab/rytuksymab

Nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rozanoliksyzumabu w porównaniu do efgartigimodu, rawulizumabu lub rytuksymabu. W związku z tym, dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa opublikowane przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową – Chen 2023 i Sacca 2023. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem udostępnione przez wnioskodawcę.

Rozanoliksyzumab vs placebo

W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy), do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne - MycarinG (Bril 2023 – publikacja główna), w którym porównano rozanoliksyzumab w dawce 7 mg/kg z placebo, stosowanymi jako terapie dodane do aktualnie stosowanego leczenia w populacji pacjentów z miastenią uogólnioną.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych w zakresie porównania z placebo włączono badanie Bril 2021⁵ (wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na dawkowanie rozanoliksyzumabu niezgodne z uwzględnionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz badanie OLE stanowiącym przedłużoną obserwację chorych biorących udział w badaniu MycarinG. Dla porównań ROZ z placebo w analizie wnioskodawcy, przedstawiono również wyniki 2 opracowań wtórnych tj. Chen 2023, Sacca 2023 oraz 1 raport HTA (NICE 2024).

⁵ w niniejszej AWA odstąpiono do prezentacji wyników badania Bril 2021 z uwagi na dawkowanie niezgodne z ChPL. Szczegółowe wyniki zawierają w się w rozdz. 8.1 AKL wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę RCT MycarginG oraz przeglądów systematycznych Chen 2023 i Sacca 2023.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MycarinG (MG0003) (Bril 2023, Habib 2024, Habib 2024a, Jo 2023, Kamiński 2023, Mahuwala 2025, Regnault 2024, Antonini 2023, Bril 2024, Bril 2022, Bril 2023a, Bril 2023b, Matic 2023, Morel 2022, Pascuzzi 2025, Regnault 2024a, Sugimoto 2023, Vissing 2023, Vu 2023)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe (Azja, Europa, Ameryka Północna) wielośrodkowe (81 ośrodków, w tym 4 w Polsce), randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza</u>: Superiority</p> <p><u>Grupa badana (ROZ)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ROZ 7mg/kg raz w tyg. przez 6 tyg.. lub ROZ 10 mg/kg raz w tyg. przez 6 tyg. we wlewie dożylnym + standardowe leczenie <p><u>Grupa kontrolna (PLC)</u>: 0,9% wodny roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym + standardowe leczenie.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 6 tyg. leczenia + 8. tyg. obserwacji.</p> <p>U pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie choroby, można była rozważyć leczenie ratunkowe (dożylnie podanie immunoglobulin lub wymiana osocza). Po otrzymaniu leczenia ratunkowego, pacjent odbywał cotygodniowe wizyty, ale bez otrzymywania badanego leku do czasu przejścia do okresu obserwacji (po 6 tyg.). Pacjenci, którzy ukończyli okres obserwacji lub których nasilenie choroby uległo pogorszeniu w trakcie obserwacji mogli przejść do jednego z dwóch badań OLE.</p> <p><u>Metoda analizy wyników</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: analiza ITT, tj. wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. 	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania formularza świadomej zgody; Masa ciała co najmniej 35 kg; Pacjent miał udokumentowaną diagnozę uogólnionej miastonii (gMG) podczas 1. wizyty; Dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) lub mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK) podczas badania przesiewowego; Klasa MGFA od II do IV podczas 1. Wizyty; Wynik MG-ADL wynoszący co najmniej 3 (z czego ≥ 3 punkty dotyczyły objawów innych niż oczne) oraz wynik QMG wynoszący co najmniej 11 podczas badania przesiewowego (1. wizyta) i w punkcie wyjściowym (2. wizyta); Rozważana możliwość leczenia dodatkową terapią, tj. dożylnie podanie immunoglobulin lub wymiana osocza. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinicznie istotna czynna infekcja (np. sepsa, zapalenie płuc lub ropień) lub niedawno przebyta ciężka infekcja (wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami) w ciągu < 6 tyg. przed podaniem pierwszej dawki leku; Uczestnicy badania z potwierdzoną lub przebyłą gruźlicą; Oslabienie o ciężkim nasileniu (stopień 3 w skali MG-ADL) jamy ustnej/gardła lub układu oddechowego, bądź ci, u których podczas 1. lub 2. wizyty występował przełom miasteniczny lub jego zagrożenie; Całkowite stężenia IgG nie większe niż 5,5 g/l; Nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku lub historia nadwrażliwości nad inne leki FcRn; Całkowita ilość neutrofilii < 1500 komórek/mm³; Ciążą lub karmieniem piersią. <p><u>Liczba pacjentów (n=200)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ROZ 7 mg/kg: 66 ROZ 10 mg/kg: 67 PLC: 67 	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana wyniku w skali MG-ADL* względem wartości wyjściowej do 43 dnia. <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź MG-ADL* (poprawa o $\geq 2,0$ punkty w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43 (wizyta 10); zmiana wyniku w skali MG Composite (MGC)** od wartości początkowej do dnia 43; zmiana wyniku w skali QMG[^] od wartości początkowej do dnia 43; zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO^{^^} „Zmęczenie i osłabienie mięśni” od wartości początkowej do dnia 43; zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO „Zmęczenie fizyczne” od wartości początkowej do dnia 43; zmiana wyniku w skali MG Symptoms PRO „Oslabienie mięśni opuszkowych” od wartości początkowej do dnia 43; odpowiedź MGC i QMG (klinicznie istotna poprawa o $\geq 3,0$ punktu w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43; odpowiedź MG-ADL, MGC, i QMG w każdym kolejnym tygodniu; czas do uzyskania odpowiedzi MG-ADL; minimalne nasilenie objawów (wynik MG-ADL 0 lub 1); zmiana wyniku w skali Myasthenia Gravis Impairment Index (MGI), w tym podskal dotyczących objawów ocznych i uogólnionych; zmiany wyników w skalach Patient Global Impressions of Severity i Patient Global Impression of Change; zmiana wyniku w skali Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale revised score (MG-QOL-15r)[§]; zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L; stosowanie terapii ratunkowej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • czas do zastosowania terapii ratunkowej; • bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane.

AChR – receptor acetylocholino (ang. *acetylcholine receptor*); gMG – uogólniona miastenia; IgG – immunoglobulina; MG-ADL - MG-Activities of Daily Living scale; MGFA - *Myasthenia Gravis Foundation of America*; MGII - *Myasthenia Gravis Impairment Index*; MuSK - mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*); PLC – placebo; QMG - *Quantitative MG scale*; ROZ – rozanoliksyzumab.

*Skala MG-ADL (ang. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scale*) składa się z 8 domen, umożliwiających ocenę ciężkości objawów miastenii. Wyższe wyniki oznaczają cięższą postać choroby, a co za tym idzie większe trudności w wykonywaniu codziennych aktywności. Łączny wynik w skali MG-ADL mieści się w zakresie 0-24 punkty. Przyjmuje się, że 2-punktowa poprawa wyniku MG-ADL ma znaczenie kliniczne (MCID) (Wolfe 1999, Muppidi 2011).

**Skala MGC (ang. *Myasthenia Gravis-Composite*) została zwalidowana (Burns 2010) i sprawdza 10 pozycji, przy czym poszczególne pozycje mają różną wagę. Ogólny wynik mieści się w zakresie od 0 do 50, przy czym wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. W celu oceny skali MGC badacz lub wykwalifikowana osoba ocenia uczestnika badania w celu uzyskania punktów za wszystkie elementy z wyjątkiem dotyczących mówienia, żucia i połykania, które uczestnik badania ocenia samodzielnie. Za klinicznie znaczącą zmianę (MCID) uważa się zmianę o 3 punkty (Benatar 2012, Muppidi 2011, Burns 2010).

^Skala QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) to ustandaryzowany i zwalidowany punktowy system oceny stanu zdrowia chorego z miastenią (Barnett 2012). Skala sprawdza 13 elementów, w tym zajęcie oczu i twarzy, połykanie, mowę, siłę kończyn i natężoną pojemność życiową (FVC). Do oceny FVC przy każdym badaniu uczestnika badania należy używać tego samego spirometru i w miarę możliwości ta sama osoba powinna przeprowadzać ocenę. Punktacja dla każdej pozycji waha się od braku słabości (0) do poważnego osłabienia (3), przy ogólnym zakresie punktacji od 0 do 39. Im wyższy wynik QMG tym większe upośledzenie badanej funkcji. Szacuje się, że poprawa wyniku QMG o 2-3 punkty może wskazywać na klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia chorego (Barohn 1998). Zmiana o 2 punkty jest klinicznie istotna (MCID) u chorych z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, natomiast zmiana o 3 punkty jest klinicznie istotna u chorych z cięższym przebiegiem choroby (Thomsen 2020, Barnett 2018).

^^Skala MG Symptoms PRO (ang. *Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcome*) składa się z 42 pozycji w 5 skalach: objawy oczne (pozycje 1-5), objawy opuszkowe (poz. 6-15), objawy ze strony układu oddechowego (poz. 16-18), zmęczenie fizyczne (poz. 19-33), osłabienie mięśni i męczliwość (poz. 34-42). Uczestnik badania zostanie poproszony o wybranie opcji odpowiedzi, która najlepiej opisuje nasilenie objawów ocznych, opuszkowych i oddechowych w ciągu ostatnich 7 dni, przy użyciu 4-punktowej skali Likerta (od „brak” do „poważne”) oraz częstotliwość występowania zmęczenia fizycznego i osłabienia mięśni w ciągu ostatnich 7 dni, odpowiednio w 5-punktowej skali Likerta (od „ani razu” do „cały czas”). Wszystkie wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na poważniejsze objawy. Nie zdefiniowano wartości MCID dla skali MG Symptoms PRO.

§MG-QoL15r to krótka ankieta wypełniana przez uczestnika badania, która ma na celu ocenę niektórych aspektów jakości życia związanej z miastenią. Skala MG-QoL-15r została zaprojektowana w celu oceny perspektywy pacjenta w codziennej praktyce klinicznej lub w badaniu klinicznym. Skala MG-QoL-15r składa się z 15 elementów. W literaturze medycznej nie ma powszechnie ustalonego ani opublikowanego MCID dla MG-QoL15r.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.2 AKL wnioskodawcy. Charakterystykę badania OLE (MG0007), włączonego w ramach dodatkowych dowodów zawarto w Aneksie do analiz HTA przekazany przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie wymagań minimalnych.

Tabela 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania dla porównania ROZ vs EFG, RAW, RTX (źródło: AKL wnioskodawcy)

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Badania włączone dla poszczególnych interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe	
Chen 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (metaanaliza sieciowa)	Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią MGFA II-V	Przeciwciała monoklonalne podawane dożylnie lub podskórnym, w tym rozanoliksyzumab, efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab Komparator: placebo	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; • skala MG-QoL-15r; • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zgony z dowolnej przyczyny. 	<ul style="list-style-type: none"> • ROZ: MycarinG (Bril 2023) • EFG: ADAPT (Howard 2021), Howard 2019 • RAW: CHAMPION MG (Vu 2022) • RTX: BeatMG (Nowak 2022), RINOMAX (Piehl 2022)
Sacca 2023	Ocena skuteczności innowacyjnych terapii w leczeniu uogólnionej miastenii	Chorzy z uogólnioną miastenią	Terapie innowacyjne, w tym rozanoliksyzumab, efgartigimod,	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • skala MG-ADL; • skala QMG; • skala MGC; 	<ul style="list-style-type: none"> • ROZ: MycarinG (Bril 2023);

	(metaanaliza sieciowa)		rawulizumab, rytuksymab Komparator: placebo		• skala MG-QoL-15r.	<ul style="list-style-type: none"> • EFG: ADAPT (Howard 2021); • RAW: CHAMPION MG (Vu 2022); • RTX: BeatMG (Nowak 2022), RINOMAX (Piehl 2022)
--	------------------------	--	--	--	---------------------	--

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; RTX – rytuksymab

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.1. i 4.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 1.09.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość RCT MycarginG przy użyciu narzędzia Cochrane, określając ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach.

Jakość opracowań wtórnych Chen 2023, Sacca 2023 i NICE 2024 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu Chen 2023 oceniono jako umiarkowaną z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Zgodnie z oceną wnioskodawcy, opracowanie Sacca 2023 i raport NICE 2024 charakteryzowały się krytycznie niską jakością, z uwagi na brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

Jakość badania OLE została oceniona na 7/8 punktów (wysoka jakość) według skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób kolejny.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Ograniczenia opracowania wtórnego Chen 2023:

Badanie Chen 2023 miało kilka ograniczeń. Po pierwsze, uwzględniono ograniczoną liczbę badań randomizowanych, łącząc dane z 13 badań dla 1167 chorych, co mogło być źródłem braku istotnej statystycznie różnicy w wynikach. Po drugie, ocena ufności dla wielu porównań w analizie została oceniona jako niski lub bardzo niski ze względu na wyższy poziom pośredniości i niespójności zgodnie z wynikami Confidence in Network Meta-Analysis, co może być związane z pośrednimi porównaniami między różnymi przeciwciałami monoklonalnymi uwzględnionymi w badaniach. Uwzględnienie analiz pośrednich może ograniczyć wiarygodność opracowania. Po trzecie, ograniczenia stanowiły: niewielka liczba chorych włączonych do niektórych badań klinicznych fazy II i ich długość okresu obserwacji. Wreszcie, dane dotyczące parametrów takich jak odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał, zmiany poziomów IgG w surowicy i poziomy przeciwciał w porównaniu z wartościami wyjściowymi, były niedostępne w niektórych publikacjach. Ponadto różnice w projekcie badań, kryteriach włączenia i wyłączenia oraz cechach wyjściowych (np. średni wiek, stosunek płci i czas trwania choroby) mogły przyczynić się do rozbieżności statystycznych.

- Ograniczenia opracowania wtórnego Sacca 2023:

W badaniach włączonych do opracowania skuteczność leczenia oceniano po 26 tygodniach leczenia ekulizumabem i rawulizumabem, 28 dniach leczenia efgartigimodem, 43 dniach leczenia rozanoliksyzumabem, 12 tygodniach leczenia zilukoplanem oraz 16, 24 lub 52 tygodniach leczenia rytuksymabem. Ograniczeniami analizy Sacca 2023 są różne punkty odcięcia dla terapii z grupy antagonistów receptora Fc i inhibitorów białka C5 dopełniacza w ocenie skuteczności, różnice w kryteriach włączenia/wykluczenia między włączonymi badaniami (tj. dane serologiczne i wcześniejsze leczenie), ograniczona liczba chorych oraz brak odpowiednich badań porównawczych (Sacca 2023).

- Jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na umiarkowaną do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość opracowania wtórnego Chen 2023 została oceniona jako umiarkowana z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, braku opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych. Opracowanie Sacca 2023 charakteryzowało się krytycznie niską jakością, z uwagi na błędy w kilku domenach krytycznych skali AMSTAR 2 – brak informacji o protokole zarejestrowanym przed rozpoczęciem przeglądu, brak przedstawienia listy badań wykluczonych, brak uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.
- W badaniu MycarinG chorych obserwowano przez 8 tygodni po zakończeniu 6-tygodniowego cyklu leczenia. Łączny czas obserwacji wynosił 14 tygodni, jednak obserwacja ta była wystarczająca do zarejestrowania leku w leczeniu uogólnionej miastonii w European Medicines Agency (EMA 2023).
- Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania MycarinG była zasadniczo podobna pomiędzy grupami, z nieznacznie większym odsetkiem pacjentów płci żeńskiej w grupie placebo niż w grupach rozanoliksyzumabu i nieznacznie krótszym czasem trwania choroby w grupie rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg niż w grupie placebo. Skuteczność stosowania rozanoliksyzumabu w porównaniu z placebo w badaniu MycarinG oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. intention to treat), natomiast bezpieczeństwo - w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
- Wyniki badania MycarinG zostały opublikowane także na stronach internetowych clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu, ale z uwagi na większą wiarygodność, w przypadku rozbieżności, w ramach niniejszego przeglądu wykorzystano wyniki z publikacji pełnotekstowej.
- Ograniczeniem badania OLE (obserwacja długoterminowa chorych, którzy ukończyli badanie MycarinG lub którzy wymagali leczenia doraźnego w okresie obserwacji; przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych w zakresie porównania z placebo) jest brak publikacji pełnotekstowej i uwzględnienie jedynie wyników częściowych w abstraktach konferencyjnych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ROZ w ramach proponowanego PL mają być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem miastonii uogólnionej według MGFA z klas II, III lub IV. Jednak do badania MycarinG nie włączono pacjentów z nasileniem objawów IVb.
W odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje: Aktualny projekt programu lekowego jest wynikiem propozycji Ministerstwa Zdrowia w trakcie procesu i wynika zapewne z chęci ujednoczenia kryteriów dla wszystkich leków w programie B.157. W przeglądzie systematycznym nie stosowano kryteriów ograniczających do klas MGFA miastonii, a zatem analiza kliniczna została przeprowadzona szeroko.
- Badanie MycarinG obejmowało jeden 6-tygodniowy cykl terapii rozanoliksyzumabem. Przy czym w przypadku terapii rozanoliksyzumabem, zgodnie z proponowanymi w PL kryteriami wyłączenia, brak skuteczności terapii definiowany jest jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL ocenianej w tygodniu po zakończeniu pełnego drugiego i każdego kolejnego cyklu leczenia w porównaniu do wartości z punktu początkowego (6-tygodniowy okres leczenia oraz 8-tygodniowy okres obserwacji).
- Ocena skuteczności w badaniu MycarinG opierała się głównie na wynikach skal MG-ADL, MG-C, QMG oraz PRO, które w dużej części stanowiły subiektywną ocenę objawów przez pacjenta.
- W badaniu MycarinG, podczas procesu randomizacji, nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów pod względem przyjmowanych leków w terapii miastonii uogólnionej.

- Liczba uczestników z przeciwciałami anti-MuSK w badaniu MycarginG 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
- 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.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań dla rozanoliksyzumabu przeprowadzonych w specyficznym zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, a więc chorych z objawami pomimo leczenia miastonii, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie: leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu; stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy; utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA \geq IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy)/ przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rozanoliksyzumabem.*

(...) Aktualnie stosowane leczenie dla uczestników badania MycarginG w grupach rozanoliksyzumabu 7 mg i placebo obejmowało kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego (61%), leki immunosupresyjne (49%) i parasympatykomimetyki (86%; w tym inhibitory cholinesterazy). Brak jest jednak danych na temat wcześniej stosowanego leczenia. Ograniczenie dostępności do rozanoliksyzumabu w programie lekowym, pomimo braku spójności kryteriów z kryteriami włączenia do badania klinicznego MycarginG, ma jednak zapewnić lepszą kontrolę wydatków płatnika publicznego.

- *Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących rozanoliksyzumab z efgartigimodem, rawulizumabem lub rytuksymabem i przedstawienie wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa jedynie na podstawie opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, przegląd systematyczny z metaanalizą stanowi jednak najbardziej wiarygodne źródło danych (poziom klasyfikacji IA), natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku „W ostatecznej ocenie wykorzystuje się przede wszystkim odnalezione badania z najwyższego poziomu klasyfikacji. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne RCT (z metaanalizą danych pojedynczych pacjentów, metaanalizą wyników włączonych badań pierwotnych lub bez metaanalizy), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji docelowej, komparatora, badanego punktu końcowego, pod warunkiem że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań” (AOTMiT 2016).*
- *W ramach niniejszego przeglądu nie przedstawiono wyników w subpopulacjach chorych w zależności od liczby wcześniej stosowanych terapii (≥ 1 i ≥ 2), wyjściowego wyniku w skali QMG (≤ 15 pkt vs > 15 pkt) i czasu trwania choroby (< 4 lat vs ≥ 4 lat) (abstrakty Antonini 2023 i Vu 2023). Nie przedstawiono także wyników bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych na stronach internetowych clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu z uwagi na pojedyncze wystąpienia ($< 3\%$ w grupie).*
- *W niniejszym przeglądzie wartości średniej różnicy (MD) dla zmiennych ciągłych przedstawiono bezpośrednio z publikacji, natomiast w przypadku braku wyników MD w publikacji – obliczono na podstawie podanych wartości średnich zmian i SE w poszczególnych grupach.*
- *W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie rozanoliksyzumabu w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastonią w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.*
- *Ograniczeniem wyników metaanaliz sieciowych w zakresie porównania z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem jest brak przedstawienia osobnych wyników dla populacji chorych*

z przeciwciałami anty-AChR i anty-MuSK, jednak jest to uzasadnione z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anty-MuSK we włączonych badaniach klinicznych (11% w badaniu MycarinG, 4% w badaniu ADAPT, 0% w badaniu CHAMPION MG, <4% w badaniu RINOMAX i 0% w badaniu BeatMG).

- W zakresie porównania z placebo (komparator dodatkowy), w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio rozanoliksyzumab i placebo w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (MycarinG) oraz 3 opracowania wtórne (Chen 2023, Sacca 2023, NICE 2024), spełniające zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia do analizy. Ponadto w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badanie Brill 2021 (wykluczone z części właściwej przeglądu z uwagi na dawkowanie rozanoliksyzumabu niezgodne z uwzględnionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego) oraz badanie OLE, które było przedłużoną obserwacją chorych biorących udział w badaniu MycarinG.
- Ograniczeniem analizy pod kątem porównania z placebo (komparator dodatkowy) jest włączenie jedynie 1 badania randomizowanego, w którym w analizowanych grupach (rozanoliksyzumab 7 mg/kg i placebo) wzięło udział 133 chorych. Biorąc pod uwagę fakt, iż miastenia jest chorobą rzadką (EMA 2020), niewielka liczebność populacji w badaniu randomizowanym jest uzasadniona.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, a więc chorych z objawami pomimo leczenia miastении, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie:
 - leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu;
 - stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jednego przez co najmniej 12 m-cy, drugiego co najmniej 6 m-cy;
 - utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA \geq IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy)/ przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia terapią dostępną w ramach programu lekowego.

Stosowane leczenie dla uczestników badania MycarinG w grupach rozanoliksyzumabu 7 mg i placebo obejmowało kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego (61%), leki immunosupresyjne (49%) i parasympatykomimetyki (86%; w tym inhibitory cholinesterazy). Brak jest jednak danych na temat wcześniej stosowanego w badaniu leczenia, w tym o poszczególnych liniach leczenia.

W odniesieniu do prośby Agencji o ocenę wiarygodności zewnętrznej przedstawionych dowodów zawartej w piśmie w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje: *Dla każdego spośród leków dostępnych w ramach programu lekowego B.157 w zbliżonej do wnioskowanej dla rozanoliksyzumabu populacji chorych (efgartigimod, rawulizumab) nie ma dostępnych danych w tak zdefiniowanej populacji. Nie jest możliwe pokazanie wyników w specyficznie zdefiniowanej populacji docelowej odpowiadającej ograniczeniom programu lekowego również dla rozanoliksyzumabu, tym bardziej, że można się spodziewać, że kryteria włączenia do programu lekowego były podyktowane ograniczeniami budżetowymi, a nie skutecznością terapii. Ograniczenie dostępności do rozanoliksyzumabu w programie lekowym względem wskazania rejestracyjnego, pomimo braku spójności kryteriów w programie z kryteriami włączenia do badania klinicznego MycarinG, ma zapewnić lepszą kontrolę wydatków płatnika publicznego.*

- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących rozanoliksyzumab z efgartigimodem, rawulizumabem lub rytuksymabem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa powyższych terapii oparto na wynikach opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 i Sacca 2023) i analizy MAIC udostępnionej przez wnioskodawcę. Przy czym należy zauważyć, że wyniki raportowane w ramach uwzględnionych porównań pośrednich obarczone są niepewnością. Niepewność ta wynika m.in. z heterogeniczności badań, w tym różnic w zakresie kryteriów włączenia/wykluczenia (np. status przeciwciał, wcześniejsze leczenie – badania obejmowały pacjentów opornych na leczenie, jak i nowo zdiagnozowanych), czasu stosowania terapii, okresu obserwacji, definicji punktów końcowych). Dodatkowo, badania te obejmowały niewielką liczbę pacjentów, co również ogranicza wiarygodność porównań.

W ramach wniosków autorzy przeglądów Chen (2023) oraz Sacca (2023), biorąc pod uwagę ograniczenia przeprowadzonych porównań, wskazują m.in. na zasadność przeprowadzenia dalszych badań bezpośrednich (head-to-head) oraz szeroko zakrojonych badań obserwacyjnych, które pozwolą potwierdzić uzyskane wyniki.

- Kolejnym ograniczeniem jest brak osobnych analiz dla pacjentów z przeciwciałami anti-AChR (porównanie ROZ vs RAW, EFG) i anti-MuSK (porównanie ROZ vs RTX), co uniemożliwia pełną ocenę skuteczności w tych podgrupach. Przy czym, z uwagi na niewielką liczebność chorych z przeciwciałami anti-MuSK we włączonych badaniach klinicznych przeprowadzenie takich porównań jest w znacznym stopniu utrudnione
- Ponadto, zgodnie z AKL wnioskodawcy, skuteczność rozanoliksyzumabu w porównaniu z efgartigimodem, rawulizumabem oraz rytuksymabem oceniano na podstawie dwóch opublikowanych metaanaliz sieciowych (Chen 2023 oraz Sacca 2023). Dodatkowo, wyłącznie dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem przedstawiono analizę MAIC przygotowaną przez wnioskodawcę. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że „Porównanie na podstawie analizy MAIC zostało przeprowadzone jedynie w ramach tej samej klasy leków. Wnioskodawca nie dysponuje analizą MAIC dla rozanoliksyzumabu w porównaniu do rawulizumabu i rytuksymabu”. Przy czym nadal nie wyjaśniono przyczyny braku przeprowadzenia analizy MAIC dla porównania z rawulizumabem i rytuksymabem.

- W ramach przedstawionych w AKL porównań pośrednich ROZ z efgartigimodem oraz rawulizumabem, wnioskodawca uwzględnił badania RCT obejmujące dane krótkoterminowe. Nie przedstawiono natomiast analizy/porównania długoterminowych wyników klinicznych raportowanych dla powyższych interwencji w przedłużeniach badań RCT.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Rozanoliksyzumab vs efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab

- Opracowania wtórne opublikowane – Chen 2023, Sacca 2023

W przeglądzie Sacca 2023, dla porównania rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, stosowanymi w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia w populacji chorych z uogólnioną miastenią wykazano brak IS różnic w odniesieniu do redukcji wyniku w skali MG-ADL. Przy czym, w przeglądzie Chen 2023, różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej na korzyść rozanoliksyzumabu⁶. Brak IS różnic między ROZ i EFG raportowano dla redukcji wyniku skali QMG, MGC i MG-QoL-15r zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

Dla porównania rozanoliksyzumabu z rawulizumabem, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic dla wyniku w skali MG-ADL, QMG i MG-QoL-15r między ROZ i EFG zarówno w przeglądzie Chen 2023 i Sacca 2023.

Dla porównania rozanoliksyzumabu z rytuksymabem raportowano brak IS różnic w odniesieniu do wyniku skali MG-ADL. Brak IS różnic raportowano również dla redukcji wyniku w skali MGC i QMC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Analiza skuteczności – opracowania wtórne ROZ 7 mg/kg vs EFG, RAW, RTX (źródło: AKL wnioskodawcy)

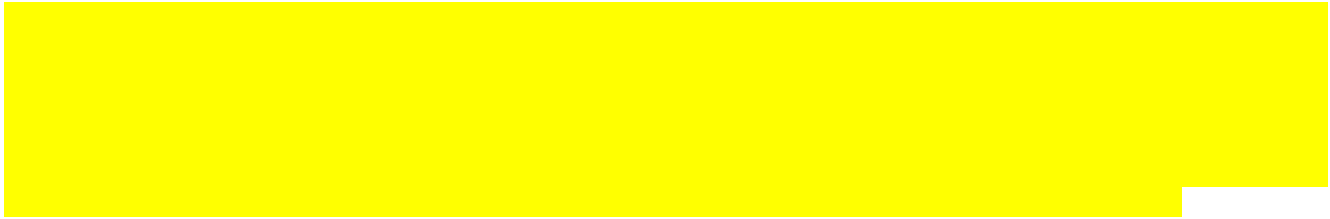
Punkt końcowy	Badanie	MD [95%CI]		
		ROZ vs EFG	ROZ vs RAW	ROZ vs RTX
MG-ADL, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-2,00 [-3,70; -0,33], <0,05	-0,89 [-2,26; 0,48], ns	-1,64 [-3,5; 0,2], ns
	Sacca 2023	0,02 [-1,41; 1,46], ns	-0,89 [-2,36; 0,59], ns	-1,68 [-3,39; 0,03], ns
MGC, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-3,14 [-5,55; -0,7], <0,05	-	-2,2 [-5,81; 1,4], ns
QMG, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-1,7 [-4,13; 0,76], ns	-1,49 [-3,66; 0,7], ns	-1,66 [-4,52; 1,21], ns
	Sacca 2023	1,72 [-0,54; 3,98], ns	-1,48 [-3,58; 0,62], ns	-1,62 [-4,27; 1,03], ns
MG-QoL-15r, zmiana od wartości początkowej	Chen 2023	-0,55 [-2,96; 1,87], ns	-1 [-2,81; 0,81], ns	-

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; RTX – rytuksymab; MG-ADL – Skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale).

⁶Jak wskazuje wnioskodawca: *Obserwowane różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w badaniach włączonych do poszczególnych metaanaliz - do opracowania Chen 2023 włączono badanie 2 fazy dla efgartigimodu (Howard 2019), natomiast w opracowaniu Sacca 2023 nie uwzględniono tego badania.*

Rozanoliksyzumab vs efgartigimod

- Analiza MAIC – dane nieopublikowane (opracowanie udostępnione przez wnioskodawcę)



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Analiza skuteczności (źródło: AKL wnioskodawcy)

ROZ – rozanoliksyzumab; EFG – efgartigimod;

Tabela 12. Analiza skuteczności (źródło: AKL wnioskodawcy)

Tabela 13. Analiza skuteczności – (źródło: AKL wnioskodawcy)

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; EFG – efgartigimod; MG-ADL – Skala oceny czynności dnia codziennego w miasteni (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale)

Rozanoliksyzumab vs placebo – RCT Mycargin⁷

⁷ w przedmiotowej AWA prezentację wyników badania MycarginG ograniczono do I i II-rzędowych punktów końcowych. Pozostałe wyniki zawierają w rozdz. 14.4.5-9.

Zgodnie z wynikami badania MycarinG, redukcja wyniku skali MG-ADL była istotnie statystycznie i klinicznie większa w grupie rozanoliksyzumabu 7 mg/kg niż w grupie placebo, zarówno w populacji całkowitej (MD=-2,59 [95%CI: -4,09; -1,25], p<0,0001), jak i w subpopulacjach chorych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR (MD=-1,94 [97,5%CI: -3,06; -0,81], p<0,05) lub przeciwciał skierowanych przeciw MuSK (MD=-9,56 pkt [97,5%CI: -15,25; -3,87], p<0,05).

Łącznie odpowiednio 71,9% i 31,3% pacjentów w grupie otrzymującej rozanoliksyzumab i placebo spełniło kryteria odpowiedzi według MG-ADL (istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi MG-ADL w grupie ROZ w PLC - poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 2 punkty).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14. Analiza skuteczności w badaniu MycarinG – skala MG-ADL (1-rzędowy punkt końcowy): ROZ 7 mg/kg vs PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Parametr	ROZ 7 mg/kg (N=66)	N	PLC (N=67)	N
Skala MG-ADL					
Zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-3,37 (0,49)	66	-0,78 (0,49)	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-2,59 [-4,09; -1,25], p<0,0001			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych AChR+	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-3,03 (0,89)	60 [^]	-1,10 (0,87)	59 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-1,94 [-3,06; -0,81], p<0,05			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych MuSK+	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-7,28 (1,94)	5 [^]	-2,28 (1,95)	8 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-9,56 [-15,25; -3,87], p<0,05			

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; PLC – placebo; MG-ADL – Skala oceny czynności dnia codziennego w miastenii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale)

[^]przyjęto liczebności wszystkich chorych AChR+/MuSK+.

Tabela 15. Analiza skuteczności w badaniu MycarinG – odpowiedź na leczenie i minimalne nasilenie objawów MG-ADL: ROZ 7 mg/kg vs PLC

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie po 8 dniach*	23 (35) / 16 (24)	66 / 67	1,70 [0,80; 3,63]	ns	0,11 [-0,04; 0,26]	ns	na
Odpowiedź na leczenie po 43 dniach*	46 (72) / 20 (31)	64 / 64	5,41 [2,58; 11,34]	<0,00001	0,40 [0,24; 0,55]	<0,00001	3 [2; 5]
Odpowiedź na leczenie def. post hoc po 8 dniach [^]	16 (24) / 6 (9)	66 / 67	3,25 [1,18; 8,93]	0,02	0,15 [0,03; 0,28]	0,02	7 [4; 35]
Odpowiedź na leczenie def. post hoc po 43 dniach [^]	36 (56) / 13 (20)	64 / 64	4,98 [2,30; 10,82]	<0,0001	0,35 [0,20; 0,50]	<0,00001	3 [2; 6]
Minimalne nasilenie objawów**	17 (26) / 2 (3)	66 / 67	11,28 [2,49; 51,11]	0,002	0,23 [0,11; 0,34]	<0,0001	5 [3; 9]
Odpowiedź na leczenie po 43 dniach* – u chorych AChR+	40 (69) / 19 (3)	58 / 57	4,44 [2,03; 9,72]	0,0002	0,36 [0,19; 0,53]	<0,0001	2 [1; 5]
Odpowiedź na leczenie po 43 dniach* – u chorych MuSK+	5 (100) / 1 (14)	5 / 7	47,67 [1,60; 1422,69]	0,03	0,86 [0,51; 1,21]	<0,00001	2 [1; 2]

* poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 2 punkty; [^] poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 3 punkty; ** wynik MG-ADL 0 lub 1.

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; PLC – placebo;

Istotnie statystycznie różnice na korzyść ROZ odnotowano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych tj. zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii w skali QMG, redukcji wyniku skali MGC oraz dla punktów końcowych oceniających jakość życia (redukcja wyniku skali MG Symptoms PRO - zmęczenie i osłabienia mięśni, zmęczenie fizyczne oraz osłabienia mięśni opuszkowych).

Tabela 16. Analiza skuteczności w badaniu MycarinG – 2-rzędowe punkt końcowe: ROZ 7 mg/kg vs PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Parametr	ROZ 7 mg/kg (N=66)	N	PLC (N=67)	N
Skala MGC					
Zmiana od wartości początkowej*	Średnia zmiana od wartości początkowej, SE	-5,93 (0,92)	66	-2,03 (0,92)	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-3,90 [-6,63; -1,25], p=0,0004			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych AChR+**	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-4,45 (1,66)	60 [^]	-1,83 (1,64)	59 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-2,62 [-4,79; -0,45], p<0,05			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych MuSK+**	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-14,14 (2,55)	5 [^]	1,40 (2,34)	8 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-15,54 [-22,48; -8,59], p<0,05			
Skala QMG					
Zmiana od wartości początkowej*	Średnia zmiana od wartości początkowej, SE	-5,40 (0,68)	66	-1,92 (0,68)	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-3,48 [-5,61; -1,58], p<0,0001			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych AChR+**	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-6,14 (1,27)	60 [^]	-3,09 (1,25)	59 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-3,05 [-4,65; -1,44], p<0,05			
Zmiana od wartości początkowej – u chorych MuSK+**	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	-10,79 (2,51)	5 [^]	-3,87 (2,21)	8 [^]
	MD [97,5%CI]: ROZ vs PLC	-6,92 [-14,24; 0,41], p=ns			
Skala MG Symptoms PRO – populacja całkowita					
Zmęczenie i osłabienie mięśni***	Średnia zmiana od wartości początkowej	-23,03	66	-10,59	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-12,44 [-21,80; -4,09], p=0,0003			
Zmęczenie fizyczne***	Średnia zmiana od wartości początkowej	-19,29	66	-10,64	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-8,65 [-18,06; -0,13], p=0,0120			
Osłabienie mięśni opuszkowych***	Średnia zmiana od wartości początkowej	-14,84	66	-3,52	67
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-11,32 [-18,96; -5,00], p=0,0001			
Skala MG Symptoms PRO – populacja chorych AChR+					
Zmęczenie i osłabienie mięśni**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-18,74 (5,72)	60 [^]	-10,32 (5,63)	59 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-8,42 [-15,46; -1,38], p<0,05			
Zmęczenie fizyczne**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-14,47 (5,73)	60 [^]	-9,23 (5,64)	59 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-5,24 [-12,37; 1,89], p=ns			
Osłabienie mięśni opuszkowych**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-16,30 (4,37)	60 [^]	-6,99 (4,30)	59 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-9,31 [-14,88; -3,73], p<0,05			
Skala MG Symptoms PRO – populacja chorych MuSK+					
Zmęczenie i osłabienie mięśni**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-52,61 (10,61)	5 [^]	1,58 (8,93)	8 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-54,19 [-85,44; -22,95], p<0,05			
Zmęczenie fizyczne**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-32,36 (12,16)	5 [^]	-4,81 (12,24)	8 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-27,55 [-62,45; 7,35], p=ns			

Punkt końcowy	Parametr	ROZ 7 mg/kg (N=66)	N	PLC (N=67)	N
Osłabienie mięśni opuszkowych**	Średnia zmiana od wartości początkowej	-49,34 (11,97)	5 [^]	-12,61 (11,13)	8 [^]
	MD [95%CI]: ROZ vs PLC	-36,73 [-70,74; -2,72], p<0,05			
Kwestionariusz EQ-5D-5L VAS					
Zmiana od wartości początkowej***	Średnia zmiana od wartości początkowej (SE)	12,2 (19,9)	66	6,1 (18,2)	67

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; PLC – placebo;

*wyniki na podstawie publikacji Brill 2023 (wartości SE na podstawie publikacji Habib 2024);

**na podstawie publikacji Habib 2024;

***na podstawie publikacji Brill 2023;

[^] przyjęto liczebności wszystkich chorych AChR+/MuSK+;

poprawa wyniku skali MG-ADL o ≥ 2 punkty;

Dodatkowe dowody naukowe

Badanie OLE

Chorzy, którzy ukończyli badanie MycarinG (MG0003) lub którzy wymagali leczenia doraźnego w okresie obserwacji, mogli zostać włączeni do badania MG0004, a następnie badania MG0007 lub bezpośrednio do badania MG0007. Do badania MycarinG (MG0003) włączono chorych wieku ≥ 18 lat z uogólnioną miastenią, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR lub przeciwciał skierowanych przeciw MuSK, dla których rozważano możliwość leczenia dodatkową terapią, taką jak dożylnie podawanie immunoglobulin lub wymiana osocza. W badaniu MG0004 pacjentów ponownie randomizowano do grup rozanoliksyzumabu w dawkach 7 mg/kg lub 10 mg/kg podawanych co tydzień przez maksymalnie 52 tygodnie, po czym następował 8-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu MG0007 chorzy otrzymywali rozanoliksyzumab w cyklach 6-tygodniowych, po których następował okres obserwacji wynoszący ≤ 16 tygodni. Chorzy, którzy otrzymali ≥ 6 tygodni terapii rozanoliksyzumabem w badaniu MG0004 mogli zostać włączeni do badania MG0007.

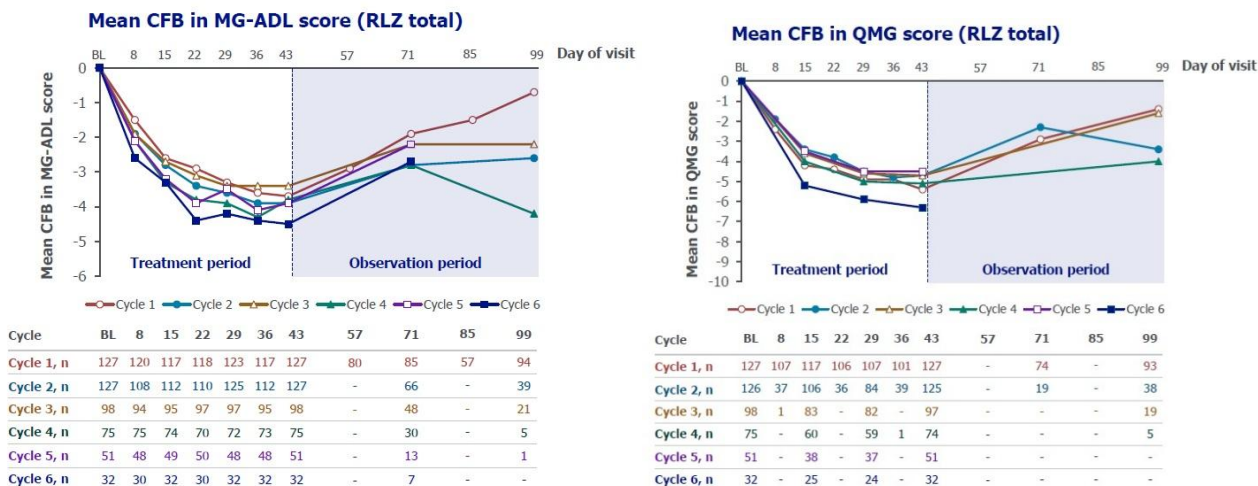
W ramach analizy danych w badaniu OLE, pod kątem skuteczności analizowano dane dla chorych, którzy otrzymali ≥ 2 cykle leczenia rozanoliksyzumabem podawane w zależności od oceny klinicznej, w badaniach MycarinG, MG0004 (pierwsze 6 tygodni) i MG0007 (analiza okresowa). W ramach zbiorczej oceny OLE pod kątem bezpieczeństwa analizowano dane dla chorych, którzy otrzymali ≥ 1 cykl leczenia w badaniach MycarinG i MG0007.

Zgodnie z wynikami analizy odpowiedź na leczenie była stała we wszystkich cyklach 1–6. Średnia zmiana wyniku skali MG-ADL od wartości początkowej do uzyskanej w 43. dniu w kolejnych cyklach dla wszystkich chorych leczonych rozanoliksyzumabem wynosiła: cykl 1 (n=127): -3,7 pkt; cykl 2 (n=127): -3,9 pkt; cykl 3 (n=98): -3,4 pkt; cykl 4 (n=75): -3,8 pkt; cykl 5 (n=51): -3,9 pkt; cykl 6 (n=32): -4,5 pkt. Średnia zmiana wyniku skali QMG od wartości początkowej do uzyskanej w 43 dniu w kolejnych cyklach dla wszystkich chorych leczonych rozanoliksyzumabem wynosiła: cykl 1 (n=127): -5,4 pkt; cykl 2 (n=125): -4,7 pkt; cykl 3 (n=97): -4,7 pkt; cykl 4 (n=74): -5,1 pkt; cykl 5 (n=51): -4,5 pkt; cykl 6 (n=32): -6,3 pkt. Redukcja wyniku skali MGC była stała we wszystkich cyklach.

W cyklu 1, 74,0% (94/127) i 68,5% (87/127) chorych uzyskało odpowiedź na leczenie w skalach odpowiednio MG-ADL i QMG w dniu 43. Wśród chorych odpowiadających na leczenie w skali MG-ADL w cyklu 1, wskaźniki odpowiedzi MG-ADL pozostały wysokie w kolejnych cyklach (cykl 2: 78,7% [74/94]; cykl 3: 77,1% [54/70]; cykl 4: 78,0% [46/59]). Podobne wzorce odpowiedzi QMG zaobserwowano wśród chorych odpowiadających na leczenie w skali QMG w cyklu 1 (cykl 2: 67,4% [58/86]; cykl 3: 76,2% [48/63]; cykl 4: 69,2% [36/52]). Spośród 33 (26,0%) chorych nieodpowiadających na leczenie MG-ADL w cyklu 1, 63,6% (21/33) odpowiedziało na leczenie w cyklu 2. Spośród 40 (31,5%) chorych nieodpowiadających na leczenie w skali QMG w cyklu 1, 51,3% (20/39) odpowiedziało na leczenie w cyklu 2 (Pascuzzi 2024, Vissing 2024, Graham 2024).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego) wystąpiły u 77,4% i 91,6% chorych otrzymujących ≥ 1 cykl rozanoliksyzumabu w dawkach 7 mg/kg i 10 mg/kg.

Skuteczność rozanoliksyzumabu oceniana w zakresie wielu punktów końcowych utrzymywała się w trakcie cyklicznego leczenia stosowanego zgodnie z oceną kliniczną.



Rysunek 1. Analiza OLE – zmiana MG-ADL oraz QMG (Bril 2025).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Rozanoliksyzumab vs efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab

- Opracowania wtórne opublikowane – Chen 2023

W opublikowanej metaanalizie sieciowej Chen 2023, wykazano, że stosowanie rozanoliksyzumabu było związane z istotnie statystycznie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie niż stosowanie efgartigimodu (OR=3,125 [95%CI: 1,06; 9,09], p<0,05). Brak IS różnic dla powyższego punktu końcowego odnotowano w przypadku porównania z rawalizumabem i rytuksymabem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane łącznie: ROZ 7 mg/kg vs EFG, RAW, RTX.

Punkt końcowy	Badanie	ROZ vs EFG		ROZ vs RAW		ROZ vs RTX	
		OR [95%CI]	P	OR [95%CI]:	p	OR [95%CI]:	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	Chen 2023	3,125 [1,06; 9,09]	<0,05	2,13 [0,76; 5,88]	ns	1,54 [0,31; 7,69]	ns
Nudności	Chen 2023	1,35 [0,29; 6,25]	Ns	1 [0,21; 4,76]	ns		

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; RTX – rytuksymab

Rozanoliksyzumab vs placebo – RCT MycarginG

Zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie i zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupach rozanoliksyzumabu 7 mg/kg i placebo (brak IS różnic w między ROZ vs PLC).

W badaniu nie obserwowano zgonów.

W grupie rozanoliksyzumabu 7 mg/kg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=2,05 [95%CI: 1,01; 4,15], p=0,05).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MycarginG – zdarzenia niepożądane łącznie: ROZ 7 mg/kg vs PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	52 (81) / 45 (67)	64 / 67	2,12 [0,94; 4,76]	ns	0,14 [-0,01; 0,29]	ns	na
Ciężkie ZN (serious)	5 (8) / 6 (9)	64 / 67	0,86 [0,25; 2,98]	ns	-0,01 [-0,11; 0,08]	ns	na
ZN o ciężkim nasileniu (severe)	3 (5) / 3 (4)	64 / 67	1,05 [0,20; 5,40]	ns	0,002 [-0,07; 0,07]	ns	na

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	0 (0) / 0 (0)	64 / 67	-	-	0,0000 [-0,03; 0,03]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	2 (3) / 2 (3)	64 / 67	1,05 [0,14; 7,67]	ns	0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
ZN związane z leczeniem	32 (50) / 22 (33)	64 / 67	2,05 [1,01; 4,15]	0,05	0,17 [0,01; 0,34]	0,04	5 [2; 186]

Skróty: ROZ – rozanoliksyzumab; PLC – placebo; ZN – zdarzenia niepożądane

W zakresie poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie rozanoliksyzumabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały ból głowy, gorączka, nadciśnienie. Dla pozostałych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MycarinG: ROZ 7 mg/kg vs PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	ROZ 7 mg/kg (N=64*)	PLC (N=67)	OR (95%CI); p	RD (95%CI); p	NNH (95%CI)
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Ból głowy	29 (45)	13 (19)	3,44 (1,57; 7,51); 0,002	0,26 (0,10; 0,41); 0,001	2 (1;4)
Biegunka	16 (25)	9 (13)	2,15 (0,87; 5,29); ns	0,12 (-0,02; 0,25) ns	bd
Gorączka	8 (13)	1 (1)	9,43 (1,14; 77,70); 0,04	0,11 (0,02; 0,20); 0,01	9 (5; 41)
Nudności	5 (8)	5 (7)	1,05 (0,29; 3,82); ns	0,003 (-0,09; 0,09); ns	bd
Ból stawów	4 (6)	2 (3)	2,17 (0,38; 12,26); ns	0,03 (-0,04; 0,10); ns	bd
Zapalenie nosogardzieli	1 (2)	3 (4)	0,34 (0,03; 3,34); ns	-0,03 (-0,09; 0,03); ns	bd
Ból mięśni	2 (3)	1 (1)	2,13 (0,19; 24,07); ns	0,02 (-0,04; 0,07); ns	bd
Wymioty	2 (3)	1 (1)	2,13 (0,19; 24,07); ns	0,02 (-0,04; 0,07); ns	bd
Ciężkie wymioty	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd
Nadciśnienie	5 (8)	0 (0)	12,48 (0,68; 230,44); ns	0,08 (0,01; 0,15); 0,03	12 (6; 133)
Zakażenie dróg moczowych	2 (3)	4 (6)	0,51 (0,09; 2,88); ns	-0,03 (-0,10; 0,04); ns	bd
Pogorszenie miastonii	1 (2)	1 (1)	1,05 (0,06; 17,11); ns	0,001 (-0,04; 0,04); ns	bd
Przełom miasteniczny	0 (0)	2 (3)	0,20 (0,01; 4,31); ns	-0,3 (-0,08; 0,02); ns	bd
Infekcje [^]	10 (16)	13 (19)	0,77 (0,31; 1,90); ns	-0,04 (-0,17; 0,09); ns	bd
Infekcje o nasileniu ciężkim	0 (0)	1 (1)	0,34 (0,01; 8,59); ns	-0,01 (-0,06; 0,03); ns	bd
Infekcje oportunistyczne	0 (0)	0 (0)	-	0,000 (-0,03; 0,03); ns	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	2 (3)	1 (1)	2,13 (0,19; 24,07); ns	0,02 (-0,04; 0,07); ns	bd
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [^]	4 (6)	2 (3)	2,17 (0,38; 12,26); ns	0,03 (-0,04; 0,10); ns	bd
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	2 (3)	0 (0)	5,40 (0,25; 114,69); ns	0,03 (-0,02; 0,08); ns	bd
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (o nasileniu ciężkim)					
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie	2 (3)	0 (0)	5,40 (0,25; 114,69); ns	0,03 (-0,02; 0,08); ns	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd
Biegunka (z wyłączeniem infekcyjnej)	0 (0)	0 (0)	-	0,00 (-0,03; 0,03); ns	bd
Biegunka	0 (0)	0 (0)	-	0,00 (-0,03; 0,06); ns	bd
Objawy nudności i wymiotów	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd

Punkt końcowy	ROZ 7 mg/kg (N=64*)	PLC (N=67)	OR (95%CI); p	RD (95%CI); p	NNH (95%CI)
Wymioty	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd
Zaburzenia układu nerwowego	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd
Ból głowy	1 (2)	0 (0)	3,19 (0,13; 79,73); ns	0,02 (-0,03; 0,06); ns	bd

Skróty: bd – brak danych; NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. number needed to harm); ns – nie osiągnięto; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); ROZ – rozanoliksyzumab.

Badania dodatkowe

Analiza OLE

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego) wystąpiły u 77,4% i 91,6% chorych otrzymujących ≥ 1 cykl rozanoliksyzumabu w dawkach 7 mg/kg i 10 mg/kg (Bril 2023b, Welton 2023). Łącznie 169/188 (89,9%) pacjentów otrzymujących ≥ 1 cykl rozanoliksyzumabu zgłosiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane (Habib 2025, Bril 2025, Bril 2023a, Pascuzzi 2023). Większość zdarzeń była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (Pascuzzi 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania rozanoliksyzumabu w kolejnych cyklach (Habib 2025).

Tabela 20. Analiza OLE – zdarzenia niepożądane w poszczególnych cyklach.

Punkt końcowy	Wszystkie cykle, N=188*, n (%)	Cykl 1, N=188*, n (%)	Cykl 2, N=143*, n (%)	Cykl 3, N=113*, n (%)	Cykl 4, N=92*, n (%)	Cykl 5, N=63*, n (%)	Cykl 6, N=43*, n (%)
ZN łącznie**	169 (89,9)	147 (78,2)	100 (69,9)	67 (59,3)	53 (57,6)	46 (73,0)	28 (65,1)
Ból głowy	87 (46,3)	69 (36,7)	34 (23,8)	21 (18,6)	16 (17,4)	10 (15,9)	9 (20,9)
Biegunka	54 (28,7)	36 (19,1)	11 (7,7)	7 (6,2)	9 (9,8)	7 (11,1)	3 (7,0)
Gorączka	34 (18,1)	25 (13,3)	9 (6,3)	2 (1,8)	5 (5,4)	2 (3,2)	3 (7,0)
Nudności	28 (14,9)	15 (8,0)	9 (6,3)	6 (5,3)	4 (4,3)	4 (6,3)	-
COVID-19	26 (13,8)	4 (2,1)	10 (7,0)	5 (4,4)	4 (4,3)	1 (1,6)	2 (4,7)
Ból stawów	21 (11,2)	10 (5,3)	4 (2,8)	2 (1,8)	6 (6,5)	-	2 (4,7)
Obniżone stężenie IgG we krwi	20 (10,6)	4 (2,1)	7 (4,9)	5 (4,4)	7 (7,6)	5 (7,9)	3 (7,0)
Pogorszenie miastonii	18 (9,6)	9 (4,8)	2 (1,4)	2 (1,8)	2 (2,2)	4 (6,3)	-
Wymioty	13 (6,9)	6 (3,2)	2 (1,4)	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (1,6)	1 (2,3)
Infekcje górnych dróg oddechowych	13 (6,9)	3 (1,6)	4 (2,8)	1 (0,9)	1 (1,1)	4 (6,3)	2 (4,7)
Ciężkie ZN	42 (22,3)	20 (10,6)	9 (6,3)	5 (4,4)	5 (5,4)	6 (9,5)	-
ZN powodujące przerwanie badania	29 (15,4)	13 (6,9)	8 (5,6)	3 (2,7)	4 (4,3)	1 (1,6)	-
ZN powodujące przerwanie leczenia	27 (14,4)	12 (6,4)	8 (5,6)	2 (1,8)	4 (4,3)	1 (1,6)	-
ZN związane z leczeniem	111 (59,0)	94 (50,0)	51 (35,7)	26 (23,0)	28 (30,4)	22 (34,9)	18 (41,9)
ZN o ciężkim nasileniu	50 (26,6)	23 (12,2)	9 (6,3)	6 (5,3)	8 (8,7)	8 (12,7)	2 (4,7)
Zgony	3 (1,6)	-	2 (1,4)	1 (0,9)	-	-	-

* podsumowania według cyklu pokazano, jeśli łączna liczba chorych poddanych cyklowi dla grup rozanoliksyzumabu 7 mg/kg i 10 mg/kg wyniosła ≥ 10 ; ** pokazano poszczególne działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w grupie otrzymującej którąkolwiek dawkę rozanoliksyzumabu w dowolnym cyklu leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Rozanoliksyzumab (produkt leczniczy Rystiggo) porównano z efgartigimodem, rawulizumabem (u chorych z przeciwciałami anty-AChR), rytuksymabem (u chorych z przeciwciałami anty-MuSK) w terapii dodanej do leczenia standardowego.

Populacja docelowa

Dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR, ang. *acetylcholine receptor*) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. *muscle-specific tyrosine kinase*), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (w ramach analizy wrażliwości).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Model

Na potrzeby analizy ekonomicznej wnioskodawca przygotował uproszczony kalkulator (zaimplementowany w programie MS Excel), pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W analizie założono wprowadzenie finansowania rozanoliksyzumabu w grupie pacjentów odpowiadającej populacji objętej programem B.157. Zgodnie z zapisami tego programu będą to osoby, które ukończyły 18 r.ż. z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, z objawami występującymi pomimo leczenia miastenii, dla których w historii interwencji farmakologicznych odnotowano poniższe terapie:

- leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu;
- stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy;
- utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA \geq IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferazy)/przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rozanoliksyzumabem.

Skuteczność kliniczna

Porównanie rozanoliksyzumabu z efgartigimodem, rawulizumabem, rytuksymabem było możliwe na podstawie danych z metaanaliz sieciowych – Chen 2023 i Sacca 2023.

[redacted] (rozdz. 2. AE wnioskodawcy).

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty nabycia substancji czynnych (rozanoliksyzumab, efgartigimod, rawulizumab, rytuksymab),
- koszty podania
- koszty diagnostyki i monitorowania,

Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie [redacted]
koszt rytuksymabu oszacowano na podstawie [redacted]

Dawkowanie, tj. liczbę podań oraz cykli w roku dla rozanoliksyzumabu i efgartigimodu przyjęto zgodnie z [redacted]

[redacted] Ze względu na brak innych danych, wnioskodawca w przypadku rytuksymabu przyjął stosowanie dawek maksymalnych, tj. 5 dawek w I roku oraz 2 dawek w II roku.

Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu i rytuksymabu – po uwzględnieniu częstości dawkowania. W przypadku rozanoliksyzumabu założono [redacted].

Koszty diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z komunikatem DGL po uwzględnieniu średniej wyceny punkt na poziomie 1,77 PLN/pkt. Koszt diagnostyki i monitorowania rozanoliksyzumabu przyjęto jak dla efgartigimodu.

Wnioskodawca uznał, że pozostałe koszty, tj. związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych

Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy przyjęto wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z miastenią uogólnioną na podstawie publikacji [redacted]. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz HTA względem pisma ws niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej użyteczność na poziomie [redacted].

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto stopę dyskontową w wysokości 0% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

ROZ vs EFG; RAW; RTX – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, średnie koszty leczenia pacjenta z populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem RSS wynoszą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku dla terapii rozanoliksyzumabem. Terapia ROZ jest [redacted] niż terapia EFG [redacted] oraz RTX [redacted].
RAW [redacted] oraz RTX [redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów – wariant z RSS [PLN]

Kategoria	ROZ		EFG		RAW		RTX	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączny koszt, w tym:								
Koszt leku								
Koszt podania								
Koszt monitorowania								
Różnica ROZ vs. Komparator (roczne obciążenia budżetowe)								

EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; ROZ – rozanoliksumab; RTX – rytuksymab.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy, średnie koszty leczenia pacjenta z populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS wynoszą [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku dla terapii rozanoliksumabem. Terapia ROZ jest droższa niż terapia EFG (o 72 757 PLN oraz 59 812 PLN odpowiednio w I i II roku), RAW (o 196 867 PLN oraz 263 378 PLN odpowiednio w I i II roku) oraz RTX (o 1 303 351 PLN oraz 1 240 639 PLN odpowiednio w I i II roku).

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów – wariant bez RSS [PLN]

Kategoria	ROZ		EFG		RAW		RTX	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączny koszt, w tym:								
Koszt leku								
Koszt podania								
Koszt monitorowania								
Różnica ROZ vs. Komparator (roczne obciążenia budżetowe)			72 757	59 812	196 867	263 378	1 303 351	1 240 639

EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; ROZ – rozanoliksumab; RTX – rytuksymab.

ROZ vs EFG; RAW; RTX – analiza kosztów konsekwencji (CCA)

W ramach uzupełnienia analiz HTA, względem pisma ws niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów konsekwencji dla porównania rozanoliksumabu z efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem.

Wyniki analizy kosztów konsekwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analiza kosztów konsekwencji (CCA)

Parametr	Wyniki		
	ROZ vs EFG	ROZ vs RAW	ROZ vs RTX
Wyniki zdrowotne			
Zmiana wyniku skali MG-ADL	Chen 2023: MD= -2,00 pkt (-3,70; -0,33) p<0,05 Sacca 2023: MD= 0,02 pkt (-1,41; 1,46) p=ns	Chen 2023: MD= -0,89 pkt (2,26; 0,48) p=ns Sacca 2023: MD= -0,89 pkt (-2,26; 0,48) p=ns	Chen 2023: MD= -1,64 pkt (-3,5; 0,2) p=ns Sacca 2023: MD= -1,68 pkt (-3,39; 0,03) p=ns
Zmiana wyniku skali MGC	Chen 2023: MD= -3,14 pkt (-5,55; -0,7) p<0,05	Bd	Chen 2023: MD= -2,2 pkt (-5,81; 1,4) p=ns
Zmiana wyniku skali QMG	Chen 2023: MD= -1,70 pkt (-4,13; 0,76) p=ns Sacca 2023: MD= 1,72 pkt (-0,54; 3,98) p=ns	Chen 2023: MD= -1,49 pkt (-3,66; 0,7) p=ns Sacca 2023: MD= -1,48 pkt (-3,58; 0,62) p=ns	Chen 2023: MD= -1,66 pkt (-4,52; 1,21) p=ns Sacca 2023: MD= -1,62 pkt (-4,27; 1,03) p=ns

bd – brak danych; EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; ROZ – rozanoliksumab; RTX – rytuksymab.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem odnalezienia badań randomizowanych porównujących wnioskowaną technologię oraz komparatory zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnych była równa zero.

ROZ vs EFG

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania roznaliksyzumabu a kosztem efgartigimodem była równa zero, konieczne byłoby [redacted] ceny zbytu netto rozanoliksyzumabu, w wariantcie z RSS, w I roku do: [redacted]

ROZ vs RAW

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania roznaliksyzumabu a kosztem rawulizumabem była równa zero, konieczne byłoby [redacted] ceny zbytu netto rozanoliksyzumabu, w wariantcie z RSS, w I roku do [redacted]

ROZ vs RTX

Aby różnica pomiędzy kosztem stosowania roznaliksyzumabu a kosztem rytuksymabu była równa zero, konieczne byłoby [redacted] ceny zbytu netto rozanoliksyzumabu, w wariantcie z RSS, w I roku do [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu zbadania, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (rozdz. 9.5 AE wnioskodawcy). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne wartości/założenia dla:

- Perspektywy (wspólnej);
- Masy i powierzchni ciała chorych ([redacted]);
- Średniej rocznej liczby cykli stosowania rozanoliksyzumabu ([redacted]);
- Średniej rocznej liczby cykli stosowania efgartigimodu ([redacted]);
- Cen y efgartigimodu, rawalizumabu i rytuksymabu ([redacted]);
- Wariantu podania rytuksymabu (na podstawie Obwieszczenie MZ);
- Stopy dyskontowej (0% dla kosztów);
- Wariantu podawania rozanoliksyzumabu ([redacted]).

ROZ vs EFG

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

ROZ vs RAW

[Redacted text block]

ROZ vs RTX

[Redacted text block]

Odstąpiono od przedstawienia wyników deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez RSS, szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 11.2 AE oraz rozdz. 4.3 Uzpełnienia analiz HTA wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja określona we wniosku dotyczy pacjentów z uogólnioną miastenią, którzy m. in. wcześniej stosowali ≥ 2 terapie immunosupresyjne. W ramach AE wnioskodawca uwzględnił dane dot. skuteczności raportowane dla populacji ogólnej. W modelu dane wejściowe odpowiadają populacji ITT, należy przy tym zaznaczyć, że nie jest to populacja w pełni odpowiadająca zapisom PL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził CMA wskazując na brak różnic w skuteczności terapii. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz względem pisma ws wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Analiza została oparta o przegląd systematyczny wykonany w ramach AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	W ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 13. AE wnioskodawcy):

- Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Pomimo wykazanej co najmniej porównywalnej redukcji wyniku kwestionariusza MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej i klinicznie istotnej redukcji wyniku kwestionariusza MGC w przypadku stosowania rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanego braku istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności terapii rozanoliksyzumabem w dawce 7 mg/kg i rawulizumabem oraz rozanoliksyzumabem w dawce 7 mg/kg i rytuksymabem (Chen 2023, Sacca 2023), z uwagi na brak odnalezienia randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo rozanoliksyzumabu i efgartigimodu, rozanoliksyzumabu i rawulizumabu oraz rozanoliksyzumabu i rytuksymabu. Uznając konserwatywnie porównywalną skuteczność analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

- Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy rozanoliksyzumabem a efgartigimodem, rawulizumabem i rytuksymabem, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy i konserwatywnym w kontekście zebranych dowodów.
- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania i diagnostyki/monitorowania leczenia, uznając, że pozostałe koszty związane z: leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.
- Średni koszt rozanoliksyzumabu i rawulizumabu oszacowano po uwzględnieniu rozkładu masy ciała chorych. Zastosowane podejście wynika z faktu, iż dawkowanie tych leków jest różne w różnych kategoriach masy ciała. Rozkład masy ciała chorych przyjęto zgodnie z [redacted]
- [redacted]
- Koszt rozanoliksyzumabu przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy. Koszty efgartigimodu i rawulizumabu oszacowano na podstawie [redacted]
Koszt rytuksymabu oszacowano na podstawie [redacted]
- Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz, w przypadku rytuksymabu, zgodnie z programem lekowym. Liczbę podań/cykli w roku dla rozanoliksyzumabu i efgartigimodu przyjęto zgodnie z [redacted]
- [redacted]
- W przypadku rytuksymabu przyjęto stosowanie dawek maksymalnych, z uwagi na brak innych danych. Przyjęto, że w I roku podane jest leczenie inicjujące oraz leczenie podtrzymujące, natomiast w II roku – dwie dawki leczenia podtrzymującego (w odstępie 6 miesięcy). W analizie podstawowej przyjęto średnie dawkowanie uwzględnione w ramach wariantów A i B.
- Liczbę wizyt w roku dla efgartigimodu przyjęto po uwzględnieniu średniej liczby cykli w roku, natomiast dla rawulizumabu i rytuksymabu – po uwzględnieniu częstości dawkowania. W przypadku rozanoliksyzumabu założono [redacted]
- Z uwagi na wnioskowaną refundację rozanoliksyzumabu w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości. Z uwagi na różne koszty diagnostyki i monitorowania w 1 i w kolejnych latach, a także różne zużycie rytuksymabu i rawulizumabu w 1 i w kolejnych latach, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono osobno dla pierwszego i drugiego roku.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów, powołując się na brak odnalezionych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rozanoliksyzumabu względem efgartigimodu, rawulizumabu lub rytuksymabu. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje na wykazanie co najmniej porównywalnej redukcji wyniku kwestionariusza MG-ADL oraz istotnie statystycznie większej i klinicznie istotnej redukcji wyniku kwestionariusza MGC w przypadku stosowania rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg w porównaniu do stosowania efgartigimodu oraz wykazanego braku istotnych

statystycznie różnic w zakresie skuteczności terapii rozanoliksizumabem w dawce 7 mg/kg i rawulizumabem oraz rozanoliksizumabem w dawce 7 mg/kg i rytuksymabem (Chen 2023, Sacca 2023), a także biorąc pod uwagę podobne pozycjonowanie w programie lekowym i w wytycznych klinicznych, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność rozanoliksizumabu i efgartigimodu, rozanoliksizumabu i rawulizumabu oraz rozanoliksizumabu i rytuksymabu. Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań head-to-head porównujących ocenianą technologię z komparatorami oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej. Tym samym wnioskodawca powinien przedstawić wyniki analizy użyteczności kosztów.

- Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak przeprowadzenia walidacji konwergencji, ze względu na brak badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.
- Istnieje niepewność dot. przyjętych założeń w zakresie długości cykli terapeutycznych oraz dawkowania, na co wskazują wyniki analizy wrażliwości, tj. zmiana średniej rocznej liczby cykli stosowania rozanoliksizumabu. [REDACTED]
- Dodatkowo, niepewność obejmuje również założenie przyjęte przez wnioskodawcę, iż koszty związane z leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

W AE jako komparatory dla rozanoliksizumabu uwzględniono efgartigimodem, rawulizumabem oraz rytuksymabem. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu.

W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia poszczególnych danych oraz założeń. Modele zastosowane w AE zostały skonstruowane prawidłowo.

Porównanie rozanoliksizumabu z efgartigimodem, rawulizumabem, rytuksymabem było możliwe na podstawie danych z metaanaliz sieciowych – Chen 2023 i Sacca 2023. Dodatkowo dla porównania rozanoliksizumabu z efgartigimodem wykorzystano wyniki analizy MAIC, dostarczonej przez wnioskodawcę.

W analizie założono wprowadzenie finansowania rozanoliksizumabu w grupie pacjentów odpowiadającej populacji objętej programem B.157. Zgodnie z zapisami tego programu będą to osoby, które ukończyły 18 r.ż. z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK, z objawami występującymi pomimo leczenia miastenii, kwalifikujących się do programu lekowego.

W AE Wnioskodawcy przyjęto wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z miastenią uogólnioną na podstawie publikacji [REDACTED]. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz HTA względem pisma ws niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej użyteczność na poziomie [REDACTED]

W modelu korzystano z danych przetargowych, komunikatów DGL oraz Obwieszczenia MZ. Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Wnioskodawca wykonał wewnętrzną walidację modelu. *Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.*

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Niemniej jednak, z uwagi na brak odnalezienia analiz ekonomicznych oceniających stosowania ROZ w dawce 7 mg/kg, walidacja konwergencji nie była możliwa.

W analizach weryfikacyjnych dot. komparatorów, tj. dot. produktów Vyvgart (efgartigimod alfa) oraz Ultomiris (rawulizumab) przedstawiono wyłącznie analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania interwencji z SoC. W związku z czym, porównanie przedmiotowej analizy ekonomicznej względem AE uwzględnionych w ramach AWA Vyvgart i Ultomiris nie jest możliwe.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, przyjmując

Dodatkowo, do oszacowań cen wchodzących w łączny skład leków, tj. koszt podania, koszt monitorowania wykorzystano dane z najnowszego Obwieszczenia MZ oraz

Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Obliczenia własne AOTMiT - analiza minimalizacji kosztów (CMA) – wariant z RSS [PLN]

Kategoria	ROZ		EFG		RAW		RTX	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączny koszt, w tym:								
Koszt leku								
Koszt podania								
Koszt monitorowania								
Różnica ROZ vs. Komparator (roczne obciążenia budżetowe)								

EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; ROZ – rozanoliksyzumab; RTX – rytuksymab.

Tabela 25. Obliczenia własne AOTMiT - analiza minimalizacji kosztów (CMA) - wariant bez RSS [PLN]

Kategoria	ROZ	EFG	RAW	RTX
-----------	-----	-----	-----	-----

	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączny koszt, w tym:								
Koszt leku								
Koszt podania								
Koszt monitorowania								
Różnica ROZ vs. Komparator (roczne obciążenia budżetowe)								

EFG – efgartigimod; RAW – rawulizumab; ROZ – rozanoliksyzumab; RTX – rytuksymab.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W ramach analizy wrażliwości oszacowania przeprowadzono również z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta, która z uwagi na proponowany sposób finansowania jest tożsama z perspektywą płatnika.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego.

Struktura modelu

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji rozanoliksyzumabu tj. stosowanie efgartigimodu, rawalizumabu i rytuksymabu w analizowanej populacji. W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu leczniczego Rystiggo w terapii dodanej do leczenia standardowego w populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica między tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację pacjentów stanowią dorośli chorzy z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (ang. acetylcholine receptor; AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. muscle-specific tyrosine kinase), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Tabela 26. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	Chorzy AChR+	Chorzy MuSK+	Źródło
Liczba chorych z miastenią w Polsce	■		Oszacowano na podstawie danych z badania Sobieszczuk 2021 w zakresie współczynnika chorobowości oraz danych GUS 2023 w zakresie liczby ludności Polski.
Odsetek chorych dorosłych	■■■■■		Na podstawie badania ankietowego obejmującego 3 ekspertów. W tabeli podano skrajne wartości (min. i maks.) spośród 3 odpowiedzi ekspertów.
Liczba dorosłych z miastenią	■■■■■■■		Iloczyn wartości z dwóch powyższych wierszy
Uogólniona miastenia	■		Badanie ankietowe
Liczba dorosłych chorych z miastenią uogólnioną	■■■■■■■		Iloczyn wartości z dwóch powyższych wierszy
Obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)	■■■■■	■	Badanie ankietowe

Parametr	Chorzy AChR+	Chorzy MuSK+	Źródło
Liczba dorosłych chorych z miastenią uogólnioną, z AChR+	[redacted]	[redacted]	Iloczyn wartości z dwóch powyższych wierszy
Obecność przeciwciał przeciwko swoistej kinazie tyrozyny (MuSK)	[redacted]	[redacted]	Badanie ankietowe
Liczba dorosłych chorych z miastenią uogólnioną, z MuSK+	[redacted]	[redacted]	Iloczyn liczby dorosłych chorych z miastenią uogólnioną i odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko swoistej kinazie tyrozyny
Liczba dorosłych chorych z miastenią uogólnioną, z AChR+ lub MuSK+	[redacted]	[redacted]	Suma liczby dorosłych chorych z miastenią uogólnioną, z AChR+ oraz liczby dorosłych chorych z miastenią uogólnioną, z MuSK+
Odsetek pacjentów przyjmujących a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu, b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy	[redacted]	[redacted]	Badanie ankietowe
Liczba chorych wcześniej leczonych	[redacted]	[redacted]	Iloczyn wartości z dwóch powyższych wierszy
Odsetek chorych z MGFA \geq IIa i MG-ADL \geq 3 pkt (inne niż oczne) pomimo leczenia	[redacted]	[redacted]	Badanie ankietowe
Liczba chorych z MGFA \geq IIa i MG-ADL \geq 3 pkt (inne niż oczne) pomimo leczenia	[redacted]	[redacted]	Iloczyn wartości z dwóch powyższych wierszy
Odsetek chorych z ciężkim zaostrzeniem wymagającym terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) lub przełomem miastenicznym w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rozanoliksyzumabem	[redacted]	[redacted]	Badanie ankietowe
Liczba chorych z ciężkim zaostrzeniem wymagającym terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) lub przełomem miastenicznym w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rozanoliksyzumabem (średnia)	[redacted]	[redacted]	Średnia iloczynu wartości z dwóch powyższych wierszy

* zidentyfikowano błąd w górnej wartości oszacowań wnioskodawcy, wartość 5 890 została oszacowana na podstawie danych z modelu wnioskodawcy i różni się od wartości zawartej w tabeli 3 str. 18 AWB wnioskodawcy

Skróty: AChR – receptor acetylocholino (ang. acetylcholine receptor), m-cy – miesiące, IVIg – immunoglobulina ludzka normalna, MuSK – mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. muscle-specific tyrosine kinase), MG-ADL – Skala oceny czynności dnia codziennego w miastonii (ang. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale), MGFA – Skala Myasthenia Gravis Foundation of America

Dodatkowo na podstawie danych o zachorowalności z publikacji Sobieszczuk 2021, danych z GUS w zakresie liczby ludności Polski oraz opinii ekspertów w analizie oszacowano liczbę nowych przypadków, u których wnioskowana technologia może być zastosowana na poziomie [redacted]. Szczegółowy opis znajduje się w AWB wnioskodawcy na str. 18-19.

Ponadto Wnioskodawca na podstawie obserwacji dotyczących włączania chorych do leczenia efgartigimodem w ramach programu lekowego w analizie podstawowej liczebność populacji docelowej przyjął na poziomie [redacted] w 2 roku.

Liczbę pacjento-lat, która posłużyła w późniejszych etapach do oszacowania kosztów AWB oszacowano po uwzględnieniu stopniowego (liniowego) włączania chorych do programu lekowego rozpoczynając od 4 miesiąca po objęciu refundacją rozanoliksyzumabu. W efekcie liczba pacjento-lat oszacowana przez wnioskodawcę wyniosła w 1 roku [redacted] oraz w 2 roku [redacted].

Udziały w rynku

Udziały w rynku zostały oszacowane na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych. W modelu udziały przyjęto jako średnia z 3 odpowiedzi ekspertów klinicznych. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 27. Udziały w rynku dla poszczególnych leków na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Liczba chorych	Dorośli chorzy z miastenią uogólnioną, z AChR+		Dorośli chorzy z miastenią uogólnioną, z MuSK+	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Efgartigimod	■	■	■	■
Rawulizumab	■	■	■	■
Rytuksymab	■	■	■	■
Rozanoliksyzumab	■	■	■	■

Skróty: AChR – receptor acetylocholino (ang. acetylcholine receptor), MuSK – mięśniowo-specyficzny receptor kinazy tyrozyny (ang. muscle-specific tyrosine kinase)

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszt nabycia substancji czynnych
- koszt podania
- koszt diagnostyki/monitorowania w programie lekowym.

Szczegółowe dane dot. kosztów zawiera analiza wpływu na budżet wnioskodawcy na str. 25-30, 33-34, a także analiza ekonomiczna niniejszej AWA rozdz. 5.1.2.

Do oszacowania wyników analizy wpływu na budżet uwzględniono również dawkowanie leków zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych (szczegółowe informacje zawiera AWB wnioskodawcy na str. 30-31, oraz niniejsza AWA w rozdz. 5.1.2), a także rozkład masy ciała na podstawie ■■■■■ (szczegóły w AWB wnioskodawcy na str. 32).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■

* Liczba pacjento-lat (33 chorych w 1 roku oraz 48 chorych w 2 roku)

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	3,95	10,42		

*wyniki pochodzą z modelu wnioskodawcy i obejmują dane z obowiązującego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o ok. 3,95 mln PLN i o ok. 10,42 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS. Składowa kosztu stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rystiggo wynosi [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariantcie z RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano 8 alternatywnych scenariuszy uwzględniających 12 wariantów zakładających zmienność wybranych parametrów.

Alternatywne parametry, które zastosowano w analizie wrażliwości to:

- liczebność populacji (wariant minimalny i maksymalny),
- perspektywa analizy,
- masa i powierzchnia ciała chorych,
- średnia roczna liczba pełnych cykli stosowania ROZ, EFG,
- ceny uwzględnionych komparatorów,
- wariant podania rytuksymabu.

Największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika ma scenariusz uwzględniający wyjściową cenę komparatorów w oparciu o obwieszczenie MZ, wówczas zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo będzie wiązała się ze [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w I. i o ok. [redacted] w II roku w wariantcie z RSS.

Natomiast największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika mają scenariusze uwzględniające:

- dane w zakresie masy i powierzchni ciała chorych zgodnie z badaniem [redacted]. Wówczas pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika oraz o ok. [redacted] w I. oraz o ok. [redacted] w II. roku refundacji w wariantcie z RSS;
- [redacted] roczną liczbę podań z [redacted]. Wówczas pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] w I. oraz o ok. [redacted] w II. roku refundacji w wariantcie z RSS.

Szczegółowe wyniki w zakresie analizy wrażliwości zawiera BIA wnioskodawcy na str. 43-47 (wariant z RSS) oraz na str. 50-54 (wariant bez RSS), a także w aneksie na str. 58 oraz str. 65.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dot. liczebności populacji oparto głównie o wyniki badania ankietowego wnioskodawcy przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowych oszacowań wielkości populacji docelowej z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych. Z uwagi na powyższe zdaniem analityków Agencji, przeprowadzone przez wnioskodawcę oszacowania obarczone są niepewnością. Niemniej warto wskazać, iż ankietowana przez Agencję pani prof. dr. hab. Anna Kostera-Pruszczyk wskazała, że spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu B.157, ok. 25-30% z nich będzie kwalifikowało się do leczenia lekiem Rystiggo. Wskazany przez ekspertkę odsetek jest zbliżony do przyjętego odsetka w AWB przez wnioskodawcę.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnionych w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenie wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dot. zmian w rynku oparto o wyniki badania ankietowego wnioskodawcy przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych. Brak jest alternatywnych źródeł, które potwierdziłyby poprawność przyjętych założeń.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Rystiggo nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6. BIA wnioskodawcy):

- Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie nie uwzględniono wykluczenia chorych z programu, m.in. z uwagi na brak skuteczności terapii, a zatem obciążenia budżetowe związane z finansowaniem ze środków publicznych rozanoliksyzumabu w analizowanej populacji chorych w rzeczywistości będą niższe niż oszacowane.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Wnioskodawca oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadził głównie na podstawie odpowiedzi 3 ekspertów. Nie odnaleziono alternatywnych źródeł, które pozwoliłyby zweryfikować czy oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej będzie adekwatna do wielkości populacji, która w praktyce klinicznej zostanie włączona do programu lekowego z zastosowaniem rozanoliksyzumabu.
- Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z opinią prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk *Rystiggo jest obecnie jedyną spośród nowo zarejestrowanych do leczenia miastonii alternatywą dla rytuksymabu w MuSK-MG*. Pani Profesor zaznacza, że *istnieją wskazania medyczne, aby w tej małej grupie chorych lek w programie lekowym był dostępny „wcześniej” w porównaniu do kryteriów dla Acr-MG*. Zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę opinię eksperta, a także fakt, że pozytywna decyzja o refundacji leku Rystiggo spowoduje dostępność nowej formy podania leku dla pacjentów z miastenią uogólnioną, istnieje możliwość potencjalnego, większego niż założono, napływu pacjentów w programie lekowym.
- Co więcej zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ (rozdz. 2 niniejszej AWA) liczba pacjentów stosujących rytuksymab w ramach programu lekowego B.157 wyniosła 50 pacjentów w 2025 r. Duża liczba sprawozdanych pacjentów, sugeruje, iż rytuksymab stosowany jest nie tylko u pacjentów z MuSK+, ale również u pacjentów z AChR+. Rytuksymab nie został uwzględniony jako komparator w populacji pacjentów AChR+, a z uwagi na fakt, iż jest on najtańszą terapią wśród refundowanych w ramach programu lekowego B.157, koszty w scenariuszu istniejącym oszacowane przez wnioskodawcę mogą nie odzwierciedlać realnych kosztów ponoszonych przez płatnika, a wprowadzenie do refundacji leku Rystiggo, może wiązać się, z większym niż zakłada wnioskodawca, wzrostem wydatków.
- Brak jest dostatecznego wyjaśnienia w jaki sposób oszacowano wielkość populacji docelowej posiłkując się obserwacją dotyczącą włączania chorych do leczenia efgartigimodem w ramach programu lekowego.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA Rystiggo), dlatego ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej będą również dotyczyły analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na [REDAKTOWANE] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnione ceny oraz założenia opisano w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odpowiadające analizie podstawowej uwzględniające zaktualizowane dane.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne wariantu podstawowego oszacowanego przez wnioskodawcę	3,95	10,42		

Zgodnie z oszacowaniem analityków Agencji, przy uwzględnieniu zaktualizowanych danych, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rystiggo we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie z RSS.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Opinie eksperckie

W przesłanej opinii prof. dr hab. Anna Kostera-Pruszczyk zawarła również uwagi do treści zaakceptowanego przez MZ programu lekowego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Uwagi eksperta – prof. dr hab. Anny Kostery-Pruszczyk, do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<p>Zapisy PL: Pkt. 1.1 „w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną, jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1.</p> <p>„Propozycja dla rozanoliksizumabu: w MuSK-MG: rozanoliksizumab może być zastosowany w razie nieskuteczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu, o ile odpowiedź pacjenta na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1”</p>
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rozanoliksyzumabem	Jw.
Dawkowanie leków w programie	<p>Zgonie z CHPL</p> <p>Proponuję, aby w pierwszym cyklu leczenia (włączenie do terapii rozanoliksizumabem) minimum pierwsze trzy podania leku były w ośrodku prowadzącym leczenie pod nadzorem przeszkolonego personelu, Kolejne dawki mogą być podawane w warunkach domowych przez pacjenta lub przeszkolonego opiekuna.</p> <p>W drugim cyklu leczenia – pierwsza dawka w ośrodku prowadzącym leczenie. Dalej: „Rozanoliksyzumab może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna zgodnie z instrukcją użycia i po uprzednim przeszkoleniu w zakresie podawania infuzji podskórnych przeprowadzonym w ośrodku prowadzącym terapię.” (czyli jak w opisie programu).</p>
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	<p>Proponuję wprowadzenie w zapisach programu okna czasowego (np. ± 2 lub nawet ± 3 tygodnie dla leków podawanych w sposób elastycznie dostosowany do zapotrzebowania pacjenta, czyli rytuksymabu, efgartigimodu alfa i rozanoliksizumabu), tak aby nie było konieczności umawiania wizyty poza rytmem podawania lub wydawania leku. Oczywiście do takich punktów kontrolnych powinno być także dostosowane SMPT.</p>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- WIELKA BRYTANIA - <https://www.nice.org.uk/>
- SZKOCJA - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- WALIA - <https://awttc.nhs.wales/>
- IRLANDIA - <https://www.ncpe.ie/>
- KANADA – <https://www.cda-amc.ca/>
- FRANCJA - <https://www.has-sante.fr/>
- HOLANDIA – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- NIEMCY - <https://www.g-ba.de/> i <https://www.iqwig.de/>
- AUSTRALIA – <https://www.health.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.10.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „*rystiggo*” oraz „*rozanolixizumab*”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację w trakcie procedowania oraz 1 rekomendację negatywną wydaną z uwagi na niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny w tym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych CDA 2025, HAS 2024, HAS 2025 oraz G-BA 2024 wskazano, że stosowanie rozanoliksyzumabu zaleca się jedynie w terapii wspomagającej/uzupełniającej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK). Jednocześnie holenderska agencja w swojej pozytywnej rekomendacji zwróciła uwagę na fakt, iż włączenie ocenianej technologii nie powinno powodować dodatkowych kosztów w porównaniu z kosztami leczenia zilukoplanem, ze względu na ich wzajemną zastępowalność.

Australiska rekomendacja PBAC 2025 zaleca stosowanie ocenianej interwencji w leczeniu uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem AChR. Ponadto, uznano, że nie ma wiarygodnych dowodów sugerujących, że rozanoliksyzumab był lepszy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z trzema innymi terapiami rozważanymi na marcowym posiedzeniu australijskiej agencji w 2025 roku w leczeniu uogólnionej miastonii (zilukoplan, efgartigimod i rawalizumab). Wobec powyższego PBAC zaleciła, żeby te cztery terapie były uznane za nie gorsze od siebie nawzajem oraz od IVIg.

W projekcie negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2024) zwrócono uwagę na niepewne efekty leczenia w dłuższej perspektywie oraz brak możliwości porównania ocenianej technologii z plazmaferezą lub immunoglobulinami. Dodatkowo, wskazano, że zgodnie z wykonanymi szacunkami, oceniana interwencja jest najprawdopodobniej nieefektywna kosztowo.

W rekomendacji negatywnej wydanej przez szkocką agencję (SMC 2024) wskazano, że podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dotyczącego produktu leczniczego w tym wskazaniu. Wobec powyższego rozanoliksyzumab nie został rekomendowany do stosowania.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla Rystiggo (rozanoliksyzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2024 Wielka Brytania	Leczenie wspomagające w standardowej terapii, w leczeniu uogólnionej miastonii z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) lub przeciwciałami przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).	<p>Rekomendacja: w trakcie (draft: rekomendacja negatywna)</p> <p>Odnaleziony draft rekomendacji nie stanowi ostatecznych wytycznych NICE dotyczących ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Rozanoliksizumab nie był porównywany z plazmaferezą, a wyniki pośredniego porównania rozanoliksyzumabu z dożylnymi immunoglobulinami są niepewne. Dlatego nie jest pewne jaka jest jego skuteczność w porównaniu z tymi metodami leczenia.</p> <p>Niepewne są również wyniki modelu ekonomicznego i szacunki efektywności kosztowej mogą znajdować się na poziomie znacznie wyższym niż</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		akceptowalny przez NICE. W związku z powyższym rozanoliksyzumab nie jest zalecany.
CDA 2025 Kanada	W leczeniu opornej na leczenie uogólnionej miastonii u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Kanadyjska agencja lekowa CDA zaleca stosowanie rozanoliksyzumabu jako terapii uzupełniającej w leczeniu dorosłych chorych z uogólnioną miastenią (gMG), u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) i u których objawy utrzymują się mimo standardowej terapii inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChEI), kortykosteroidami i/lub niesteroidowymi terapiami immunosupresyjnymi (NSIST) wyłącznie w przypadku spełnienia warunków włączenia (rekomendacja CDA, tabela 1 Warunki i powody refundacji).</p> <p>Jako komparatory przyjęto: standardową terapię (prednizon, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus, metotreksat, pirydostrymina, cyklofosfamid); ekulizumab + standardową terapię; efgartigimod alfa + standardową terapię; IVIg lub SCIg + standardową terapię; plazmaferezę + standardową terapię oraz rytuksymab + standardową terapię.</p> <p>Zdaniem CDA całkowity koszt rozanoliksyzumabu nie powinien przekraczać całkowitego kosztu leku najtańszych zaawansowanych terapii w leczeniu uogólnionej miastonii.</p>
HAS 2024, 2025 Francja	Leczenie wspomagające w standardowej terapii, obejmującej leki immunosupresyjne, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino (AChR) lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), którzy nadal mają objawy.	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Rekomendacje z 2024 roku dotyczą prezentacji 2 ml leku Rystiggo. Rekomendacje z 2025 roku dotyczą prezentacji 3 i 4 ml leku Rystiggo.</p> <p>Francuska agencja HAS stosowanie rozanoliksyzumabu dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku (2, 3 i 4 ml) zaleca jedynie jako leczenie wspomagające w standardowej terapii, obejmującej leki immunosupresyjne, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnimi przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino (AChR) lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), którzy nadal mają objawy.</p> <p>Proponowany poziom odpłatności dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku (2, 3 i 4 ml): 65%</p> <p>Korzyść terapeutyczna (Service Médical Rendu -SMR):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla prezentacji 2, 3 i 4 ml: istotna korzyść terapeutyczna tylko jako dodatek do standardowego leczenia, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego wyboru, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i obecnością przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino (AChR) lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), którzy nadal mają objawy. - dla prezentacji 2,3 i 4 ml: niewystarczająca korzyść terapeutyczna dla innych wskazań objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. <p>Dodatkowa korzyść terapeutyczna (Amélioration du service médical rendu -ASMR):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla prezentacji 2 ml: IV → Komisja uważa, że Rystiggo przynosi niewielką poprawę w zakresie świadczenia usług medycznych w strategii terapeutycznej, podobnie jak Ultomiris, Vyvgart i Zilbrysq (z wyłączeniem rytuksymabu i Soliris), w dodatku do leczenia standardowego, obejmującego leki immunosupresyjne pierwszego wyboru, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią i obecnością przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino (AChR) lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), którzy nadal mają objawy. - dla prezentacji 3 i 4 ml: V → Komisja uważa, że wnioskowane prezentacje leku są uzupełnieniem asortymentu, który nie przynosi poprawy w zakresie świadczonej opieki medycznej w porównaniu z dostępną już prezentacją 2 ml.
PBAC 2025 AUSTRALIA	Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (AChR).	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Australijska agencja PBAC zaleca wprowadzenie rozanoliksyzumabu w leczeniu uogólnionej miastonii u pacjentów z dodatnim wynikiem AChR. Rekomendacja została wydana na podstawie porównania kosztów względem dożylniej immunoglobuliny (IVIg), wspieranego analizą kosztów na respondenta w porównaniu do placebo. PBAC uznała ograniczenia dostępnych dowodów dotyczących przewlekłego stosowania IVIg, jednak uznała, że brak jest wystarczających dowodów sugerujących wyższą</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		skuteczność lub bezpieczeństwo rozanoliksyzumabu w porównaniu z przewlekłym IVlg lub plazmaferezą. Ponadto, PBAC uznała, że nie ma wiarygodnych dowodów sugerujących, że rozanoliksyzumab był lepszy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z trzema innymi terapiami rozważanymi na marcowym posiedzeniu w 2025 roku w leczeniu uogólnionej miastonii (zilukoplan, efgartigimod i rawalizumab). PBAC zaleciła, żeby te cztery terapie były uznane za nie gorsze od siebie nawzajem oraz od IVlg.
ZN Holandia 2025	Leczenie uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK).	Rekomendacja: pozytywna Holenderska agencja – <i>Zorginstituut Nederland</i> , zaleca stosowanie rozanoliksyzumabu u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK), wskazując, że włączenie ocenianej technologii nie powinno powodować dodatkowych kosztów w porównaniu z kosztami leczenia zilukoplanem, ze względu na ich wzajemną zastępowalność.
GB-A 2024 Niemcy	Leczenie wspomagające w standardowej terapii miastonii uogólnionej u dorosłych pacjentów, u których występują przeciwciała anty-AChR lub anty-MuSK.	Rekomendacja: pozytywna Komitet G-BA w dniu 15 sierpnia 2024 r. podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), dodając substancję rozanoliksyzumab do załącznika XII. Decyzję argumentowano zakresem dodatkowych korzyści i znaczeniem dowodów dotyczących rozanoliksyzumabu jako terapii dodatkowej u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami: <ul style="list-style-type: none"> • anty AChR – dowody przemawiające za znaczną dodatkową korzyścią; • anty-MuSK – niewymierne dodatkowe korzyści, ponieważ baza dowodów naukowych nie pozwalała na ich kwantyfikację w porównaniu do terapii standardowej obejmującej azatioprynę, prednizolon, prednizon, pirydostygminę, neostygminę, distygminę, mykofenolan mofetylu.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria*	Tak	Tak	Terapia dodana do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) lub przeciwciał przeciwko mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK).		
Belgia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Cypr	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Czechy	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Dania	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Estonia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Finlandia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Francja**	Tak	Tak	Terapia dodana do standardowego leczenia, obejmującego w pierwszej linii leki immunosupresyjne, u dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią autoimmunologiczną i przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholinowy (R-Ach) lub przeciwciałami przeciwko kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK), u których utrzymują się objawy choroby.		
Grecja**	Tak	Tak	Terapia dodana do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) lub przeciwciał przeciwko mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK).		
Hiszpania*	Tak	Tak	Leczenie wspomagające standardową terapię uogólnionej miastonii (MGg) u dorosłych pacjentów (klasa II do IV na podstawie klinicznej klasyfikacji MGF, wyniku MG-ADL co najmniej 5 w Skali Czynności Codziennego Życia w MG (MG-ADL) z obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowy (AChR) lub przeciwko receptorowi kinazy tyrozynowej specyficznej dla mięśni (MuSK), u których po podaniu pirydostygminy i kortykosteroidów oraz po co najmniej dwóch konwencjonalnych terapiach immunosupresyjnych nie uzyskano kontroli choroby.		
Holandia	Nie	nie dotyczy	NIE DOTYCZY		
Irlandia	Nie	nie dotyczy	NIE DOTYCZY		
Islandia	Nie	nie dotyczy	NIE DOTYCZY		
Liechtenstein	Nie	nie dotyczy	NIE DOTYCZY		
Litwa	Nie	nie dotyczy	NIE DOTYCZY		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg**	Tak	Tak	Terapia dodana do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) lub przeciwciał przeciwko mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK).		
Łotwa	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Malta	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Niemcy*	Tak	Tak	Terapia dodana do terapii standardowej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) lub przeciwciał przeciwko mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny (MuSK).		
Norwegia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Portugalia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Rumunia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Słowacja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Słowenia	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Szwecja	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Węgry	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		
Włochy	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy		

*Rystiggo refundowane – fiołki 2 i 3 ml

**Rystiggo refundowane jedynie fiołka 2 ml

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Rystiggo w 2 ml fiołce jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Francji, Grecji Hiszpanii, Luksemburgu oraz Niemczech, natomiast fiołka zawierająca 3 ml w 3 krajach, tj. w Austrii, Hiszpanii oraz Niemczech.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna	Rozanolixyzumab (Rystiggo) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
Analiza ekonomiczna	Rozanolixyzumab (Rystiggo) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	Rozanolixyzumab (Rystiggo) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
Analiza wpływu na budżet	Rozanolixyzumab (Rystiggo) w leczeniu uogólnionej miastonii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań	Rozanolixyzumab (Rystiggo) w leczeniu uogólnionej miastonii. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Warszawa, 2025.

Badania pierwotne i wtórne

Chen 2023	Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. <i>Front Immunol.</i> 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
Sacca 2023	Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. <i>Eur J Neurol.</i> 2023 Dec;30(12):3854-3867.
Badania MycargiG	<p>Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Boehnlein M, Bozorg A, Gayfiewa M, Greve B, Woltering F, Kaminski HJ; MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. <i>Lancet Neurol.</i> 2023 May;22(5):383-394.</p> <p>Correction to <i>Lancet Neurol</i> 2023; 22: 383–94 (The <i>Lancet Neurology</i> (2023) 22(5) (383–394), (S1474442223000777), (10.1016/S1474-4422(23)00077-7)). <i>The Lancet Neurology</i> 2023 22:10 (e11-).</p> <p>Habib AA, Sacconi S, Antonini G, Cortés-Vicente E, Grosskreutz J, Mahuwala ZK, Mantegazza R, Pascuzzi RM, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Wiendl H, Boehnlein M, Greve B, Woltering F, Bril V. 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. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2024 Sep 12;17:17562864241273036. doi: 10.1177/17562864241273036.</p> <p>Kaminski HJ, Antozzi C, Habib AA, Pascuzzi RM, Sacconi S, Utsugisawa K, Vissing J, Regnault A, Hareendran A, Grimson F, Tarancón T, Bril V; MycarinG study investigators. Improvement in Patient-Reported Symptoms of Generalised Myasthenia Gravis With Rozanolixizumab in the Randomised Phase 3 MycarinG Study Using the MG Symptoms PRO. <i>Eur J Neurol.</i> 2025 Aug;32(8):e70231. doi: 10.1111/ene.70231.</p> <p>Habib, A., et al. (2024) Clinically Meaningful Improvement in Physical Fatigue and Muscle Weakness Fatigability with Rozanolixizumab: post-hoc Analysis of MG Symptoms PRO Responder Rate in the MyCaring study. <i>Neurology</i> 102, DOI: 10.1212/WNL.000000000205057. Abstrakt.</p> <p>Jo, M., et al. (2023) Rozanolixizumab efficacy in generalised myasthenia gravis: Subgroup analyses from the randomised, phase 3, MyCaring study. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 94, A82 DOI: 10.1136/JNNP-2023-ABN.253. Abstrakt.</p> <p>Regnault A, Habib AA, Creel K, Kaminski HJ, Morel T. Clinical meaningfulness and psychometric robustness of the MG Symptoms PRO scales in clinical trials in adults with myasthenia gravis. <i>Front Neurol.</i> 2024 Jun 24;15:1368525. doi: 10.3389/fneur.2024.1368525.</p> <p>Antonini A., Vu T., Drużdż A., Grosskreutz J., Habib A.A., Mantegazza R., Utsugisawa K., Vissing J., Lejdstrom R.B., Boehnlein M., Gasalla T., Grimson F., Tarancón T., Bril V. Efficacy of rozanolixizumab in generalised Myasthenia Gravis: subgroup analyses from the randomised Phase 3 MycarinG study. <i>Acta Myologica</i> 2023 42 Supplement 1 (58-). Abstrakt.</p> <p>Vissing J., Drużdż A., Grosskreutz J., Habib A., Mantegazza R., Utsugisawa K., Vu T., Grimson F., Lejdstrom R.B., Pulido-Valdeolivas I., Tarancón T., Bril V. Response to rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis (gMG) from the Phase 3 MycarinG study. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2023 33 Supplement 1 (S175-S176). Abstrakt.</p> <p>Vu T., Drużdż A., Grosskreutz J., Habib A.A., Kaminski H.J., Mantegazza R., Utsugisawa K., Vissing J., Beau-Lejdstrom R., Boehnlein M., Gasalla T., Grimson F., Tarancón T., Bril V. Efficacy of Rozanolixizumab in Generalized Myasthenia Gravis: Subgroup Analyses from the Randomized Phase 3 Mycarin G Study. <i>Neurology</i> 2023 100:17 Supplement 2. Abstrakt.</p> <p>Pascuzzi, R. M., et al. (2025). "Correlation between MG Symptoms PRO and Existing MG-Specific Outcome Scores in the Phase 3 MycarinG Study: Post Hoc Analysis." <i>Neurology</i> 104(7). Abstrakt.</p>
Ole – przedłużenie badania MycargiG	Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Kaminski HJ, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vu T, Boehnlein M, Gayfiewa M, Greve B, Woltering F, Vissing J; MG0004 study investigators. Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MG0004 study. <i>J Neurol.</i> 2025 Mar 19;272(4):275. doi: 10.1007/s00415-025-12958-9.

Bril V, Druzdź A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vu T, Boehnlein M, Greve B, Gayfiava M, Woltering F, Tarancón T, Vissing J; MycarinG, MG0004 and MG0007 study investigators. Rozanolixizumab in generalised myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions. *J Neuromuscul Dis.* 2025 Mar;12(2):218-230. doi: 10.1177/22143602241305511.

Habib AA, Druzdź A, Grosskreutz J, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vu T, Vissing J, Gayfiava M, Pulido-Valdeolivas I, Tarancón T, Woltering F, Bril V; MycarinG and MG0007 study investigators. Long-term safety of cyclical rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis: Results from the Phase 3 MycarinG study and an open-label extension. *J Neuromuscul Dis.* 2025 Mar;12(2):231-243. doi: 10.1177/22143602241308181.

Bril V., Druzdź A., Grosskreutz J., Habib A.A., Mantegazza R., Utsugisawa K., Vissing J., Vu T., Boehnlein M., Gayfiava M., Greve B., Woltering F., Kaminski H.J. Long-term Efficacy and Safety of Symptom-driven Cyclical Rozanolixizumab Treatment in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Pooled Analysis of a Phase 3 Study and Two Open-label Extension Studies. *Neurology* 2023 100:17 Supplement 2. Abstrakt.*

Bril V., Vissing J., Druzdź A., Grosskreutz J., Habib A.A., Mantegazza R., Sacconi S., Utsugisawa K., Vu T., Boehnlein M., Greve B., Woltering F., Gayfiava M. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalised myasthenia gravis: Pooled phase 3 and extension studies. *Journal of the Neurological Sciences* 2023 455 Supplement Article Number 122016. Abstrakt.*

Vu T. et al. Long-term safety of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with generalised myasthenia gravis. *AANEM* 2023. Abstrakt.

Habib AA. et al. Repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with muscle-specific kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis. *AANEM* 2023. Abstrakt.

Vissing J. et al. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalised MG: Pooled Phase 3 and extension studies

AANEM 2023. Abstrakt.

Graham, S., et al. (2024) Response to rozanolixizumab across treatment cycles in patients with generalised myasthenia gravis: Post hoc analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 95, A51 DOI: 10.1136/jnnp-2024-ABN.167. Abstrakt.

Mahuwala, Z., et al. (2024) Drivers of New Rozanolixizumab Treatment Cycles in Patients with Generalised Myasthenia Gravis in the Phase 3 MycarinG and Open-label Extension Studies. *Neurology* 102(17)., DOI: 10.1212/WNL.0000000000205069. Abstrakt.

Pascuzzi, R., et al. (2024) Response to Rozanolixizumab Across Treatment Cycles in Patients with Generalised Myasthenia Gravis: a Post-hoc Analysis. *Neurology* 102(17)., DOI: 10.1212/WNL.0000000000204971. Abstrakt

Vissing, J., et al. (2024) 010 Response to rozanolixizumab across treatment cycles in patients with generalised myasthenia gravis: a post hoc analysis. *Neuromuscular Disorders* 43, DOI: 10.1016/j.nmd.2024.07.012. Abstrakt.

Bril V. et al. MG-ADL and QMG scores over time in patients with generalised myasthenia gravis: post-hoc analysis of MycarinG and open label studies. *AANEM* 2023. Abstrakt.

Habib AA. et al. Patient-reported outcomes during repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with generalised myasthenia gravis in the Phase 3 MycarinG and open-label extension studies. *AANEM* 2023. Abstrakt.

Habib, A. A., et al. (2024). "Repeated cycles of rozanolixizumab in MuSK autoantibody-positive gMG patients." *Clinical Neurology* 64: S312. Abstrakt.

Pascuzzi RM. et al. Efficacy of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in subgroups of patients with generalised myasthenia gravis: A pooled analysis of a Phase 3 study and two Phase 3 open-label extension studies. *AANEM* 2023. Abstrakt.

Welton J.M., Bril V., Druzdź A., Grosskreutz J., Habib A.A., Mantegazza R., Utsugisawa K., Vissing J., Vu T., Boehnlein M., Gayfiava M., Greve B., Woltering F., Kaminski H.J. Cyclical rozanolixizumab treatment in generalised myasthenia gravis (gmg): pooled analysis of MycarinG (phase 3 study) and two open-label extension studies. *BMJ Neurology Open* 2023 5:suppl 1 (A24-A25). Abstrakt.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA 2025	Reimbursement Recommendation Rozanolixizumab (Rystiggo), https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0846-FINAL_Recommendation.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
GB-A 2024	Bundesministerium für Gesundheit Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) Vom 15. August 2024 https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1 (data dostępu: 29.10.2025 r.)
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20740_RYSTIGGO_PIC_INS_AvisDef_CT20740.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
HAS 2025	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21082_RYSTIGGO_PIS_INS_AvisDef_CT21082.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
NICE 2024	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE Draft guidance consultation Rozanolixizumab for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis, https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10994/documents/consultation-document (data dostępu: 29.10.2025 r.)

PBAC 2025	Public Summary Document – March 2025 PBAC Meeting, ROZANOLIXIZUMAB, Solution for subcutaneous infusion, 280 mg in 2 mL (140 mg per mL), Rystiggo, UCB Australia Pty Ltd https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/files/rozanolixizumab-psd-march-2025.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
SMC 2024	rozanolixizumab solution for injection (Rystiggo®), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rozanolixizumab-rystiggo-non-sub-smc2761/ (data dostępu: 29.10.2025 r.)
ZN 2025	https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/02/24/gvs-advies-rozanolixizumab-rystiggo-voor-de-behandeling-van-myasthenia-gravis (data dostępu: 29.10.2025 r.)
De Bleecker 2024	De Bleecker J.L., et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta Neurol Belg 124, 1371–1383 (2024). https://doi.org/10.1007/s13760-024-02552-7
Gilhus 2024	Gilhus NE, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol. 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229
GNS 2024	Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0871_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2025-01.pdf (data dostępu: 29.10.2025 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Rystiggo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rystiggo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161236/anx_161236_pl.pdf (data dostępu 28.10.2025)
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stand-w-dniu-31-12,6,36.html (data dostępu: 28.10.2025 r.)
Sobieszczuk 2021	Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. Neuroepidemiology. 2021 Feb 19:1-8.
Szczeklik 2023	Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika 2023. Kraków 2023.
Kostera-Pruszczyk 2023	Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A. Choroby nerwowo-mięśniowe. PZWL. Warszawa, 2023.