



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 164/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach
programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią
miastenii (ICD-10: G.70.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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;*

w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G.70.0)”. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rystiggo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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 acetylocholino (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).

Okolo 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) - tak zwana miastenia seropozytywna. U okolo 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 miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki. Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG.

Dowody naukowe

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.

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 Bril 2023). Przedłużoną obserwację chorych biorących udział m.in. w badaniu MycarinG stanowiło badanie OLE (ang. Open-Label Extension).

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 miastении 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).

Istotne statystycznie różnice na korzyść ROZ odnotowano również w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastении 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 placebo), 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) stanowi 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 miastennii 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.

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

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

Wytyczne kliniczne

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że schemat leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią obejmuje terapię pirydostygminą 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.

Problem ekonomiczny

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 o ok. [REDACTED] PLN i o ok. [REDACTED] PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS. Składowa kosztu stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Rystiggo wynosi [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku w wariantcie z RSS.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację w trakcie procedowania oraz 1 rekomendację negatywną.

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 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 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 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.

Główne argumenty decyzji:

- Brak wysokiej jakości badań randomizowanych (dostępne jedynie metaanalizy sieciowe z krótkim okresem obserwacji i istotną poprawą w zakresie subiektywnych punktów dotyczących jakości życia).

- *Brak badań w zakresie specyficznje zdefiniowanej populacji chorych spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.*
- *Obecność alternatywnych metod leczenia.*
- *Wysoki koszt dla płatnika nawet po uwzględnieniu RSS.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DRe.423.1.5.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rystiggo (rozanoliksyzumab) w ramach programu lekowego B.157. »Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G.70.0)«”; data ukończenia: 30 października 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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) 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).

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.