



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ROZANOLIXIZUMABUM

INDICAȚIE: este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK)

Data depunerii dosarului

09.04.2024

Numărul dosarului

11724

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ROZANOLIXIZUMABUM

1.2. DC: Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: L04AG16

1.4. Data eliberării APP: 5 Ianuarie 2024

1.5. Deținătorul de APP: UCB Pharma S.A. Belgia

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	<i>soluție injectabilă</i>
Concentrație	<i>140mg/ml</i>
Calea de administrare	<i>administrare subcutanată</i>
Mărimea ambalajului	<i>1 flac. x 2 ml sol. inj.</i>

1.8. Preț conform conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. AR5800/28.03.2024, eliberat de către Ministerul Sănătății :

Medicament	Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	46.535,21
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	46.535,21

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

Rystiggo este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Un ciclu de tratament constă dintr-o doză pe săptămână timp de 6 săptămâni.

Următorul tabel indică doza săptămânală totală recomandată de rozanolixizumab în funcție de greutatea corporală a pacientului:

Tabelul nr.1

Greutate corporală	≥ 35 până la < 50 kg	≥ 50 până la < 70 kg	≥ 70 până la < 100 kg	≥ 100 kg
Doza săptămânală (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Doza săptămânală (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Număr de flacoane de utilizat*	1	2	2	3

*fiecare flacon conține volum în exces pentru amorsarea liniei de perfuzie

Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient. În programul de dezvoltare clinică, majoritatea pacienților au avut intervale fără tratament de 4-13 săptămâni între cicluri. De la ciclu la ciclu, aproximativ 10% dintre pacienți au avut un interval fără tratament mai mic de 4 săptămâni.

Dacă se omite o perfuzie programată, rozanolixizumab poate fi administrat până la 4 zile după momentul programat. Ulterior, programul de administrare original trebuie reluat până la finalizarea ciclului de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea (RFG_e > 45 ml/min/1,73 m²). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica rozanolixizumab să fie afectată de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica rozanolixizumab să fie afectată de insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rozanolixizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.



Pentru perfuzie subcutanată utilizând o pompă.

Trebuie utilizate pompe de perfuzie, seringi și seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor. Se recomandă utilizarea pompelor pentru care volumul administrat poate fi pre-setat, deoarece fiecare flacon conține volum în exces pentru amorsarea liniei de perfuzie.

Se recomandă ca rozanolixizumab să fie administrat subcutanat, de preferat, în partea din dreapta jos sau partea din stânga jos a abdomenului, sub ombilic. Perfuziile nu trebuie administrate în zone în care pielea este sensibilă, eritematoasă sau indurată.

În timpul administrării primului ciclu de tratament și a administrării primei doze din cel de-al doilea ciclu de tratament cu rozanolixizumab, trebuie să fie disponibil tratament adecvat pentru reacțiile la locul injecției și reacțiile de hipersensibilitate.

Viteza de perfuzare

Rozanolixizumab se administrează utilizând o pompă de perfuzie la un debit constant de până la 20 ml/oră.

Mecanism de acțiune

Rozanolixizumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG4 care scade concentrația serică de IgG prin inhibarea legării IgG de FcRn, un receptor care, în condiții fiziologice, protejează IgG împotriva degradării intracelulare și reciclează IgG înapoi pe suprafața celulară.

Prin același mecanism, rozanolixizumab scade concentrația autoanticorpilor IgG patogeni asociați cu MGg. Datele clinice pentru rozanolixizumab nu au identificat niciun impact semnificativ clinic asupra valorilor serice ale albuminei, care se leagă de un alt centru pe FcRn.

Precizări DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, UCB Pharma SRL România, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ROZANOLIXIZUMABUM și DC Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă pentru indicația terapeutică „Rystiggo este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, UCB Pharma SRL România, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ROZANOLIXIZUMABUM și DC Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 2 state membre ale Uniunii Europene: Austria și Germania.

2. MIASTENIA GRAVIS GENERALIZATĂ (MGg) - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună neuromusculară cronică, rară, care afectează cel mai frecvent femeile adulte tinere (cu vârsta sub 40 de ani) și bărbații cu vârsta peste 60 de ani, dar cu toate acestea poate apărea la orice vârstă. Studiile epidemiologice au arătat o prevalență în creștere în ultimii 50 de ani, datorată parțial unei creșteri a frecvenței diagnosticului la vârstnici. Pe măsură ce populația a îmbătrânit, vârsta medie la debut a crescut în mod corespunzător.

Conform informațiilor disponibile pe site-ul Orphanet prevalența miasteniei gravis în Uniunea Europeană este estimată la 1 la 5.000 de locuitori (*Orphanet: Myasthenia gravis*).

Miastenia gravis este o boală neuromusculară cronică ce provoacă slăbiciune musculară cu intensitate și durată variabile, care poate afecta mai mulți mușchi. În aproape jumătate din cazuri, primele manifestări sunt pur oculare (cu ptoză și diplopie) dar, după un an de evoluție, 80 până la 90% dintre pacienți prezintă afectări ale altor categorii de mușchi (mușchii faringo-laringieni, mușchii membrelor, mușchii respiratori): miastenia gravis generalizată.

Anomaliile timusului sunt frecvent asociate cu miastenia gravis, cum ar fi hiperplazia timică (60% din cazuri) sau timomul (15 până la 20% din cazuri).

La aproximativ două treimi dintre pacienți, primul simptom este reprezentat de slăbiciunea mușchilor oculari extrinseci. La 1 din 10 pacienți cu MG, simptomele rămân limitate la acest nivel (miastenia gravis oculară).

Evoluția bolii este variabilă și imprevizibilă și se caracterizează printr-o succesiune de crize și remisiuni și o tendință de agravare în primii ani: pentru 85% dintre pacienți stadiul de severitate maximă al bolii este atins într-o perioadă de mai puțin de 3 ani. Leziunile mușchilor respiratori și tulburările severe de deglutiție caracterizează formele severe (20 până la 30% dintre pacienți) care pot evolua către crize miastenice care pun viața în pericol. Până la 20% dintre pacienți se confruntă cu o criză miastenică care poate pune viața în pericol, cu insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică. În schimb, miastenia gravis rămâne ușoară la 25% dintre pacienți. Între aceste două extreme, boala este de severitate intermediară, invalidantă din cauza oboselii marcate, a problemelor de deglutiție și de masticatie, a vocii răgușite și a tulburărilor oculomotorii (diplopie și/sau ptoză). Formele invalidante generalizate sunt asociate cu un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților.



Clasificarea severității bolii se bazează pe clasificarea internațională a Fundației Americane pentru Miastenia gravis (MGFA) în 5 clase, variind de la deficitul muscular ocular (clasa I) până la necesitatea intubării (clasa V):

Clasa I: Orice slăbiciune a musculaturii oculare (poate exista slăbiciune la închiderea ochiului). Forța tuturor celorlalți mușchi este normală.

Clasa II: Slăbiciune ușoară care afectează mușchii, alții decât cei oculari (poate exista slăbiciune musculară oculară în orice grad de severitate)

Ila. Cu afectare predominantă a membrelor și/sau a musculaturii axiale, cu implicare mai ușoară a musculaturii orofaringiene.

Ilb. Cu afectare predominantă a musculaturii orofaringiene și/sau respiratorii, cu afectare mai mică sau egală a membrelor și/sau a musculaturii axiale.

Clasa III: Slăbiciune moderată care afectează mușchii, alții decât cei oculari, poate exista slăbiciune musculară oculară, în orice grad de severitate.

IIIa. Cu afectare predominantă a membrelor și/sau musculaturii axiale, cu implicare mai ușoară a musculaturii orofaringiene.

IIIb. Cu afectare predominantă a musculaturii orofaringiene și/sau respiratorii, cu afectare mai mică sau egală a membrelor și/sau a musculaturii axiale.

Clasa IV: Slăbiciune severă care afectează mușchii, alții decât cei oculari, poate exista o slăbiciune musculară oculară în orice grad de severitate.

IVa. Cu afectarea predominantă a membrelor și/sau a musculaturii axiale, cu implicare mai ușoară a musculaturii orofaringiene.

Clasa IV: Slăbiciune severă care afectează mușchii, alții decât cei oculari, poate exista o slăbiciune musculară oculară în orice grad de severitate

IVb. Cu afectarea predominantă a musculaturii orofaringiene și/sau respiratorii, cu afectare mai mică sau egală a membrelor și/sau a musculaturii axiale.

Clasa V: Definită prin necesitatea intubației, cu/fără ventilație mecanică, cu excepția cazurilor unde aceasta este folosită pentru tratamentul postoperator de rutină. Alimentarea pe tub fără intubare plasează pacientul în clasa IVb.

Diagnosticul miasteniei gravis se bazează pe diverse examinări clinice și paraclinice care permit excluderea diagnosticului diferitelor boli neuromusculare, și cuprinde inclusiv determinarea anticorpilor antireceptori de acetilcolină (anti-AChR). Pacienților negativi la anticorpi anti-AChR li se vor determina anticorpii anti MuSK.

Autoanticorpii patogeni împotriva receptorilor de acetilcolină (AChR) aparțin în principal subclaselor Ig G1 sau Ig G3 și induc un atac imunologic dependent de complement, mediat de celulele T, îndreptat către proteinele din membrana postsinaptică a joncțiunii neuromusculare (NMJ), rezultând o scădere a numărului de AChR disponibili.

Deși acetilcolina este eliberată în mod normal, eficiența transmiterii neuromusculare este scăzută, având ca rezultat slăbiciunea și oboseala mușchilor scheletici.

Tirozinkinaza musculară specifică (MuSK) este o proteină membranară indispensabilă pentru realizarea joncțiunii musculare și este exprimată în mod specific la nivelul membranei postsinaptice, este legată funcțional la AChR, fiind necesară proceselor fiziologice ale acestui receptor. Are un rol critic în menținerea integrității funcționale normale a NMJ prin medierea grupării AChR. Autoanticorpii împotriva MuSK aparțin subclasei Ig G4 și nu induc activarea complementului; mai degrabă se presupune că aceștia previn asamblarea complexelor de proteine funcționale la nivelul NMJ, inhibând astfel gruparea AChR.

Deși mecanismul precis de inițiere și menținere a autosensibilizării la AChR nu este clar, anomaliile timusului (hiperplazie și neoplazie) joacă aproape sigur un rol la majoritatea pacienților cu MG. Tulburările de la nivelul glandei timus (locul principal pentru stabilirea reglării imune) pot conduce la anomalii în suprimarea sistemului imunitar a limfocitelor autoreactive, permițând dezvoltarea răspunsurilor imune anti-AChR.

Aproximativ 80 până la 85% dintre toți pacienții cu MG sunt pozitivi pentru anticorpi anti-AChR și aproximativ 5 până la 8% sunt pozitivi pentru anticorpi anti MuSK. Unii pacienți nu au anticorpi detectabili împotriva niciunui dintre aceste antigene. Unii pacienți cu MG prezintă anticorpi împotriva alor ținte extracelulare sau intracelulare: de exemplu agrin, colQ, Kv1.4, titin. Patogenia MG, prezentarea clinică și răspunsul pacienților la terapie variază în funcție de tipul de autoanticorpi detectați.

Tratamentul de primă linie pentru MG constă în tratament simptomatic cu inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), precum bromura de piridostigmină. Inhibitori de AChE cresc direct concentrația de acetilcolină la nivelul NMJ și prin urmare îmbunătățesc transmisia semnalului prin creșterea numărului de receptori postsinaptici de acetilcolină. Deși acest mecanism de acțiune poate oferi o ameliorare simptomatică directă și rapidă, majoritatea pacienților dezvoltă efecte secundare colinergice care limitează tratamentul din cauza suprastimulării sistemului nervos autonom. Durata scurtă de acțiune a piridostigminei are ca rezultat necesitatea administrării mai multor doze zilnice, lucru ce poate deveni o povară pentru pacienți.

Tratamentul imunosupresiv al MGg este reprezentat de tratamente nețintite, cum ar fi steroizi și imunosupresoare nesteroidiene (azatioprină). Atât steroizii, cât și imunosupresoarele nesteroidiene vizează sistemul imunitar nespecific, cu scopul de a reduce reactivitatea autoimună în MG. Tratamentul cu acești agenți este asociat cu toxicitate pe termen scurt și pe termen lung. Efectul benefic întârziat, asociat cu apariția timpurie a problemelor de tolerabilitate, descurajează frecvent pacienții să continue terapia.

Plasmafereza și administrarea de imunoglobulină intravenoasă sunt luate în considerare pentru pacienții cu MGg care și-au epuizat toate celelalte opțiuni de tratament și a căror stare clinică se deteriorează în ciuda terapiilor imunosupresoare și inhibitoare ale AChE. Disponibilitatea scăzută a imunoglobulinei, ciclurile repetate de tratament și de plasmafereză desfășurate într-un cadru spitalicesc reprezintă o povară pentru pacienți și necesită timp pentru

pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății și nu sunt considerate o opțiune viabilă de tratament pe termen lung pentru majoritatea pacienților cu MG.

Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20 este rezervat pacienților care sunt refractari la imunosupresoarele orale convenționale, dar preocupările privind siguranța din cauza riscului de leucoencefalopatie multifocală progresivă rămân în continuare.

Medicamente biologice au fost adăugate la opțiunile de tratament mai țintite pentru MGg:

- eculizumab: anticorp umanizat monoclonal, inhibitor al fazei finale de activare a complementului care are afinitate mare de legare, specifică, la nivelul fracțiunii C5 a complementului, inhibând astfel separarea sa în C5a și C5b și împiedicând generarea complexului final al complementului C5b-9.

- zilucoplan, care inhibă efectele proteinei complement C5 a fost de asemenea autorizat pentru tratamentul MGg la pacienții adulți care sunt pozitivi la anticorpi AChR.

Datorită lipsei de implicare a complementului în fiziopatologia pacienților cu MGg pozitivi pentru anticorpi anti MuSK, acest subgrup de pacienți greu de tratat nu beneficiază de tratamentul cu inhibitor C5.

- efgartigimod, fragment de anticorp uman IgG1 realizat pentru creșterea afinității la receptorul Fc neonatal (FcRn). Efgartigimod alfa se leagă la FcRn, care determină o scădere a titrurilor de anticorpi IgG circulanți, inclusiv anticorpi IgG patogeni.

- ravulizumab, anticorp monoclonal de tip IgG2/4K care se leagă specific de proteina complementului C5, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar [CAM sau C5b-9]) și prevenind generarea C5b-9.

Pacienții cu MGg negativi la anticorpii anti AChR au limitări mai mari în ceea ce privește opțiunile de tratament, deoarece inhibitorii AChE sunt cunoscuți că au o eficacitate redusă în această populație și noile tratamente precum inhibitorii C5 sau FcRn sunt aprobate numai pentru pacienții pozitivi pentru anticorpi anti AChR.

Astfel este important de subliniat că între subgrupurile de pacienți cu MG, regimul terapeutic poate diferi. Eficacitatea imunoglobulinei administrată intravenos este mai scăzută în cazul pacienților cu MG ușoară sau oculară. Pacienții cu anticorpi anti MuSK tind să aibă simptome mai severe și slăbiciune generalizată, iar întreruperea tratamentului la acești pacienți poate duce adesea la exacerbară bolii. În plus, pacienții cu MGg pozitivi la anticorpi anti MuSK pot prezenta efecte adverse atunci când sunt tratați cu piridostigmină, un inhibitor AChE utilizat în mod obișnuit ca tratament de primă linie pentru MG, în timp ce există puține dovezi care să susțină utilitatea timectomiei la acești pacienți. Pe de altă parte, de obicei, acești pacienți beneficiază foarte mult de plasmafereză și au un răspuns foarte bun la administrarea de rituximab, posibil mai pronunțat decât celelalte subgrupuri de pacienți cu MG. Pacienții pozitivi la anticorpi anti AChR care au și anticorpi anti titin sau anti RyR tind să aibă o boală mai severă, în timp ce în cazul MG cu debut precoce acestea pot indica un timom. Beneficiul timectomiei este discutabil la pacienții cu MG negativi la anticorpi anti MuSK și anti LRP4, deoarece, de obicei le lipsește patologia tipică a timusului

observată la pacienții pozitivi la anticorpi anti AChR. În special în cazul pacienților japonezi, prezența anticorpilor anti Kv1.4 a fost asociată cu disfuncție cardiacă și complicații severe, astfel, aceștia ar trebui monitorizați în consecință. Prin urmare, este important să se detecteze autoantigenul vizat la fiecare pacient pentru adoptarea celor mai bune opțiuni de tratament.

Astfel, încă există o nevoie medicală semnificativă nesatisfăcută în subgrupurile de pacienți cu MGg pentru un tratament eficient cu debut rapid de acțiune, tolerabilitate bună și profil de siguranță acceptabil.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC RYSTIGGO (DCI ROZANOLIXIZUMABUM)

La data de 22 Aprilie 2020, Comisia Europeană prin decizia EU/3/20/2272 a acordat desemnarea orfană către UCB Pharma Belgia, pentru DCI Rozanolixizumab indicat pentru tratamentul miasteniei gravis.

Decizia COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) pentru desemnarea orfană s-a bazat pe următoarele aspecte:

- tratamentul cu rozanolixizumab a evidențiat răspunsuri pozitive conform parametrilor specifici de evaluare a rezultatelor în miastenia gravis;
- miastenia gravis este o afecțiune care pune viața în pericol, este cronic debilitantă din cauza slăbiciunii musculare ce afectează în special mușchii care controlează mișcarea ochilor și pleoapelor, expresiile faciale, masticția, vorbirea și deglutiția. Criza miastenică recurentă poate afecta, de asemenea, mușchii care controlează respirația, rezultând insuficiență respiratorie care pune viața în pericol;
- s-a estimat că afecțiunea afectează aproximativ 2 din 10.000 de persoane la nivelul Uniunii Europene.

În plus, deși există metode satisfăcătoare de tratament pentru miastenia gravis, există dovezi suficiente care arată că medicamentul rozanolixizumab aduce un beneficiu semnificativ pacienților afectați de această afecțiune. Datele clinice demonstrează că pacienții care nu au fost stabiliți cu tratamentul standard, inclusiv imunosupresoare, în urma tratamentului cu rozanolixizumab au obținut ameliorarea simptomelor miasteniei gravis, acest lucru constituind un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

Medicamentul cu DC Rystiggo este inclus în Registrul comunitar al medicamentelor orfane.

La data de 5 Ianuarie 2024 medicamentul cu DCI ROZANOLIXIZUMABUM și DC Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă a fost autorizat centralizat conform deciziei Comisiei Europene nr. C (2024)93 pentru indicația "Rystiggo

este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK)". Indicația terapeutică aprobată se încadrează în domeniul de aplicare al desemnării orfane: „tratamentul miasteniei gravis”.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 24 Aprilie 2024, ca urmare a evaluării beneficiului terapeutic al medicamentului cu DC *Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă*, acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația: tratament adjuvant la terapia standard (inclusiv imunosupresoare de primă linie), la pacienții adulți cu miastenia gravis autoimună generalizată și care prezintă anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK) și care rămân simptomatici.

Locul în strategia terapeutică: RYSTIGGO (rozanolixumab) este un tratament de primă linie, adjuvant la tratamentul standard (inclusiv imunosupresoare de primă linie), la pacienții adulți cu miastenie gravis autoimună generalizată și care prezintă anticorpi antireceptori de acetilcolină (AChR) sau anti-tirozin kinază musculară specifică (MuSK), care rămân simptomatici în ciuda tratamentului.

Datele actuale nu permit poziționarea medicamentului RYSTIGGO în raport cu rituximab și tratamentele imunosupresoare de linia a 2-a și ulterioare (eculizumab, efgartigimod alfa, ravulizumab, zilucoplan), în lipsa unor date comparative.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța și eficacitatea rozanolixumab au fost evaluate la pacienții cu MGg în studiul pivot de fază 3 MG0003. Siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea pe termen lung ale rozanolixumab au fost evaluate în 2 studii de extensie de fază 3 în regim deschis (OLE), cu 1 OLE (MG0007) cu administrare de rozanolixumab ca cicluri de tratament de 6 săptămâni, în funcție de nevoile clinice.

Studiul MG0003

Studiul MG0003 a evaluat 200 de pacienți timp de până la 18 săptămâni, în care pacienții au fost randomizați pentru a li se administra doze de rozanolixumab pe niveluri de greutate echivalente cu aproximativ (\approx) 7 mg/kg (corespunzând dozei recomandate) sau o doză mai mare, sau placebo. Tratamentul a constat dintr-o doză pe săptămână pe o perioadă de 6 săptămâni urmată de o perioadă de observație de 8 săptămâni.

În acest studiu, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii principale la selecție:

- vârsta de cel puțin 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 35 kg
- diagnostic de MGg și autoanticorpi împotriva AChR sau MuSK

- clasa II până la IV conform Fundației pentru Miastenia Gravis din America [Miastenia Gravis Foundation of America (MGFA)]

- un scor al Activității MG în viața zilnică (MG-ADL, o măsurătoare a rezultatului raportat de pacient [RRP]) de cel puțin 3 (cu ≥ 3 puncte din simptomele non-oculare)

- un scor cantitativ al miastenia gravis (QMG) de cel puțin 11

- dacă se administrează terapie pentru MGg, va fi menținută stabilă înainte de momentul inițial și pe durata studiului (cu excepția inhibitorilor de colinesterază)

- luat în considerare pentru tratament suplimentar, cum ar fi Ig i.v. și/sau PLEX

Pacienții nu au fost admiși în studiu dacă au avut:

- un nivel seric total al IgG $\leq 5,5$ g/l sau un număr absolut de neutrofile $< 1\,500$ celule/mm³

- infecție activă relevantă clinic sau infecții grave, infecții cu micobacterii, hepatită B, hepatită C, infecții cu HIV

- au fost tratați cu PLEX, Ig i.v. cu 1 lună și anticorpi monoclonali cu 3 până la 6 luni înainte de începerea tratamentului

Criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de modificarea față de momentul inițial până în ziua 43 a scorului MG-ADL. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus o modificare de la momentul inițial până în ziua 43 a scorului MG-C (scorul compus al miastenia gravis) și a scorului QMG. Răspunsul a fost definit în acest studiu ca o îmbunătățire de cel puțin 2,0 puncte a scorului MG-ADL în ziua 43 comparativ cu momentul inițial al ciclului de tratament.

În general, datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament. Majoritatea pacienților au fost femei (60,5%), cu vârsta sub 65 de ani (75,5%), predominant de rasă albă (68,0%) sau asiatică (10,5%), și au prezentat MGFA clasa II sau III MGg (96,0%). Vârsta mediană la diagnosticarea MG a fost de 44,0 ani, iar perioada mediană de la diagnostic a fost de 5,8 ani. Proporția de pacienți de sex masculin a fost mai mică în grupul cu placebo (29,9%) decât în grupul cu rozanolixumab ≈ 7 mg/kg (40,9%). Distribuția autoanticorpilor între pacienții din studiul MG0003 a fost 10,5% pozitivi pentru anticorpi anti MuSK, 89,5% pozitivi pentru anticorpi anti-AChR. În total, 95,5% dintre pacienți primeau cel puțin un medicament pentru MG la momentul inițial, care a fost continuat pe durata studiului, incluzând 85,5% tratați cu inhibitori de acetilcolinesterază, precum și 64,0% tratați cu corticosteroizi, 50,0% tratați cu imunosupresoare și 35,5% tratați cu corticosteroizi și imunosupresoare în doze stabile.

În grupurile cu rozanolixumab și placebo, scorul MG-ADL total median a fost 8,0, iar scorul QMG total median a fost 15,0.

Rezultatele pentru criteriile finale principale și secundare de eficacitate sunt sintetizate în Tabelul 2 de mai jos. În total, 71,9% și 31,3% dintre pacienții din grupurile cu rozanolixumab și, respectiv, placebo au îndeplinit criteriile de răspuns în ceea ce privește scorul MG-ADL.

Tabelul nr. 2: Modificarea rezultatelor privind eficacitatea de la momentul inițial până în ziua 43

	Placebo (N=67)	Rozanolixizumab ≈7 mg/kg (N=66)
MG-ADL		
Medie inițială	8,4	8,4
Modificarea față de momentul inițial media CMP (ES)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Diferență față de placebo	-2,586	
ÎI 95% pentru diferență	-4,091, -1,249	
Valoarea P pentru diferență	<0,001	
MG-C		
Medie inițială	15,6	15,9
Modificarea față de momentul inițial media CMP (ES)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Diferență față de placebo	-3,901	
ÎI 95% pentru diferență	-6,634, -1,245	
Valoarea P pentru diferență	<0,001	
QMG		
Medie inițială	15,8	15,4
Modificarea față de momentul inițial media CMP (ES)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Diferență față de placebo	-3,483	
ÎI 95% pentru diferență	-5,614, -1,584	
Valoarea P pentru diferență	<0,001	

≈=doză aproximativă; ÎI= interval de încredere; N=număr total de pacienți din grupul de tratament; CMP=cel mai mic pătrat; ES=eroare standard; MG-ADL=MG-Activitățile vieții zilnice; MG-C=scorul compus al miastenia gravis; QMG= Miastenia gravis cantitativă; MG=miastenia gravis.

Pentru pacienții MuSK+ cărora li s-a administrat rozanolixizumab ≈7 mg/kg și care au avut date disponibile în ziua 43 (n=5), rezultatele au corespuns celor obținute pentru grup în general.

Niciun pacient tratat cu rozanolixizumab și nici cei 3 pacienți tratați cu placebo nu au primit terapie de urgență în timpul perioadei de tratament. În timpul perioadei de observație, dintre pacienții tratați cu ≈7 mg/kg, un pacient a primit terapie de urgență și 19 pacienți au fost transferați prematur într-un studiu de extensie în regim deschis pentru a primi tratament cu rozanolixizumab.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteria	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare perioada de 1 an calendaristic de administrare a tratamentului.

Deoarece în studiul clinic care a evaluat siguranța și eficacitatea rozanolixizumab administrarea a constat într-o doză pe săptămână pe o perioadă de 6 săptămâni urmată de o perioadă de observație de 8 săptămâni, vom lua în considerare această schemă de tratament. Astfel în decursul unui an calendaristic se administrează 4 cicluri de tratament.

Greutate corporală	≥ 35 până la < 50 kg	≥ 50 până la < 70 kg	≥ 70 până la < 100 kg	≥ 100 kg
Doza săptămânală (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Doza săptămânală (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Număr de flacoane de utilizat la fiecare administrare	1	2	2	3
Cost anual tratament (lei)	1.116.845,04	2.233.690,08	2.233.690,08	3.350.535,12

6. CONCLUZII

- Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună, neuromusculară, cronică, rară ce provoacă slăbiciune musculară cu intensitate și durată variabile, la nivelul diferitelor grupe de mușchi.
- În aproape jumătate din cazuri, primele manifestări sunt pur oculare (cu ptoză și diplopie- miastenia gravis oculară) dar, după un an de evoluție, 80 până la 90% dintre pacienți prezintă afectări ale altor categorii de mușchi (mușchii faringo-laringieni, mușchii membrelor, mușchii respiratori): miastenia gravis generalizată.
- Evoluția bolii este variabilă și imprevizibilă și se caracterizează printr-o succesiune de crize și remisiuni și o tendință de agravare în primii ani: pentru 85% dintre pacienți stadiul de severitate maximă a bolii este atins într-o perioadă de mai puțin de 3 ani.
- Diagnosticul miasteniei gravis se bazează pe diverse examinări clinice și paraclinice care permit excluderea diagnosticului diferitelor boli neuromusculare și cuprinde inclusiv determinarea anticorpilor antireceptori de acetilcolină (anti-AChR). Pacienților negativi la anticorpi anti-AChR li se vor determina anticorpii anti MuSK.
- Aproximativ 80 până la 85% dintre toți pacienții cu MG sunt pozitivi pentru anticorpi anti-AChR și aproximativ 5 până la 8% sunt pozitivi pentru anticorpi anti MuSK.
- Pacienții cu anticorpi anti MuSK tind să aibă simptome mai severe și slăbiciune generalizată, iar întreruperea tratamentului la acești pacienți poate duce adesea la exacerbarea bolii.
- Tratamentul cu rozanolixumab a evidențiat răspunsuri pozitive conform parametrilor specifici de evaluare a rezultatelor în miastenia gravis.
- Medicamentul rozanolixumab aduce un beneficiu semnificativ pacienților adulți cu MGg care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).
- Datele clinice demonstrează că pacienții care nu au fost stabiliți cu tratamentul standard, inclusiv imunosupresoare, în urma tratamentului cu rozanolixumab au obținut ameliorarea simptomelor miasteniei gravis, acest lucru constituind un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ROZANOLIXIZUMABUM și DC Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația: „*Rystiggo este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK)*”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G13 Miastenia gravis.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ROZANOLIXIZUMABUM și DC Rystiggo 140 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația: „Rystiggo este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Rystiggo, INN-rozanolixizumab (europa.eu)
2. EPAR Rystiggo- INN-rozanolixizumab (europa.eu)
3. Public summary of opinion on orphan designation Rozanolixizumab for the treatment of myasthenia gravis (europa.eu)
4. HAS RYSTIGGO 140 mg/mL, (has-sante.fr)
5. Orphan maintenance assessment report - Rystiggo (europa.eu)

Raport finalizat în data de: 17.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu