

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 16-20 dicembre 2024****Medicinale: Rystiggo (rozanolixizumab)**

Indicazione autorizzata: Rystiggo è indicato quale terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della Miastenia Gravis generalizzata (gMG) nei pazienti adulti con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) positivi.

Indicazione rimborsata: in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o positivi agli Ab anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) con le seguenti caratteristiche:

- Gravità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA;
- Punteggio MG-ADL ≥ 5 (con $>50\%$ del punteggio MG-ADL dovuto a sintomi non oculari)
- Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (tymectomy se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressore, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):
 - Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline;

oppure

- Necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari

oppure

- Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: <i>La Miastenia Gravis generalizzata (gMG) è una malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare, rara, che si manifesta con faticabilità fluttuante della muscolatura oculare, bulbare e degli arti. Circa l'80-</i>		

85% di tutti i pazienti con MG sono positivi per gli anticorpi anti-AChR e circa il 5-8% sono positivi per gli anticorpi anti-MuSK (Evoli et al. 2019; Rodolico et al 2020).

Nella maggior parte dei pazienti con gMG la malattia può essere gestita con inibitori dell'acetilcolinesterasi, glucocorticoidi e/o immunosoppressori tradizionali, insieme alla timectomia se indicata (Evoli et al, 2019).

Tuttavia un sottogruppo di pazienti risulta non responsivo alle terapie farmacologiche steroidea e/o immunosoppressiva oppure presenta effetti collaterali non tollerabili o comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori e/o corticosteroidi. Le alternative terapeutiche maggiormente utilizzate nella pratica clinica per il trattamento della miastenia gravis non responsiva alle terapie farmacologiche steroidea e/o immunosoppressiva fino a poco tempo fa erano: rituximab (utilizzato off label) e l'uso periodico di immunoglobuline per via ev o plasmaferesi.

Recentemente sono stati autorizzati nuovi trattamenti per i pazienti con MGg positivi agli anticorpi anti recettore dell'Acetilcolina con due diversi meccanismi d'azione:

- inibitori del complemento: eculizumab (rimborsato per gli adulti ed in corso di negoziazione per l'uso a partire di 6 anni di età), ravulizumab (in corso di negoziazione) e zilucoplan (in corso di negoziazione).

- bloccanti la funzione del recettore neonatale Fc (FcRn), con conseguente riduzione dei livelli di IgG circolanti: efgartigimod alfa (rimborsato nella formulazione e.v. ed è in corso di negoziazione nella formulazione s.c.) e rozanolixizumab.

Rystiggo (rozanolixizumab) è l'unico prodotto specificamente autorizzato anche nei pazienti adulti con anticorpi anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK). I pazienti con anticorpi MuSK tendono ad avere sintomi più gravi e difficili da trattare. La consensus internazionale sulla gestione della MG (Narayanaswami et al, 2021) raccomanda di considerare rituximab come opzione terapeutica precoce nei pazienti MuSK-Ab+ con risposta insoddisfacente all'immunoterapia iniziale.

Sulla base di quanto sopra, il **bisogno terapeutico** è considerato **moderato**.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: <i>Non sono disponibili studi di confronto diretto con efgartigimod alfa o rituximab o uso periodico di immunoglobuline per via ev o plasmaferesi.</i> <i>L'efficacia di Rystiggo nel trattamento della miastenia gravis generalizzata (MGg) in adulti che sono positivi agli anticorpi anti-AChR o positivi agli anticorpi anti-MuSK è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio MG0003). Lo studio prevedeva un periodo di screening di 4 settimane e un periodo di trattamento di 6 settimane, seguito da 8 settimane di osservazione. Durante il periodo di trattamento, Rystiggo o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea una volta alla settimana per sei settimane. 200 pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere dosi differenziate in base al peso di Rystiggo, corrispondente a ≈ 7 mg/kg (n=66) (dosaggio raccomandato per l'immissione in commercio) o ≈ 10 mg/kg (n=67), o placebo (n=67). Le caratteristiche basali erano simili tra i gruppi di trattamento. I pazienti avevano un'età mediana di 52 anni al basale (intervallo: da 18 a 89 anni) e un tempo mediano trascorso dalla diagnosi di 6 anni. Il 61% dei pazienti erano donne. Il punteggio totale mediano MG-ADL era 8 e il punteggio totale mediano del QMG era 15. La maggioranza dei pazienti (89,5%, n=179) era positivo agli anticorpi AChR e il 10,5% (n=21) era positivo agli anticorpi MuSK. Al basale, il 95,5% dei pazienti riceveva almeno un farmaco per la MG e la somministrazione è proseguita durante lo studio, con l'85,5% che ha ricevuto inibitori dell'acetilcolinesterasi, il 64,0% che ha ricevuto corticosteroidi, il 50,0% che ha ricevuto immunosoppressori e il 35,5% che ha ricevuto corticosteroidi e immunosoppressori a dosi stabili.</i> <i>L'endpoint primario di efficacia era il confronto della variazione rispetto al basale tra gruppi di trattamento nel punteggio totale MG-ADL al giorno 43. La scala MG-ADL valuta l'impatto della MGg sulle funzioni quotidiane di 8 segni o sintomi tipici della gMG (range dei possibili punteggi da 0 a 24). E' stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore di RYSTIGGO nella variazione del punteggio totale MG-ADL rispetto al basale [-3,4 punti nel gruppo trattato con RYSTIGGO ad entrambe le dosi rispetto a -0,8 punti nel gruppo trattato con placebo (p<0,001)]. In totale, il 71,9% e il 31,3% dei pazienti, rispettivamente, nei gruppi con rozanolixizumab e con placebo ha soddisfatto i criteri di responder MG-ADL (miglioramento ≥ 2 punti al 43° giorno rispetto al basale; questo outcome non è stato incluso nella procedura di testing gerarchico).</i> <i>Uno degli endpoint secondari era il cambiamento tra i gruppi di trattamento dal basale a giorno 43 nel QMG. Il QMG è un sistema di classificazione categorico composto da 13 elementi che valuta la debolezza muscolare da parte del medico (range dei possibili punteggi da 0 a 39). Nella variazione del punteggio totale QMG rispetto al basale è stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore di RYSTIGGO [-5,4 punti e -6,7 punti nel gruppo trattato con RYSTIGGO ≈ 7 mg/kg e ≈ 10 mg/kg, rispettivamente, contro -1,9 punti nel gruppo trattato con placebo gruppo (p<0,001)].</i> <i>Per quanto riguarda il limitato numero di pazienti MuSK+ trattati con rozanolixizumab ≈ 7 mg/kg e con dati disponibili al 43° giorno (n=5), complessivamente i risultati si sono dimostrati coerenti con i risultati osservati nell'intero gruppo. Tutti e 5 i pazienti anti MusK positivi trattati con rozanolixizumab ≈ 7 mg/kg e tutti e i 7 pazienti trattati con rozanolixizumab ≈ 10 mg/kg sono risultati responders alla scala MG-ADL (definito come un miglioramento ≥ 2 punti rispetto al basale), rispetto a 1/7 pazienti nel gruppo placebo. I dati farmacodinamici, che mostrano una riduzione delle IgG4 in linea con le IgG totali, supportano ulteriormente questi risultati clinici. Il sottogruppo di pazienti MuSK positivi è estremamente limitato (circa il 10% dell'intera popolazione arruolata nello studio) ed è di natura solo esploratoria.</i> <i>Un limite delle evidenze disponibili è il fatto che lo studio pivotal ha valutato solo il primo ciclo di trattamento con rozanolixizumab. I risultati preliminari dello studio OLE in corso (MG0007) forniscono dati</i>		

esploratori sull'efficacia fino a 4 cicli e sono stati considerati di supporto. Una rilevante incertezza è relativa alla trasferibilità dei dati sulla frequenza del ri-trattamento. Inoltre, il database di sicurezza (costituito da un totale di 152 pazienti trattati e osservati con rozanolixizumab per almeno 6 mesi e un totale di 109 pazienti trattati e osservati con rozanolixizumab per almeno 12 mesi) è considerato molto limitato. Per questi motivi la sicurezza a lungo termine è stata classificata come missing information nel Risk Management Plan. La meningite asettica è classificata come rischio identificato importante nel Risk Management Plan e le infezioni gravi sono classificate come importante rischio potenziale.

Rispetto ad efgartigimod alfa, con tutti i limiti dei confronti indiretti, le evidenze attualmente disponibili non consentono di riconoscere al farmaco alcun vantaggio sul piano clinico per la popolazione comune (pazienti con Ab anti recettore dell'acetilcolina+).

Tuttavia considerando il sottogruppo di pazienti che non rientrano nell'indicazione autorizzata e rimborsata di efgartigimod alfa (pazienti con anticorpi anti-MuSK+), al farmaco può essere riconosciuto un valore terapeutico aggiunto **moderato**.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Allo studio registrativo è stato applicato un doppio downgrading per via della mancanza di un confronto diretto rispetto alle alternative terapeutiche, rappresentate dall'uso periodico di Immunoglobuline e.v. o plasmateresi o efgartigimod; e per via del fatto che nella definizione di responders alla scala MG-ADL non sono state escluse le risposte non sostenute nelle visite successive.

Una durata del trial registrativo pari a un solo ciclo di trattamento a fronte di un uso cronico presenta limiti di generalizzabilità; tuttavia -seppur con i limiti di uno studio non controllato in una patologia con andamento fluttuante- i risultati dello studio di estensione in aperto, supportano il mantenimento dell'efficacia fino a 4 cicli di trattamento. Il sottogruppo di pazienti MuSK positivi è estremamente limitato (circa il 10% dell'intera popolazione arruolata nello studio) ed è solo di natura esplorativa.

La qualità delle prove è considerata **bassa**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico **moderato** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle evidenze **bassa** (farmaco orfano), può essere riconosciuta a Rystiggo (rozanolixizumab) l'**innovatività condizionata**.

Autore/i: AIFA

Domanda: Rozanolixizumab ≈7 mg/kg in aggiunta a terapia di base rispetto a placebo in aggiunta a terapia di base per miastenia gravis generalizzata anti AchR e anti MuSK positiva

Setting: Pazienti adulti con Miastenia Gravis generalizzata (MGg), positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina o agli anticorpi anti MuSK

Bibliografia: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo>; Bril et al, Lancet Neurol. 2023 May;22(5):383-394.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	rozanolixizumab ≈7 mg/kg in aggiunta a terapia di base	placebo in aggiunta a terapia di base	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Change in MG-ADL total score from baseline to day 43 (Scala da: 0 a 24)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	66 ^b	67 ^b	-	2.59 inferiore (4.09 inferiore a 1.25 inferiore)	 Moderata	IMPORTANT E
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---	--	---	-------------

Responders analysis MG-ADL (≥2 point improvement) (follow up: 43 giorni; valutato con: %)^c

1	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	46/64 (71.9%) *	20/64 (31.3%)	non stimabile		 Bassa	IMPORTANT E
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	---------------	---------------	--	---	-------------

Change in QMG from baseline to day 43 (Scala da: 0 a 39)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	66 ^f	67 ^f	-	3.48 inferiore (5.61 inferiore a 1.58 inferiore)	 Moderata	IMPORTANT E
---	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---	--	---	-------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Confronto verso placebo anziché verso efgartigimod o rituximab o uso periodico di Ig e.v. o plasmaferesi. Una durata del trial registrativo pari a un solo ciclo di trattamento a fronte di un uso cronico presenta limiti di generalizzabilità; tuttavia -seppur con i limiti di uno studio non controllato in una patologia con andamento fluttuante- i risultati dello studio di estensione in aperto, supportano il mantenimento dell'efficacia fino a 4 cicli di trattamento. Il sottogruppo di pazienti MuSK positivi è estremamente limitato (circa il 10% dell'intera popolazione arruolata nello studio) ed è solo di natura esploratoria..

b. LS mean (SE): rozanolixizumab ≈7 mg/kg -3.37 (0.49); placebo -0.78 (0.49)

c. Valori osservati; questo outcome non è stato incluso nella procedura di testing gerarchico

d. Nella definizione di responders alla scala MG-ADL non sono state escluse le risposte non sostenute nelle visite successive

e. 5/5 pazienti anti MuSK positivi trattati con rozanolixizumab ≈7 mg/kg e 7/7 pazienti trattati con rozanolixizumab ≈10 mg/kg sono risultati responders alla scala MG-ADL , rispetto a 1/7 pazienti nel gruppo placebo

f. LS mean (SE): rozanolixizumab ≈7 mg/kg -5.40 (0.68); placebo -1.92 (0.68)