



ALTEMS
ADVISORY

SCIENCE ECONOMICS LIFE

Analisi multidimensionale (HTA) di
inebilizumab in pazienti con disturbi dello
spettro della neuromielite ottica
(NMOSD) sieropositivi per le
immunoglobuline G anti-aquaporina-4
(IgG AQP4) in Italia



Il presente documento deve essere citato come:

Di Brino E, Fortunato A., Antonini D., Basile M., Di Pippo S., Falasca G., Rumi F. Analisi multidimensionale di inebilizumab in pazienti con disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4) in Italia, Altems Advisory, 2023.

Corresponding Author

Eugenio Di Brino
(eugenio.dibrino@altemsadvisory.it)

Autori

Di Brino E.¹, Fortunato A.¹, Antonini D.¹, Basile M.¹, Di Pippo S.¹, Falasca G.¹, Rumi F.¹.

¹Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore



Disclosure

Questo lavoro è stato reso possibile grazie al supporto finanziario di Horizon Therapeutics Public LTD Co. La pubblicazione dei risultati non è stata condizionata dall'approvazione degli sponsor. Pertanto, i risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello degli sponsor.



Prefazione

Il gruppo di ricerca di ALTEMS Advisory, spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore Sede di Roma ha prodotto il seguente rapporto multidimensionale di Health Technology Assessment (HTA), che consiste in un'analisi di inebilizumab in pazienti con disturbi dello spettro della neuromielite ottica sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4).

L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto che l'utilizzo di questa alternativa farmacologica potrebbe avere nel trattamento della malattia, sulla qualità di vita dei pazienti e sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in termini organizzativi ed economici. A tal fine, è stata effettuata una revisione della letteratura esistente. Le evidenze sono state selezionate in base a criteri di inclusione prestabiliti e organizzate sulla base dei principali domini di HTA seguendo il framework dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model® (versione 3.0). Durante lo sviluppo di questo documento, è stata condotta una valutazione approfondita delle evidenze ottenute da un gruppo di esperti provenienti da diversi settori. Questo gruppo di esperti ha fornito preziose intuizioni e prospettive, aiutando a perfezionare e organizzare i risultati dello studio. Il loro contributo è stato determinante per offrire interpretazioni alternative delle evidenze generate e per garantire un approccio completo e articolato al documento.



Obiettivo

L'obiettivo del presente documento è di validare i dati attualmente disponibili creando nuove evidenze per la terapia farmacologica con inebilizumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4) in Italia. Un report di HTA è stato sviluppato al fine di enfatizzare gli aspetti relativi al profilo di costo-beneficio della terapia, similmente in relazione agli aspetti organizzativi e di impatto sociale.



Executive Summary

Health problem and current use of the technology (CUR)

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una rara malattia neuro infiammatoria autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC). In passato tale malattia era considerata solo come una forma più grave di sclerosi multipla (SM); di fatto, solo con la scoperta nel 2004 di un marcatore sierologico altamente specifico per la NMOSD, aquaporina-4 (AQP4), è stato possibile distinguere le due. Le principali manifestazioni cliniche della malattia interessano proprio le aree del sistema nervoso centrale (SNC) in cui l'AQP4 è più abbondantemente espresso: midollo spinale (mielite trasversa estesa longitudinalmente), nervo ottico (neurite ottica), dorso del midollo allungato (sindrome dell'area postrema), tronco encefalico (sindromi acute del tronco encefalico) e talamo/ipotalamo (sindromi diencefaliche acute come la narcolessia sintomatica). Nel corso degli anni le modalità di diagnosi della malattia si sono evolute fino ad arrivare ad i criteri attualmente in vigore, i quali sono stati validati nel 2015 da un Panel Internazionale per la Diagnosi della Neuromielite Ottica (IPNOD). Nella NMOSD il declino funzionale e la disabilità permanente sono influenzati principalmente da gravi e frequenti attacchi clinici. Per tale motivo il trattamento di tale patologia consiste in un approccio aggressivo per gestire gli attacchi acuti, seguito poi da terapie immunosoppressive preventive a lungo termine.

Description and technical characteristics of technology (TEC)

Uplizna® (inebilizumab) è un farmaco con principio attivo un anticorpo monoclonale umanizzato ottenuto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese (CHO), sviluppato per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Tale tecnologia farmaceutica rappresenta un'opzione terapeutica innovativa e promettente per i pazienti affetti da NMOSD sieropositivi per IgG anti-AQP4. Uplizna® si presenta come un concentrato sterile per soluzione per infusione e ogni flaconcino di contiene 100 mg di inebilizumab in 10 mL di soluzione con una concentrazione di 10 mg/mL. Prima di iniziare il trattamento con Uplizna®, è necessario eseguire diverse analisi, tra cui test quantitativo delle immunoglobuline nel siero, conta delle cellule B e emocromo completo, screening per il virus dell'epatite B e C, e test per la tubercolosi attiva e l'infezione latente. Tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento, sotto la supervisione di un medico esperto. Nella fase di induzione la dose raccomandata di Uplizna® è di 300 mg (3 flaconcini da 100 mg) mediante infusione endovenosa, seguita da una seconda infusione di 300 mg due settimane dopo. La dose di mantenimento raccomandata è di 300 mg ogni 6 mesi. Uplizna® ha ottenuto l'approvazione per il trattamento della NMOSD, sia a livello europeo che nazionale, ed è classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili. Per quanto riguarda la farmacodinamica, inebilizumab agisce eliminando le cellule B CD19-positive attraverso la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente. Esso si lega specificamente al CD19, presente sulla superficie cellulare dei linfociti B maturi, plasmablasti e alcune cellule plasmatiche. La deplezione delle cellule B è rapida e duratura, riducendo il rischio di attacchi di NMOSD. La farmacocinetica è tipica dei farmaci a base di anticorpi monoclonali e non si sono registrati variazioni significative in base sesso, razza o compromissione renale o epatica sulla sua clearance. Tali caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche rendono inebilizumab un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per il trattamento della rara malattia autoimmune NMOSD per pazienti sieropositivi IgG anti-AQP4. Infine, per quanto riguarda i comparatori della tecnologia oggetto della valutazione, tra gli anticorpi monoclonali approvati per il trattamento della NMOSD si identificano anche eculizumab e satralizumab. Tra i farmaci off-label utilizzati in terapia, invece, sono impiegati rituximab e tocilizumab.

Safety and clinical effectiveness (SAF – EFF)

Il presente dominio presenta i principali studi rilevanti che valutano l'efficacia e la sicurezza della terapia farmacologica con inebilizumab per il trattamento dei pazienti affetti dal disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Per fornire un'analisi completa sono state condotte una revisione della letteratura e una ricerca manuale. I principali *endpoint* considerati facevano riferimento al tempo della prima ricaduta in seguito al trattamento e al cambiamento del grado di severità della disabilità. Ulteriori *outcome*



considerati sono stati il numero di lesioni attive, il numero di ospedalizzazioni necessarie e il numero e la severità di eventuali eventi avversi derivanti dal trattamento. Dalle evidenze emerse dalla revisione non sono risultati confronti diretti tra i farmaci con anticorpi monoclonali (mAb) ma solamente verso placebo e verso le terapie standard. Da questo confronto, sia i mAb approvati che quelli off-label hanno dimostrato una significativa efficacia nel ridurre gli esiti considerati come outcome nei vari studi analizzati, rispetto al gruppo di controllo. In particolare, i pazienti con NMOSD sieropositivi sottoposti al trattamento con i mAb sono stati associati a un rischio inferiore di ricaduta e ad un numero di attacchi inferiore rispetto al placebo e alla terapia standard. Dalla letteratura grigia, invece, è stato possibile reperire due studi che hanno sviluppato un confronto indiretto tra inebilizumab e satralizumab e tra inebilizumab e l'alternativa off-label rituximab. In entrambe le valutazioni è emerso che inebilizumab risulti l'alternativa che fornisce benefici clinicamente rilevanti rispetto ai comparatori, considerando gli esiti oggetto delle analisi.

Cost and economic evaluation (ECO)

Il modello di impatto sul budget (BIM) utilizzato in questa analisi valuta l'impatto economico di diverse opzioni di trattamento per la NMOSD nel contesto italiano, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'analisi considera un orizzonte temporale a 3 anni, valutando i costi associati ai diversi trattamenti. Più nel dettaglio, l'analisi include le seguenti categorie di costo, coerentemente con la prospettiva indagata: i costi di acquisizione, di somministrazione, di gestione degli eventi avversi e degli attacchi, e del follow-up. La popolazione indagata è la popolazione italiana adulta (ovvero con un'età superiore a 18 anni) prevalente ed incidente sottoposta a test e risultata positiva alla presenza dell'anticorpo-AQP4, eleggibile al trattamento con inebilizumab. L'obiettivo del presente dominio è quello fornire una comprensione completa dell'impatto finanziario delle diverse opzioni terapeutiche in Italia. L'analisi dell'impatto sul budget dimostra un potenziale risparmio nei costi diretti della sanità associato ad un aumento nell'utilizzo di inebilizumab rispetto alle alternative terapeutiche utilizzate nell'attuale pratica clinica. Tale risparmio, incrementale nel corso del tempo oggetto di analisi (Anno 2023: 1.141.786,57 €; Anno 2024: 3.347.578,84 €; Anno 2025: 3.883.759,72 €) è complessivamente pari a 8.373.125,13 €. La solidità del modello è stata testata attraverso analisi deterministica di sensitività.

Organisational aspects (ORG)

Prima dell'approvazione di terapie basate su anticorpi monoclonali, non vi erano trattamenti preventivi approvati per gli attacchi di NMOSD. A partire dal 2019, sono state approvate a livello internazionale e nazionale tre nuove terapie con anticorpi monoclonali per il trattamento della NMOSD, ovvero: inebilizumab, eculizumab e satralizumab. È essenziale innanzitutto definire delle linee guida internazionali e nazionali aggiornate, che tengano in considerazione le nuove terapie disponibili per il trattamento della NMOSD. Di fatto, ciò risulterebbe essere il punto di partenza per una più adeguata, nonché equa, gestione dei pazienti affetti da tale rara patologia.

È stata eseguita un'analisi di scenario che tenga in considerazione il ricorso al trattamento in setting ospedaliero per rituximab, eculizumab e inebilizumab. Analizzando le tempistiche degli operatori sanitari, dei pazienti e dei caregiver (ove indicati) quasi la metà del tempo (41%) verrebbe risparmiato per la somministrazione del trattamento dei pazienti con terapie endovenose. Ipotizzando attraverso un modello economico uno scenario in cui tutti i pazienti affetti da NMOSD in Italia (circa 1.300) fossero trattati tutti con inebilizumab, il risparmio medio del tempo di somministrazione è stato quantificato in termini di personale sanitario ospedaliero (pari a circa 900.000 EURO) e in termini di costi sociali (perdite di produttività evitate dal paziente o dal caregiver) pari a una media di 600.000 EURO. Dunque, tali aspetti potrebbero permettere l'ottimizzazione della pianificazione e della programmazione delle risorse sanitarie, riducendo i costi e semplificando la gestione del paziente. Ciò potrebbe comportare un conseguente efficientamento nell'utilizzo delle risorse sanitarie, sia in termini di personale sanitario coinvolto che in termini di risorse finanziarie utilizzate.



Revisione della letteratura

Nell'ambito del progetto è stata condotta una revisione della letteratura scientifica attualmente disponibile, i cui risultati sono stati in un successivo momento ulteriormente arricchiti da fonti di letteratura grigia e da evidenze scientifiche identificate attraverso una ricerca manuale.

Metodi

Al fine di svolgere un'analisi quanto più completa e dettagliata delle evidenze scientifiche, sulla base delle diverse alternative utilizzate, sono state sviluppate due distinte strategie di ricerca:

- **Prima strategia di ricerca:** sono stati inclusi nella strategia di ricerca i comparatori attualmente rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale;
- **Seconda strategia di ricerca:** sono stati inclusi nella revisione di letteratura i comparatori attualmente *off-label*.

Criteri di inclusione ed esclusione

Le evidenze scientifiche identificate attraverso la strategia di ricerca sono state considerate idonee a meno che non soddisfacessero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Non pertinente con la tecnologia in studio;
- Non rilevanti per la condizione oggetto di studio;
- Non in lingua inglese o italiana;
- Popolazione non oggetto di indagine
- Tipologia di studio non rilevante (editoriale, studio preclinico);
- Informazioni insufficienti su uno qualsiasi degli aspetti indagati;
- Indisponibilità dell'*abstract*/testo completo;
- Duplicati.

Gli studi identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel® contenente, per ogni studio, un codice identificativo per riportare la banca dati di provenienza dell'evidenza, se si trattava di un duplicato, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, il riferimento e il link all'*abstract*. All'interno del foglio di calcolo Excel® erano inoltre indicati il nome del primo revisore, le ragioni dell'esclusione e le note utili ai fini della ricerca.

Il primo screening, condotto da quattro ricercatori junior e basato essenzialmente sulla valutazione del titolo e dell'*abstract*, è stato completato da una seconda valutazione dei testi completi condotta da quattro ricercatori junior in doppio cieco. I conflitti sono stati risolti da un ricercatore senior.

I domini considerati per lo sviluppo di questo *Full-HTA report* sono indicati di seguito:

- Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR);
- Descrizione e caratteristiche tecniche (TEC);
- Sicurezza (SAF);
- Efficacia clinica (EFF);
- Costo ed efficacia economica (ECO);
- Aspetti organizzativi (ORG);
- Analisi etica (ETH), Aspetti sociali e del paziente (SOC), Aspetti legali (LEG).

I risultati di questa revisione della letteratura, sulla base della loro coerenza con gli argomenti e le questioni definite dal Core Model® 3.0 di EuNetHTA, sono stati discussi e suddivisi nei domini più appropriati.

Prima strategia di ricerca

Metodi

La domanda di ricerca è stata formulata utilizzando il modello PICO, che comprende la popolazione dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C) e l'esito di interesse (O).

La Tabella 1 descrive il modello PICO alla base di questa ricerca.



Il quesito di ricerca mirava a indagare gli aspetti di sicurezza, d'efficacia, del livello organizzativo ed economico di inebilizumab, comparandolo con i principali comparatori attualmente disponibili nella pratica clinica.

Tabella 1 - PICO model prima strategia di ricerca

Population	Pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)
Intervention	Inebilizumab
Comparator	Satralizumab Eculizumab
Outcome	Sicurezza Efficacia Impatto economico Impatto organizzativo Impatto etico-legale-sociale

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto di indagine, a maggio è stata lanciata, sui principali database di ricerca, la stringa di ricerca definita sulla base del modello PICO in precedenza delineato. La stringa di ricerca è riportata nella Tabella 2.

Di seguito si riporta l'elenco delle banche dati utilizzate:

- PubMed;
- MedLine;
- International Network for Agencies in HTA (INAHTA);

In riferimento al limite temporale, alla lingua o al tipo di studio da identificare, non è stato definito alcun filtro di ricerca.

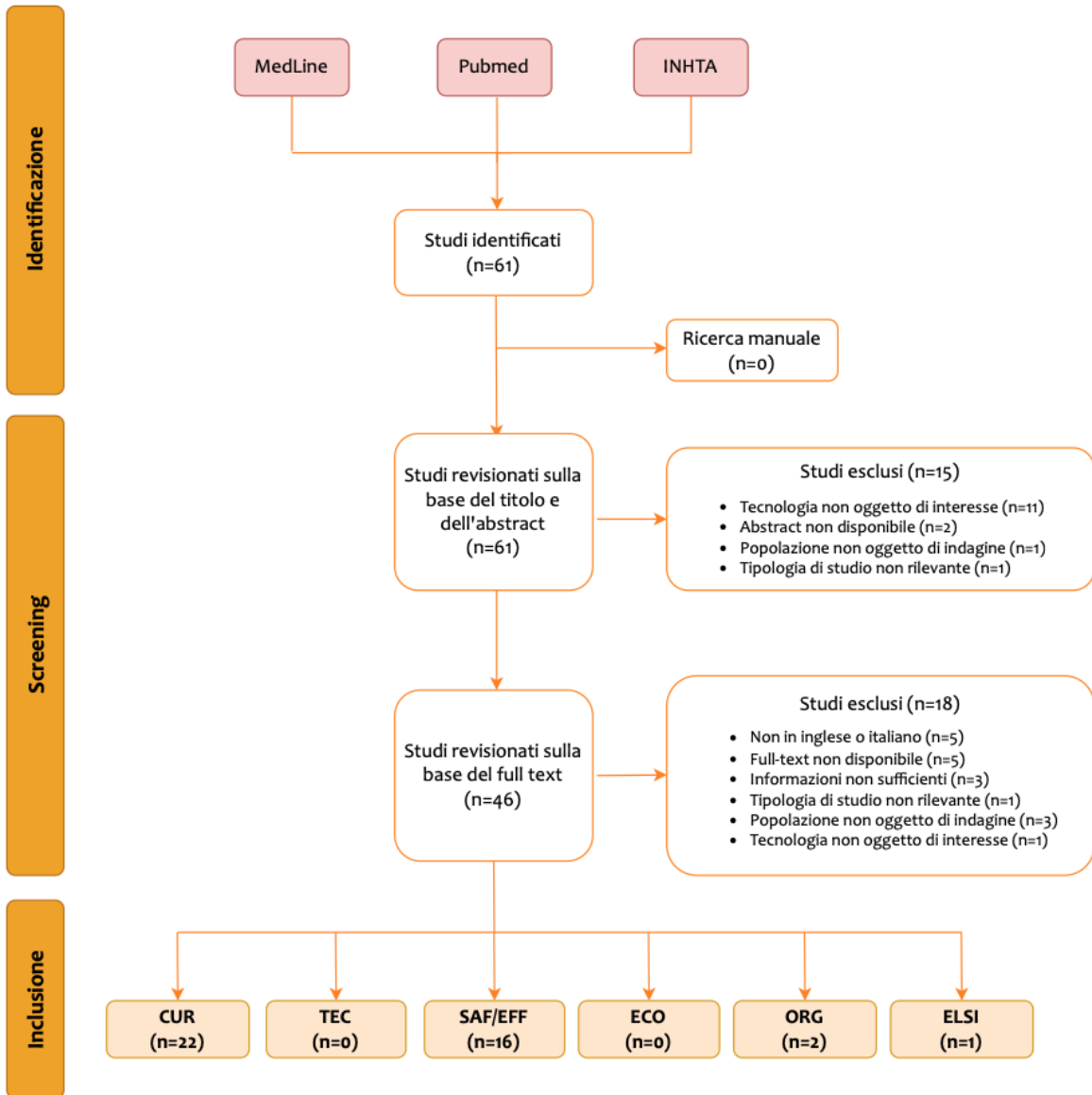
Tabella 2 - Stringa di ricerca prima strategia di ricerca

Stringa di ricerca
((((((((("Neuromyelitis Optica"[Mesh]) OR ("Neuromyelitis Optica")) OR ("NMO Spectrum Disorder*")) OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*")) OR ("Devic Neuromyelitis Optica*")) OR ("Devic's Disease")) OR ("Devics Disease")) OR ("Devic Disease")) OR ("Devic* Syndrome")) OR ("Devic's Syndrome")) OR ("Devics Neuromyelitis Optica")) OR ("Devic's Neuromyelitis Optica")) OR ("Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder*")) OR ("NMOSD")) OR ("MOGAD")) OR ("Anti-Aquaporin 4 antibodies")) OR ("MOG")) OR ("NMO-IgG")) OR ("AQP4-Ab") AND (((("inebilizumab" [Supplementary Concept]) OR ("inebilizumab")) OR ("MEDI-551")) OR ("MEDI551")) OR ("uplizna") AND (((("satralizumab" [Supplementary Concept]) OR ("satralizumab")) OR ("enspryng")) OR ("satralizumab-mwge")) OR ((((((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR ("eculizumab")) OR ("Soliris")) OR ("Elizaria")) OR ("H5G1-1")) OR ("H5G1.1")) OR ("H5G1.1VHC+H5G1.1VLC")) OR ("5G1.1"))

Risultati della revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha identificato un totale di 61 *records*. In base ai criteri di esclusione sopra definiti, sono stati esclusi dalla prima valutazione un totale di 15 *records* per le seguenti motivazioni: non pertinente con la tecnologia in studio (11); *abstract* non disponibile (2); popolazione non oggetto di indagine (1); tipologia di studio non rilevante (1). Nel secondo screening, secondo gli stessi criteri di esclusione, sono stati esclusi dalla revisione un totale di 18 studi. In conclusione, sono stati inclusi nella revisione un totale di 28 studi, suddivisi nei domini CUR (22), TEC (0), SAF/EFF (16), ECO (0), ORG (2), ELSI (1); alcuni studi sono stati inclusi in più di un dominio. Inoltre, è stata condotta una ricerca manuale, mentre alcuni documenti sono stati condivisi dall'azienda

Figura 1 - PRISMA model. Schema illustrativo del processo di revisione della letteratura della prima strategia di ricerca





Seconda strategia di ricerca

Metodi

La domanda di ricerca è stata formulata utilizzando il modello PICO, che comprende la popolazione dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C) e l'esito di interesse (O).

La Tabella 3 descrive il modello PICO alla base di questa ricerca.

Il quesito di ricerca mirava ad indagare i principali *outcomes* di interesse per il trattamento farmacologico oggetto di indagine, ponendo il confronto con i principali comparatori off label.

Tabella 3 - PICO model seconda strategia di ricerca

Population	Pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4)
Intervention	Inebilizumab
Comparator	Rituximab (off-label) Tocilizumab (off-label)
Outcome	Sicurezza Efficacia Impatto economico Impatto organizzativo Impatto etico-legale-sociale

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto di indagine, maggio è stata lanciata sui principali database di ricerca la stringa di ricerca definita sulla base del modello PICO in precedenza delineato. La stringa di ricerca è riportata nella Tabella 4.

Tabella 4 - Stringa di ricerca seconda strategia di ricerca

Stringa di ricerca
((((((((("Neuromyelitis Optica"[Mesh]) OR ("Neuromyelitis Optica")) OR ("NMO Spectrum Disorder*")) OR ("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*")) OR ("Devic Neuromyelitis Optica*")) OR ("Devic's Disease")) OR ("Devics Disease")) OR ("Devic Disease")) OR ("Devic* Syndrome")) OR ("Devic's Syndrome")) OR ("Devics Neuromyelitis Optica")) OR ("Devic's Neuromyelitis Optica")) OR ("Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder*")) OR ("NMOSD")) OR ("MOGAD")) OR ("Anti-Aquaporin 4 antibodies")) OR ("MOG")) OR ("NMO-IgG")) OR ("AQP4-Ab") AND (((("inebilizumab" [Supplementary Concept]) OR ("inebilizumab")) OR ("MEDI-551")) OR ("MEDI551")) OR ("uplizna") AND (((((((("tocilizumab") OR ("tocilizumab" [Supplementary Concept])) OR ("atlizumab")) OR ("monoclonal antibody")) OR ("BAT-1806")) OR ("BAT1806")) OR ("MSB11456")) OR ("MSB-11456")) OR ("RG-1569")) OR ("R-1569")) OR ("RO-4877533")) OR ("Actemra")) OR ("Roactemra")) OR ("RHPM-1")) OR (((((((("Rituximab") OR ("Rituximab"[Mesh])) OR ("CD20 Antibody")) OR ("Rituximab CD20 Antibody")) OR ("Mabthera")) OR ("IDEC-C2B8 Antibody")) OR ("IDEC C2B8 Antibody")) OR ("IDEC-C2B8")) OR ("IDEC C2B8")) OR ("GP2013")) OR ("Rituxan"))

Di seguito si riporta l'elenco delle banche dati utilizzate:

- PubMed;
- MedLine;
- INHTA.

In riferimento al limite temporale, alla lingua o al tipo di studio da identificare, non è stato definito alcun filtro di ricerca.

Risultati della revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha identificato un totale di 46 *records*. In base ai criteri di esclusione sopra definiti, sono stati esclusi dalla prima valutazione un totale di 32 *records*, in quanto duplicati della prima strategia di ricerca. Nel secondo screening, secondo gli stessi criteri di esclusione, sono stati esclusi dalla revisione un totale di 4

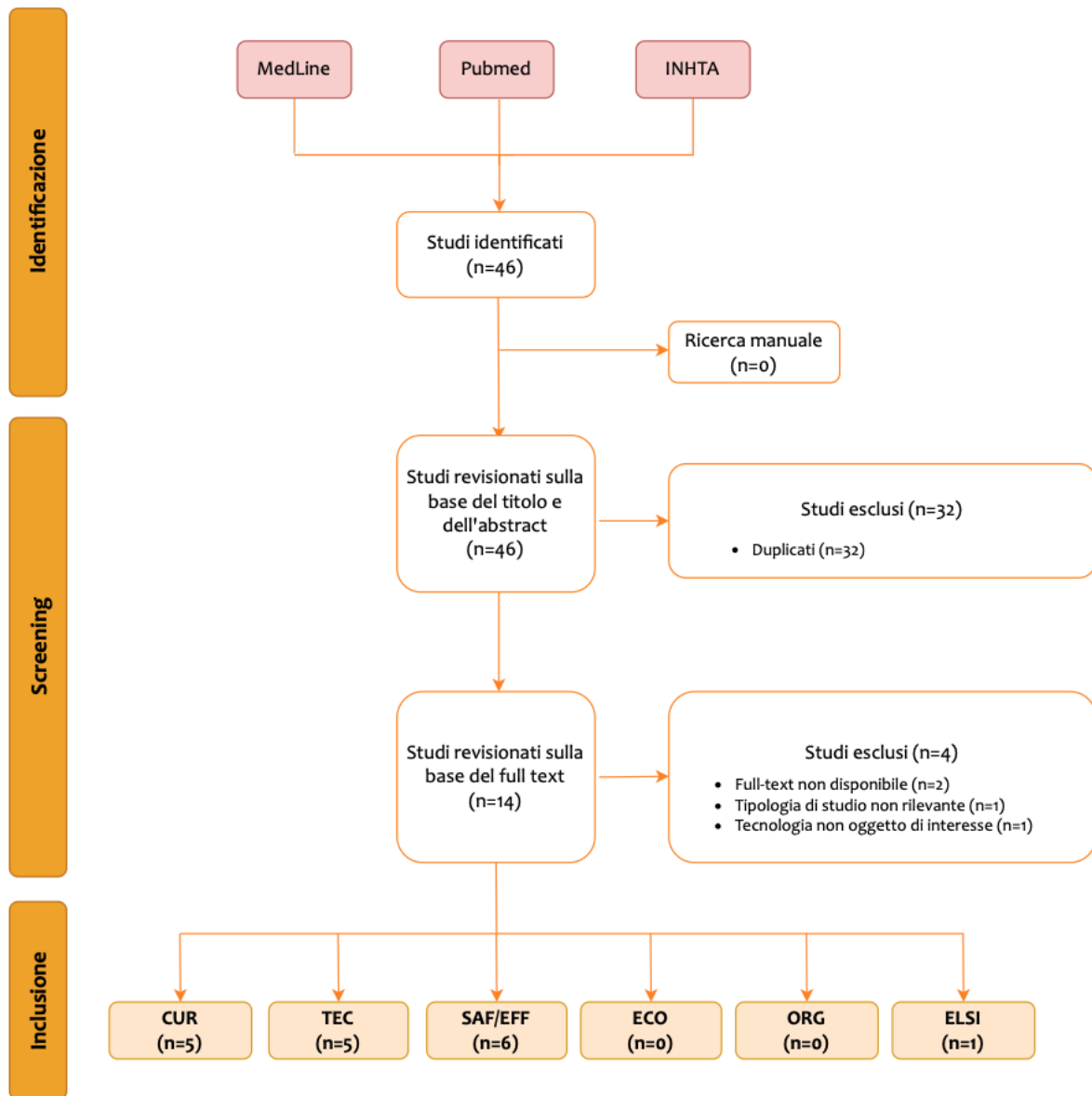


studi. In conclusione, sono stati inclusi nella revisione un totale di 10 studi, suddivisi nei domini CUR (5), TEC (5), SAF/EFF (6), ECO (0), ORG (0), ELSI (1); alcuni studi sono stati inclusi in più di un dominio. Inoltre, è stata condotta una ricerca manuale, mentre alcuni documenti sono stati condivisi dall'azienda.





Figura 2 - PRISMA model. Schema illustrativo del processo di revisione della letteratura della seconda strategia di ricerca





Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR)

Antonini D., Di Pippo S., Fortunato A., Falasca G., Di Brino.

Altens Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore

Descrizione della patologia

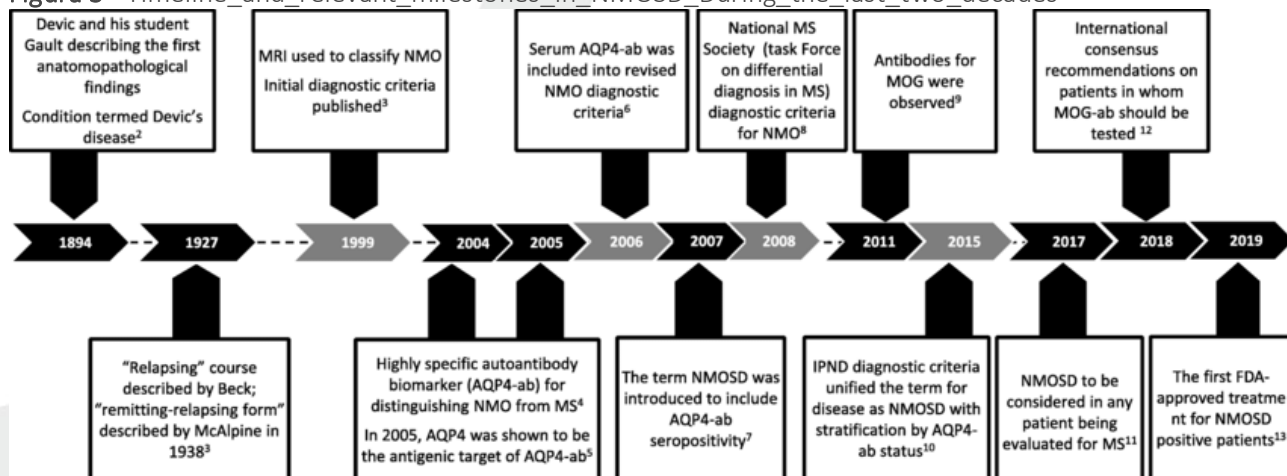
Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una rara malattia neuro-infiammatoria autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) [1]. Nel corso degli ultimi 100-125 anni, la conoscenza di questa malattia ha subito una crescente evoluzione, soprattutto dopo la scoperta, nel 2004, dell'anticorpo dell'acquaporina-4 (AQP4) [2], il quale ha permesso di indagare con maggiore attenzione gli aspetti clinici ed epidemiologici della patologia.

Il termine "neuromielite ottica" (derivato da "neuro-myélite optique aiguë") (NMO) fu descritto per la prima volta da Eugène Devic nel 1894 [3], infatti la malattia era precedentemente nota come "malattia di Devic". In passato non era chiaro se la NMO fosse una malattia separata o semplicemente una forma più grave della sclerosi multipla (SM) "ottico-spinale". Di fatto, per oltre 100 anni, vi è stata una scarsa conoscenza della patogenesi e dei possibili trattamenti specifici per la malattia [4].

La conoscenza della NMO è significativamente migliorata negli ultimi 20 anni, portando alla luce differenze cliniche, epidemiologiche e fisiopatologiche, che la rendono una malattia ben definita e distinta dalla SM. In particolare, ciò che ha portato alla netta distinzione tra SM e NMO è stata l'identificazione, nel 2004-2005, di un anticorpo IgG patogeno, il quale ha come bersaglio la proteina-canale per l'acqua, ovvero l'AQP4 [4]. Di fatto, tale marcatore sierologico altamente specifico è presente nel 70-80% dei pazienti affetti da NMO [5-7]. Tuttavia, nonostante gli anticorpi-AQP4 si trovino nella maggioranza dei pazienti affetti da NMO, circa il 20-30% dei pazienti affetti dalla medesima patologia risultano sieronegativi agli anticorpi-AQP4, comportando non poche difficoltà nella diagnosi corretta della malattia. L'identificazione delle caratteristiche cliniche specifiche della patologia, nel 2007, ha comportato, per la prima volta, la definizione della NMO come NMOSD. Tuttavia, solo più recentemente dall'*International Panel for NMO Diagnosis* (IPND), la NMOSD è stata unitariamente definita e stratificata sulla base dello stato sierologico dell'anticorpo-AQP4 e di altre sei caratteristiche cliniche [4, 8].

Di seguito si riporta la *timeline* dei più significativi eventi relativi alla NMOSD (Figura 3).

Figura 3 - Timeline and relevant milestones in NMOSD During the last two decades



Fonte: [4]

Patogenesi e fisiopatologia

La scoperta del legame specifico tra l'anticorpo anti AQP-4 IgG con la proteina AQP4 ha comportato una maggiore comprensione della patogenesi della NMOSD. Di fatto, quella che prima era considerata una malattia

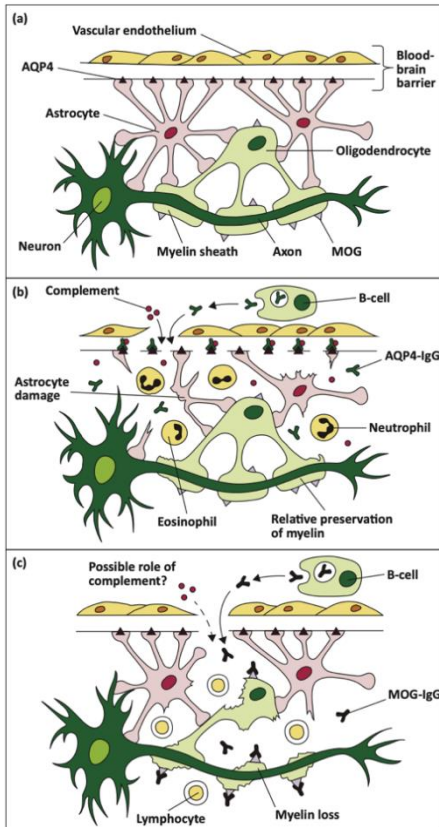


prevalentemente demielinizzante è attualmente classificata come una malattia astrocitopatia autoimmune. L'AQP4 è una proteina-canale idrico bidirezionale, altamente espressa sulle estremità degli astrociti perivascolari e periferiche degli astrociti, e fa parte della lamina terminalis della barriera emato-encefalica (BBB) [4, 7]. La presenza dell'AQP4 in tali zone ha permesso di giustificare la distribuzione vasocentrica delle lesioni tipiche della NMOSD. Nel corso del tempo, lo sviluppo di differenti studi ha permesso di identificare l'anticorpo-AQP4 come l'agente responsabile dell'insorgenza delle lesioni tipiche della NMOSD. Più nel dettaglio, le cellule T riconoscono i peptidi dell'AQP4 e vengono polarizzate sul sottotipo T-helper 17 (TH17). Le TH17 contribuiscono all'attivazione delle cellule B e alla loro differenziazione in plasmablasti secernenti AQP4-IgG. Il AQP4-IgG circolante attraversa la BBB e interagisce con l'AQP4 situata sulle estremità degli astrociti. Ciò porta all'attivazione della cascata della via classica del complemento, con conseguente danno litico, attivazione degli astrociti, aumento della permeabilità della BBB ed infiltrazione di eosinofili e neutrofili [7]. Infatti, le lesioni tipiche della NMOSD sono caratterizzate da accumuli di IgG, IgM e complementari con un pattern a forma di rosetta, nonché da infiltrati cellulari di granulociti (neutrofili ed eosinofili), macrofagi e cellule T. Caratteristica fondamentale della NMOSD è la perdita, mediata da autoanticorpi, di AQP4 negli astrociti, la quale precede la morte degli stessi [4, 7].

La fisiopatologia della NMOSD, ovvero lo sviluppo degli anticorpi specifici AQP4, nonostante negli ultimi decenni sia progredita significativamente, rimane al momento in parte sconosciuta [9].

Attualmente, si è evidenziato che la presenza di un autoanticorpo patogeno sottolinea l'importanza delle cellule B nella fisiopatologia della NMOSD. Nello specifico, le cellule B CD19 e CD20, largamente presenti nel sangue periferico, presentando le caratteristiche tipiche dei plasmablasti, ricoprono un ruolo centrale nella produzione dell'anticorpo-AQP4 a seguito della stimolazione da parte della proteina interleuchina 6 (IL-6) [4, 7, 10]. Infine, in aggiunta alle cellule B, anche la via della segnalazione della IL-6 sembra abbia un ruolo chiave nella fisiopatologia della NMOSD, in quanto contribuisce alla differenziazione delle cellule T naïve in cellule T-helper 17 e delle cellule B in plasmablasti, e determina anche una maggiore permeabilità della BBB [7, 10].

Figura 4 - Patogenesi Neomielite Ottica.



Fonte: Huda, S., et al., 2019



Sintomatologia

Le principali manifestazioni cliniche della malattia coinvolgono le regioni del SNC in cui l'AQP4 è più presente, ovvero: il midollo spinale (mielite trasversa), nervo ottico (neurite ottica), dorso del midollo allungato (sindrome dell'area postrema), tronco encefalico (sindromi acute del tronco encefalico) e talamo/ipotalamo (sindromi diencefaliche acute come la narcolessia sintomatica) [11]. Le manifestazioni cliniche più comuni sono rappresentate dalla neurite ottica (NO) e dalla mielite trasversa (MT) [12]. La MT consiste tipicamente in un'infiammazione che colpisce la sostanza grigia centrale, estendendosi su tre o più corpi vertebrali contigui [13], provocando paraplegia o tetraplegia a seconda del livello del midollo spinale coinvolto. La NO in NMOSD è tipicamente estesa longitudinalmente e ha una predilezione per i segmenti posteriori del nervo ottico, in particolare il chiasma ottico. L'interessamento bilaterale simultaneo e una grave perdita visiva dolorosa con scarsa ripresa visiva (<6/60) sono spesso indizi per la diagnosi [11]. La sindrome dell'area postrema (APS) provoca nausea, vomito e/o singhiozzo intrattabili a causa dell'infiammazione del centro del riflesso emetico situato nella fossa romboidea del 4° ventricolo [14]. I pazienti possono presentarsi inizialmente con sospetta gastroenterite o sindrome del vomito ciclico. L'APS è la caratteristica di esordio della NMOSD in circa il 12% dei casi [15]. Le sindromi acute del tronco encefalico includono anche i pazienti che presentano disfunzione oculomotoria (ad esempio diplopia e nistagmo) o altre paralisi dei nervi cranici, a seconda della localizzazione [16].

Anche se il termine "neuromielite ottica" potrebbe suggerire un'infiammazione esclusiva del midollo spinale e del nervo ottico, l'interessamento del cervello può essere osservato nel 60% dei pazienti, sebbene la maggior parte dei cambiamenti osservati sia aspecifica [17]. Il coinvolgimento cerebrale può essere asintomatico, causando allo stesso tempo encefalopatia, crisi epilettiche ed emiparesi. Le lesioni spesso si evidenziano con il contrasto nella risonanza magnetica e possono essere scambiate per un tumore del SNC primario.

Epidemiologia

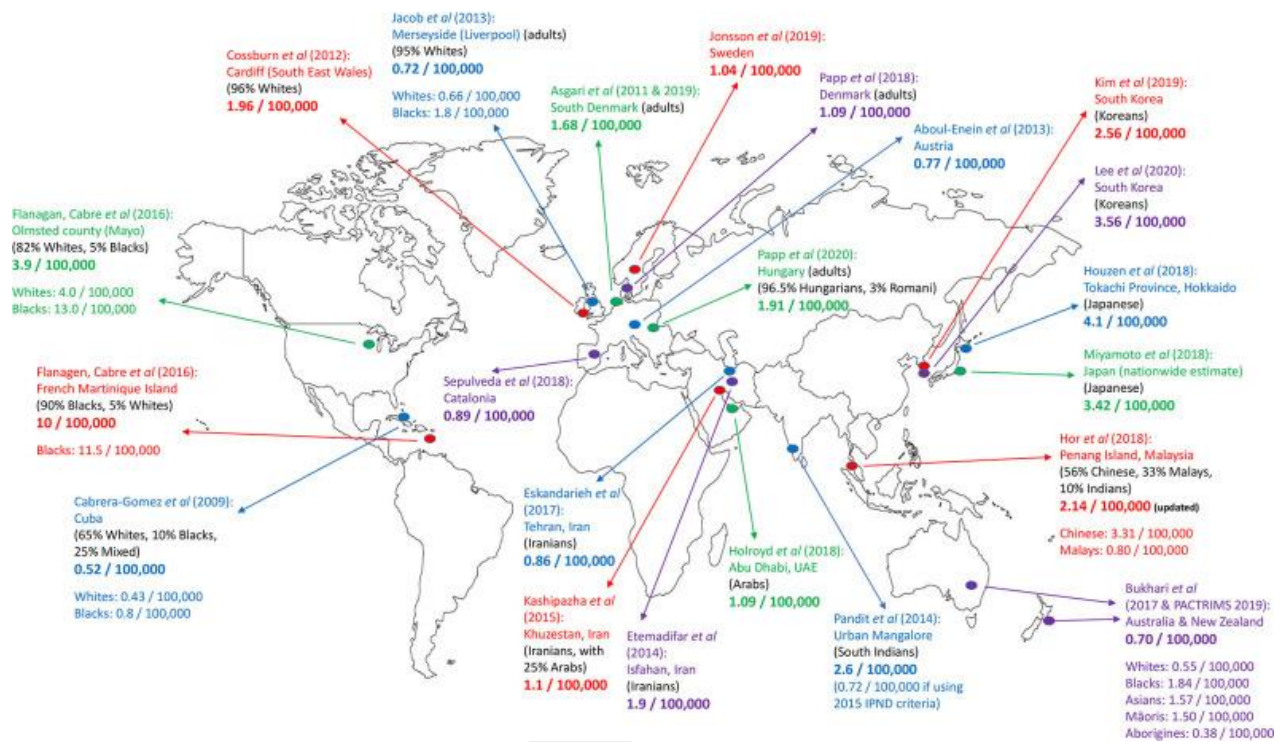
Dal punto di vista epidemiologico, nonostante le evidenze siano ancora scarse [18], un recente studio condotto da Chu et al. nel 2022 ha permesso di identificare una prevalenza globale tra 0,5 e 10 casi per 100.000 abitanti [8, 18–20] (Figura 5). In aggiunta, una più recente revisione sistematica della letteratura ha permesso di identificare l'incidenza globale della NMOSD, la quale varia tra 0,039 e 0,73 casi annui ogni 100.000 abitanti per la popolazione adulta (> 18 anni), e tra 0,01 e 0,06 casi annui ogni 100.000 persone nella popolazione pediatrica [2].

Attualmente in letteratura non sono presenti indagini epidemiologiche specifiche del contesto italiano. Tuttavia, in accordo con i dati del Registro della regione Lombardia, nel 2017 in Italia è stata stimata una prevalenza della NMOSD di 2,60 casi per 100.000 abitanti, evidenziando un più alto livello di prevalenza nelle donne e nella fascia d'età 40-64 anni [21].



Figura 5 - Mappa globale che illustra gli studi di prevalenza di nmosd sulla popolazione adulta. Sono stati condotti otto studi in europa, dieci in asia, uno in oceania e due nelle americhe (uno a cuba e uno studio congiunto negli stati uniti e nell'isola di martinica). I numeri indicati sono la prevalenza per 100.000 abitanti. Fonte [22]

World Map Showing Population-Based Studies of NMOSD



Fattori di rischio

Attualmente la causa della malattia non è del tutto nota. Tuttavia, la conduzione di studi epidemiologici a livello globale può contribuire all'identificazione di possibili fattori di rischio, nonché caratteristiche essenziali della patologia [2]. Di fatto, molteplici studi presenti in letteratura evidenziano come la prevalenza e l'incidenza della NMOSD siano influenzate da diversi fattori di rischio, come l'età, il sesso, aspetti geografici o etnici [19, 22–25]. Di fatto, più nel dettaglio, in letteratura si riporta come la prevalenza nella popolazione caucasica sia pari a 1 caso ogni 100.000 abitanti, mentre per la popolazione asiatica (ricomprendendo in essa la popolazione giapponese, cinese, e coreana) ed africana la prevalenza è rispettivamente pari a 3,5 e 10 casi ogni 100.000 abitanti [19, 22]. Il medesimo trend è stato registrato anche in termini di incidenza della patologia, ed in particolare riportando un minor livello di incidenza nelle popolazioni caucasiche (tra 0,05 e 0,08 casi ogni 100.000 abitanti) rispetto le popolazioni asiatiche (tra 0,41 e 0,73 casi ogni 100.000 abitanti) e le popolazioni africane (0,73 casi ogni 100.000 abitanti). In generale, dunque, dal punto di vista epidemiologico, si evidenzia come vi sia per la NMOSD una stretta correlazione tra il livello di incidenza ed il livello di prevalenza, in quanto i paesi con un alto livello di prevalenza presentano allo stesso tempo un alto livello di incidenza [22]. L'influenza dal punto di vista geografico ed etnico si riscontra nuovamente indagando l'età media di insorgenza della malattia [19, 22]. Di fatto, nella popolazione generale l'età media di insorgenza dalla NMOSD è pari a 40 anni [24–25], nonostante per il 15–20% dei pazienti i sintomi si possono presentare già in età pediatrica (sotto i 16 anni) o in età avanzata (oltre i 65 anni) [26]. In particolare, per le popolazioni caucasiche l'età media di insorgenza della malattia è pari a 44 anni, mentre per le popolazioni asiatiche ed africane tale valore è rispettivamente pari a 37,5 e 30,5 anni [19, 22]. Infine, in letteratura si evidenzia come l'insorgenza della



malattia sia più comune nelle donne rispetto agli uomini, riportando nel dettaglio rispettivamente un rapporto 9:1 [23–25].

Diagnosi

Nel corso degli anni la diagnosi di questa malattia ha costituito una vera e propria sfida a causa del fatto che essa presenta sintomi clinici variabili. I primi criteri diagnostici furono presentati nel 1999 [27], e si basavano su caratteristiche cliniche e radiografiche. Solo in seguito alla scoperta degli anticorpi-AQP4, i criteri diagnostici furono aggiornati, includendo tra le caratteristiche necessarie per la diagnosi della NMOSD: la presenza di neurite ottica (ON) e mielite trasversa (TM), di almeno due delle tre caratteristiche che indicavano una mielite trasversa estesa longitudinalmente (cioè più di tre segmenti vertebrali), di lesioni rilevate dalla risonanza magnetica del cervello escludendo la SM e del risultato positivo per AQP4-IgG. Nonostante la precisione di tali criteri di diagnosi, alcuni pazienti non riuscivano a soddisfare almeno due delle tre caratteristiche e quindi non era possibile confermare la sospetta diagnosi della patologia [19]. Successivamente, nel 2015, tali criteri diagnostici sono stati nuovamente rivisti dall'IPNOD (Tabella 5).

Tabella 5 – Rielaborazione sintesi dei criteri internazionali per la diagnosi della Neuromielite Ottica definiti da Huda S. et al. 2019 [11]

Diagnosi con AQP4-Abs

- > almeno una caratteristica clinica fondamentale
- > positività degli AQP4-Abs con il miglior metodo disponibile
- > esclusione di diagnosi alternative (es. sarcoidosi, neoplastica/paraneoplastica, vascolare, infezione cronica).

Diagnosi senza AQP4-Abs/stato sconosciuto

- > almeno due caratteristiche cliniche fondamentali derivanti da uno o più attacchi clinici e che soddisfino i seguenti requisiti:
- > almeno una tra neurite ottica, LETM, APS
- > diffusione nello spazio (due o più caratteristiche cliniche di base diverse)
- > soddisfacimento di ulteriori requisiti di risonanza magnetica, a seconda dei casi
- > negatività per gli AQP4-Abs con il miglior metodo disponibile, o test non disponibile
- > esclusione di diagnosi alternative.

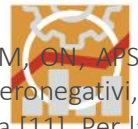
Caratteristiche cliniche fondamentali

- > neurite ottica
- > mielite acuta
- > APS
- > sindrome del tronco encefalico
- > narcolessia sintomatica o sindrome diencefalica acuta con lesioni diencefaliche alla RMN tipiche della NMOSD
- > sindrome cerebrale sintomatica con lesioni cerebrali tipiche della NMOSD.

Requisiti aggiuntivi per la risonanza magnetica per la NMOSD senza Abs AQP4/stato sconosciuto

- > neurite ottica acuta: lesioni della sostanza bianca normali o solo aspecifiche alla RMN dell'encefalo; oppure RMN del nervo ottico con lesione T2-iperintensa o lesione T1-esaltante al gadolinio che si estende per >1/2 di lunghezza del nervo ottico o coinvolgimento del chiasma ottico
- > mielite acuta: RMN del midollo spinale che dimostra una lesione associata all'attacco che si estende per ≥3 segmenti vertebrali contigui (LETM); o ≥3 segmenti contigui di atrofia focale del midollo con precedente storia di mielite acuta
- > APS: lesione midollare dorsale/area postrema alla RM encefalo
- > sindrome acuta del tronco encefalico: lesioni periependimali del tronco encefalico.

APS = sindrome dell'area postrema; AQP4-Abs = anticorpi anti-acquaporina-4; LETM = mielite trasversa longitudinalmente estesa; NMOSD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica; MRI = risonanza magnetica.

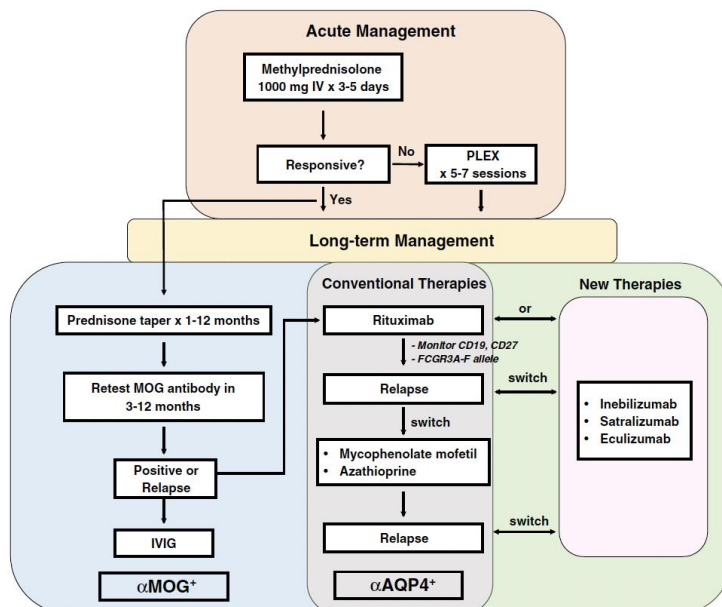


Per la diagnosi di NMOSD, la presenza di una delle sei caratteristiche cliniche principali (LETM, ON, APS, sindromi cerebrali sintomatiche, diencefaliche o cerebrali) con AQP4-IgG è sufficiente. Nei casi sieronegativi, i criteri sono più stringenti e devono essere soddisfatti anche i requisiti della risonanza magnetica [11]. Per la valutazione di AQP4-IgG, è altamente raccomandato utilizzare test di cito immunofluorescenza (CBA), i quali hanno dimostrato di essere sensibili e altamente specifici con una performance significativamente migliore rispetto ad altri tipi di test come quelli basati su tessuto o test ELISA [28].

Trattamenti della NMOSD

Nella NMOSD il declino funzionale e la disabilità permanente sono influenzati principalmente da gravi e frequenti attacchi clinici [29]. Per tale motivo il trattamento della NMOSD consiste in un approccio aggressivo per gestire gli attacchi acuti, al quale poi segue la somministrazione di terapie immunosoppressive preventive a lungo termine [4, 10, 30].

Figura 5 - Trattamenti raccomandati per la gestione acuta e a lungo termine della Neuromielite Ottica (NMOSD) positiva per gli anticorpi acquaporina 4 (α AQP4+) e positiva per gli anticorpi mielina oligodendrocita glicoproteina (α MOG+)



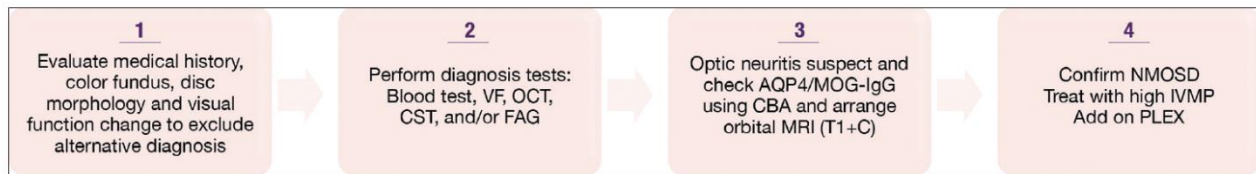
Fonte [10]

Gestione delle fasi acute

La gestione tempestiva degli attacchi acuti è cruciale, in quanto la compromissione fisica causata dalla NMOSD si aggrava ad ogni ricaduta [31]. I danni irreversibili possono essere infatti prevenuti riducendo l'infiammazione acuta. La terapia principale per il trattamento acuto è il metilprednisolone IV (IVMP) ad alte dosi, con 1g al giorno per 3-5/7 giorni [4, 9-10]. Un inizio tempestivo del trattamento, ovvero entro pochi giorni dall'insorgenza degli attacchi acuti, sembra essere associato a un miglior esito clinico [32]. Tuttavia, una risposta completa ai IVMP è osservata solo nel 36% dei casi di NMOSD [4, 31]. Nei casi gravi e refrattari agli steroidi, può essere presa in considerazione una terapia di *escalation* con la plasmaferesi (PLEX), sia in monoeterapia che in combinazione con gli steroidi. È raccomandato l'uso di questo approccio entro 5 giorni dalla comparsa degli attacchi acuti, con una somministrazione di 1,5 L per 5-7 cicli a giorni alterni [4, 10]. La PLEX in combinazione con i corticosteroidi aumenta le possibilità di ritorno del *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) al valore basale, migliorando l'acuità visiva rispetto alla monoterapia con steroidi [33]. Di fatto, dalla letteratura si evidenzia come il 51% dei pazienti trattati con IVMP per 5 giorni e successivamente con la PLEX ha recuperato la condizione basale, rispetto al 16,6% dei pazienti trattati solo con IVMP. In aggiunta, la PLEX in monoterapia, ha dimostrato una superiorità rispetto alla monoterapia con steroidi per l'acuità visiva e il campo visivo. Tuttavia, un intervento tempestivo di PLEX <20 giorni dopo l'esordio, con o senza l'uso concomitante di IVMP ad alte dosi, è fortemente incoraggiato per migliorare l'esito clinico [4].



Figura 6 - Flowchart for NMOSD diagnosis. (1) Initial diagnosis of optic neuropathy (2) Rule out other optic neuropathy.(3) If the NMOSD is most likely, AQP4-IgG and MOG-IgG was tested and a brain-orbital MRI is arranged. (4) Treatment as soon as possible. Fonte [19]



Prevenzione e mantenimento della condizione non acuta

La prevenzione di attacchi ricorrenti è fondamentale nei pazienti affetti da NMOSD, in quanto la disabilità deriva proprio dall'accumulo dei danni causati da ciascuna riacutizzazione.

Fino al 2019 non vi erano terapie autorizzate dalla *Federal Drug and Administration* (FDA) o dalla *European Medicine Agency* (EMA), con un conseguente utilizzo per il trattamento della NMOSD di terapie approvate per altre indicazioni. Più nel dettaglio, tra le terapie *off-label* convenzionalmente utilizzate per il trattamento a lungo termine della NMOSD troviamo rituximab, micofenolato mofetile e azatioprina. In aggiunta a tali terapie, vi era un più basso utilizzo di terapie immunosoppressive, come metotrexato, mitoxantrone e la ciclofosfamide, in quanto, nonostante avessero mostrato dei benefici nei casi in cui la NMOSD era altamente attiva, non presentavano un alto profilo di rischio-beneficio per i pazienti [4].

Rituximab, inizialmente approvato per il trattamento dei linfomi B a cellule non Hodgkin, è un anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20 che induce la deplezione delle cellule B. Il ruolo patogenico delle cellule B, che si differenziano in plasmablasti produttori di autoanticorpi, giustifica l'uso del rituximab nella NMOSD. Sulla base di diversi studi che hanno dimostrato sicurezza ed efficacia nella NMOSD, il rituximab è diventato una valida opzione per la prevenzione e stabilizzazione delle riacutizzazioni e del miglioramento dell'EDSS [4]. Il regime terapeutico con rituximab maggiormente utilizzato è la somministrazione di 1g dello stesso due volte a settimana [10]. Le principali preoccupazioni per la sicurezza riguardano le infezioni, la riattivazione dell'epatite B, le reazioni correlate all'infusione e, a lungo termine, l'ipogammaglobulinemia e la neutropenia prolungata [19].

Il micofenolato mofetile è un pro-farmaco dell'acido micofenolico, nonché un inibitore reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi, un enzima coinvolto nella sintesi dei nucleotidi guanina, essenziali per la proliferazione delle cellule T e B. Diversi studi hanno mostrato come l'utilizzo di questo farmaco comporti una riduzione significativa del tasso di riacutizzazione nei pazienti affetti da NMOSD. In particolare, nello studio condotto da Huh et al. è stato dimostrato, su un campione di 59 pazienti con NMOSD, come la somministrazione media giornaliera di 2g comporti una riduzione del tasso di riacutizzazione annuale (88%), una stabilizzazione o un miglioramento del punteggio EDSS (91%) e una remissione (60%) [10].

L'azatioprina è un pro-farmaco che interferisce con la proliferazione dei linfociti T e B, diminuendo di conseguenza il numero totale degli stessi per diverse settimane o mesi. L'azatioprina è generalmente somministrata a dosi di 2,5-3,0mg/kg al giorno, con un monitoraggio mensile dell'emocromo completo. In generale, i tra i principali trattamenti *off-label*, rituximab ed il micofenolato mofetile hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto all'azatioprina nella riduzione del tasso di riacutizzazione annuale (97,9% e 90,2% rispetto al 72,1%) [34].

In aggiunta alle terapie *off-label* sopra indicate, per la prevenzione ed il mantenimento della NMOSD, dal 2019 sono state approvate tre nuove terapie anti-monoclonali mirate per la NMOSD, ovvero eculizumab, satralizumab e inebilizumab.

Eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, agisce inibendo la proteina terminale del complemento C5. Ciò impedisce la frammentazione di C5 in C5a, che è un peptide pro-infiammatorio, e C5b, che svolge un ruolo cruciale nel coordinare la formazione del complesso di attacco alla membrana (C5b-9). Con la sua azione, nello studio di fase 3 Prevention of Relapses in Neuromyelitis Optica (PREVENT), eculizumab ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio di ricadute e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da NMOSD [4, 10, 35].

Satralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce inibendo il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6), una citochina pro-infiammatoria coinvolta nella patogenesi di NMOSD. Bloccando l'azione dell'IL-6,



satralizumab riduce l'infiammazione e il danno al sistema nervoso centrale, aiutando a prevenire le ricadute nei pazienti affetti da NMOSD. La sicurezza ed efficacia del Satralizumab nei pazienti con MNODS positivi e negativi per il marcatore AQP4 è stata dimostrata da alcuni studi clinici condotti da SAKuraSky e SAKuraStar [10].

Inebilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce contro il recettore CD19, presente sulla superficie delle cellule B, ed elimina una gamma più ampia dei sottoinsiemi di linfociti B rispetto agli anticorpi monoclonali anti-CD20. La sicurezza e l'efficacia di inebilizumab sono state valutate nel trial clinico N-MOMentum, nel quale è stata dimostrata una significativa riduzione del rischio di ricadute per la patologia. Più nel dettaglio, inebilizumab nel trial clinico N-MOMentum è stato somministrato a pazienti positivi e negativi al marcatore AQP4 che nel corso dell'anno precedente avevano presentato delle ricadute. Il trial è stato interrotto anticipatamente grazie alla chiara dimostrazione dell'efficacia di inebilizumab nel ridurre il rischio di ricadute per pazienti affetti da NMOSD, dimostrando allo stesso tempo un migliore profilo di sicurezza rispetto al gruppo trattato con placebo [7, 10].



Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

Falasca G., Fortunato A., Antonini D., Di Pippo S.

Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Introduzione generale

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una rara malattia infiammatoria cronica autoimmune e demielinizzante del sistema nervoso centrale ora riconosciuta come distinta dalla sclerosi multipla. Questo disturbo, relativamente raro e potenzialmente pericoloso per la vita, è tipicamente caratterizzato da un recupero incompleto da attacchi ricorrenti di neurite ottica e/o mielite trasversa, con conseguente accumulo di disabilità (ad esempio, cecità e paraplegia) [36].

Una caratteristica importante della NMOSD è la presenza di autoanticorpi sierici contro l'acquaporina-4 (AQP4). Le immunoglobuline G (IgG) patogene contro l'AQP4 possono essere prodotte da una sottopopolazione di cellule B CD19-positive (CD19+) e CD20-negative (CD20-) che presentano proprietà morfologiche e fenotipiche dei plasmablasti e che sono selettivamente aumentate nel sangue periferico dei pazienti con NMOSD [37].

Circa il 75-90% dei soggetti affetti dalla malattia presenta autoanticorpi patogeni di IgG contro AQP4, il canale idrico più abbondante nel SNC, rilevabili nel siero [36].

La deplezione diretta dei linfociti B CD19+ potrebbe essere più efficace nel ridurre il rischio di attacco di NMOSD grazie a una più efficace deplezione dei plasmablasti che producono l'acquaporina-4-IgG [38].

Il trattamento della NMOSD spesso include corticosteroidi per via endovenosa con plasmaferesi concomitante o di salvataggio per trattare gli attacchi infiammatori acuti. L'immunosoppressione è necessaria a lungo termine, con un elevato rischio di ricaduta alla sospensione della terapia. Farmaci come il rituximab (un anticorpo monoclonale che lega l'antigene CD20 delle cellule B) e l'azatioprina sono stati utilizzati come *off-label* come terapie di mantenimento di prima linea per la NMOSD. Tuttavia, in molti pazienti si verificano attacchi di tipo *breakthrough*, con tassi di assenza di ricadute compresi tra il 30 e l'80%. Erano urgentemente necessarie opzioni terapeutiche con solide prove di efficacia [39].

Negli ultimi anni, tre nuove terapie a base di anticorpi monoclonali hanno ottenuto l'approvazione per il trattamento della NMOSD: inebilizumab (mirato al CD19) e eculizumab (mirato alla proteina del complemento C5) e satralizumab (mirato alla proteina del complemento C5) [39].

Caratteristiche della tecnologia

Uplizna® (inebilizumab) è un concentrato sterile per soluzione per infusione che ha come principio attivo inebilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato ottenuto dalle cellule dell'ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante. Tale farmaco è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per IgG anti-AQP4. Ogni flaconcino di Uplizna® contiene 100 mg di inebilizumab in 10 mL a una concentrazione di 10 mg/mL [40].

Trattamento

Prima dell'inizio del trattamento, devono essere eseguite le seguenti analisi [40]:

- Test quantitativo delle immunoglobuline nel siero, conta delle cellule B ed emocromo completo (CBC), incluse conte differenziali
- Screening per il virus dell'epatite B (HBV)
- Screening per il virus dell'epatite C (HCV) e trattamento iniziato prima di iniziare il trattamento con inebilizumab
- Test per la tubercolosi attiva e l'infezione latente.

Tutte le immunizzazioni con vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con inebilizumab [40].



Posologia

La dose di carico raccomandata è 300 mg (3 flaconcini da 100 mg) mediante infusione endovenosa seguita 2 settimane dopo da una seconda infusione endovenosa di 300 mg. La dose di mantenimento raccomandata è 300 mg mediante infusione endovenosa ogni 6 mesi. Se un'infusione di inebilizumab viene saltata, deve essere somministrata il prima possibile e non posticipata fino alla dose prevista successiva. La soluzione preparata deve essere somministrata per via endovenosa mediante una pompa per infusione a una velocità crescente fino al completamento (circa 90 minuti) attraverso una linea contenente un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, a basso legame proteico, in base allo schema illustrato nella Tabella x [40].

Tabella 6 - Velocità di infusione raccomandata per la somministrazione della soluzione diluita in una sacca per infusione endovenosa da 250 mL (RCP EMA inebilizumab, 2023)

Durata (minuti)	Velocità di infusione (mL/ora)
0-30	42
31-60	125
61-termine	333

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza per gestire potenziali reazioni severe, come le reazioni gravi correlate all'infusione, che possono verificarsi anche dopo un'ora il completamento dell'infusione [40].

Farmacodinamica

Inebilizumab colpisce ed elimina le cellule B che esprimono CD19 attraverso la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente [36].

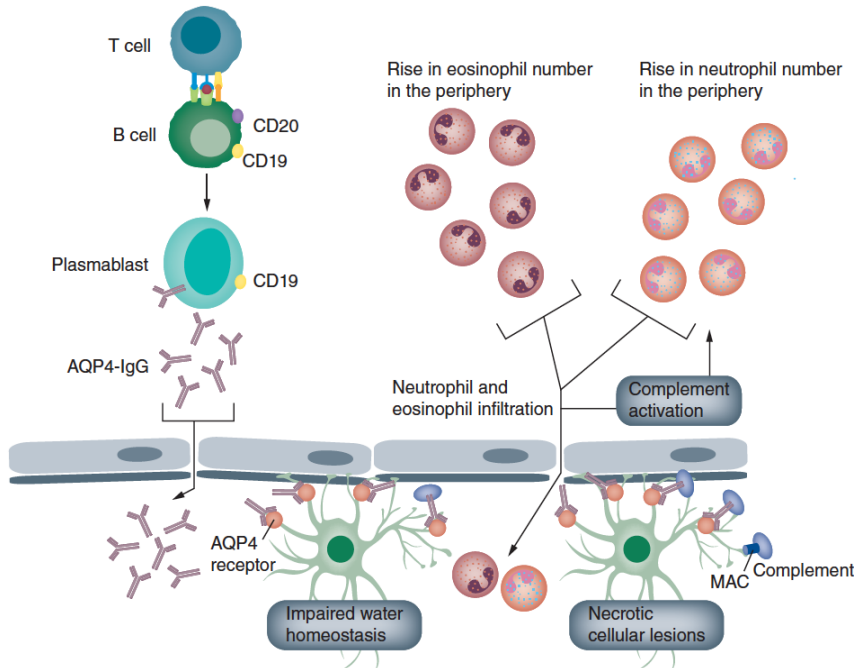
Inebilizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 κ umanizzato e afucosilato che si lega specificamente al CD19, un antigene presente sulla superficie cellulare dei linfociti B maturi e delle cellule pre-B, inclusi i plasmablasti e alcune cellule plasmatiche. In seguito al legame della superficie cellulare ai linfociti B, inebilizumab innesca una citolisi cellulare anticorpo-dipendente (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) e una fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) [40].

La rimozione del fucosio dalla regione Fc aumenta di circa dieci volte l'affinità per il recettore Fc gamma IIIA attivante e migliora significativamente la deplezione delle cellule B mediata dalle cellule natural killer attraverso i meccanismi di tossicità cellulare anticorpo-dipendente e di fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente [37].

L'esatto meccanismo d'azione in base al quale inebilizumab esercita i suoi effetti terapeutici nella NMOSD non è noto, ma si presume che coinvolga la deplezione delle cellule B e può includere la soppressione della secrezione anticorpale, la presentazione dell'antigene, l'interazione delle cellule B e T e la produzione di mediatori infiammatori [40].



Figura 8 - Meccanismo d'azione di inebilizumab [41]



Nello studio di fase II/III (N-MOmentum) in pazienti con NMOSD due singole infusioni endovenose di 300 mg di inebilizumab somministrate a distanza di 2 settimane l'una dall'altra hanno determinato una deplezione specifica, rapida e duratura delle cellule B del sangue periferico. Come marker surrogato della conta delle cellule B CD19+ (dal momento che inebilizumab può interferire con il test per le cellule B CD19+), la conta delle cellule B CD20+ è risultata significativamente ridotta ($p < 0,0001$ rispetto al placebo) 1 settimana dopo l'infusione iniziale del farmaco. La conta delle cellule B CD20+ si è ridotta al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN) in tutti i pazienti trattati con inebilizumab 4 settimane dopo l'infusione iniziale, ed è rimasta al di sotto del LLN nel 94% dei pazienti per 28 settimane dopo la prima infusione. I plasmablasti e le plasmacellule CD20 del sangue periferico sono stati rapidamente depauperati (cioè 1 settimana dopo l'infusione iniziale) e sono rimasti tali per tutto il periodo di 28 settimane successivo alla prima infusione. La precoce deplezione delle cellule B era dovuta alla comparsa di cellule B di transizione e di cellule B naive. Non è stata riscontrata alcuna relazione tra la frequenza degli attacchi di NMOSD e la deplezione delle cellule B CD20+ nei soggetti trattati con inebilizumab [36].

Farmacocinetica

La farmacocinetica di inebilizumab è stata valutata in due studi di fase I in soggetti con SSc (sclerosi sistemica) o SM (sclerosi multipla) e in uno studio pivotale di fase II/III (N-MOmentum) in soggetti con NMOSD [37].

Assorbimento

Inebilizumab è somministrato mediante infusione endovenosa [40].

Distribuzione

Come per altri anticorpi terapeutici, il peso corporeo influenza la clearance e la distribuzione di inebilizumab [37].

Dopo due singole infusioni endovenose da 300 mg somministrate a distanza di 2 settimane l'una dall'altra (cioè nei giorni 1 e 15) nello studio N-MOmentum, la concentrazione plasmatica massima media di inebilizumab nei pazienti con NMOSD è stata di 108 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (dopo la seconda dose del giorno 15) e l'area cumulativa sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo durante il periodo di 26 settimane successivo alla seconda infusione è stata di 2980 $\mu\text{g}\text{giorno}/\text{mL}$ [40].

La distribuzione degli mAb (monoclonal antibody) è solitamente limitata al fluido extracellulare [37].



In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione centrale e periferico tipico stimato di inebilizumab è stato, rispettivamente, di 2,95 L e 2,57 L [40].

Biotrasformazione

Inebilizumab viene eliminato principalmente attraverso il sistema reticoloendoteliale da enzimi proteolitici ampiamente espresso e largamente distribuiti nel corpo [36-37].

Eliminazione

Nei pazienti adulti con NMOSD, l'emivita di eliminazione terminale è stata approssimativamente di 18 giorni. Dall'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance sistemica stimata di inebilizumab della via di eliminazione principale per un adulto di 66 kg è stata di 188 ml/die [37].

A bassi livelli di esposizione farmacocinetica, inebilizumab era probabilmente soggetto a clearance (CL) mediata dal recettore (CD19), che è diminuita nel tempo presumibilmente a causa della deplezione delle cellule B da parte di inebilizumab [40].

Sebbene la CL di inebilizumab nei soggetti ADA (adenosina deaminasi) -positivi (sia apparsa più elevata rispetto a quella dei soggetti ADA-negativi, l'analisi della popolazione non ha mostrato un effetto statisticamente significativo della presenza di ADA sulla CL [37].

L'emivita terminale media di inebilizumab è di 18 giorni [36].

Popolazione speciale

Inebilizumab non è stato studiato negli adolescenti o nei bambini e l'età non ha avuto effetti sulla clearance di inebilizumab. Non ci sono stati effetti significativi del sesso e della razza sulla clearance di inebilizumab [37].

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici formali per investigare l'effetto della compromissione renale su inebilizumab. A causa dell'elevato peso molecolare e dell'elevata dimensione idrodinamica di un anticorpo monoclonale IgG, non è atteso che inebilizumab venga filtrato attraverso il glomerulo. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di inebilizumab nei pazienti con gradi variabili di compromissione renale è stata comparabile a quella dei pazienti con una velocità stimata di filtrazione glomerulare normale [37, 40].

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici formali per investigare l'effetto della compromissione epatica su inebilizumab. Gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati principalmente per via epatica; di conseguenza, non è atteso che alterazioni della funzionalità epatica influenzino la clearance di inebilizumab. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, i biomarcatori della funzionalità epatica basale (aspartato amino transferasi (AST), Fosfatasi Alcalina (ALP) e bilirubina) non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla clearance di inebilizumab [37, 40].

Analogamente, la farmacocinetica di inebilizumab non è stata influenzata dalle covariate fisiopatologiche di base: sierostatus AQP4-IgG, Expanded Disability Status Scale (EDSS), numero di attacchi precedenti di NMOSD o durata della malattia. Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso e i meccanismi di legame proteico non sono coinvolti nella clearance di inebilizumab, un mAb IgG1k umanizzato. Il rischio potenziale di interazioni farmacocinetiche tra inebilizumab e altri farmaci è basso. Tuttavia, come per altri farmaci che eliminano le cellule B (rituximab, ocrelizumab), l'uso concomitante di inebilizumab e altri farmaci immunosoppressori può comportare un aumento del rischio di infezione [37].



Tabella 7 - Sintesi delle caratteristiche di Uplizna®

Tecnologia	Uplizna®
Marketing-authorisation holder	Horizon Therapeutics Ireland DAC
Principio attivo	inebilizumab
ATC	L04AA47
CHMP opinion	11 novembre 2021
EC decision	25 aprile 2022
Codice procedura	EU/1/21/1602/001
N. AIC	050085012
Delibera CTS AIFA	7-9 e 14 settembre 2022
Delibera CPR AIFA	24-26 gennaio 2023
Delibera CdA AIFA	22 febbraio 2023
Classificazione in classe C(nn)	DETERMINA AIFA 28 marzo 2023 (n. 53/2023) GU Serie Generale n.85 del 11-04-2023 (annullata poi rispetto alla determina in classe H).
Classificazione in classe H	DETERMINA AIFA 13 marzo 2023 (n. 209/2023) GU Serie Generale n.71 del 24-03-2023
Ricetta	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Sintesi studi

Studi di fase 1 a dose scalare su pazienti con SSc (dose singola: 0,1-10 mg/kg) e SM recidivante (due dosi di 30, 100 o 600 mg a distanza di 2 settimane) hanno dimostrato che tutte le dosi testate hanno ridotto rapidamente i livelli di cellule B, misurati dalle cellule CD20+ circolanti come proxy delle cellule B CD19+. Le dosi più elevate sono state associate a una maggiore percentuale di pazienti che hanno raggiunto la deplezione delle cellule B (cioè una riduzione $\geq 90\%$ del livello di cellule B rispetto al basale) e a una deplezione più duratura [39].

Nello studio di fase 2/3 N-MOMentum, i pazienti con NMOSD che hanno ricevuto inebilizumab per via endovenosa (due dosi di 300 mg a distanza di 2 settimane) hanno registrato una rapida riduzione dei livelli di cellule B CD20+ a $< 10\%$ del basale entro 4 settimane ($p < 0,0001$). I risultati secondari di N-MOMentum mostrano che, rispetto al placebo, inebilizumab ha anche impedito il peggioramento dei punteggi di disabilità (misurati tramite EDSS) e ha ridotto il numero cumulativo di lesioni attive alla risonanza magnetica e il numero di ospedalizzazioni correlate alla NMOSD [39].

Nell'estensione in aperto (OLE), i livelli di cellule B sono rimasti bassi nei pazienti trattati con inebilizumab fino a 4 anni, con dosaggi ripetuti ogni 6 mesi. I pazienti con una maggiore deplezione delle cellule B (≤ 4 cellule/ μl) con inebilizumab hanno avuto un tasso di attacchi annualizzati (AAR) moderatamente più basso e un minor numero di lesioni T2 nuove o ingravescenti rispetto a quelli con una conta di cellule B > 4 cellule/ μl ; l'AAR e il



numero di lesioni T2 nuove o ingravescenti osservati in entrambi i sottogruppi sono stati inferiori con inebilizumab rispetto al placebo [39].

Comparatori

Trattamenti approvati per di disturbo della neuromielite ottica

Soliris® (eculizumab)

Eculizumab è un anticorpo monoclonale C5 che si lega alla proteina C5 del complemento con elevata affinità e può esercitare il suo effetto terapeutico inibendo la deposizione di C5b-9 del complemento terminale indotta dall'anticorpo AQP4. In uno studio clinico di Fase III su soggetti con NMOSD positivi agli anticorpi anti-AQP4 (studio PREVENT), eculizumab è stato associato a un minor rischio di ricaduta rispetto al placebo (hazard ratio [HR] 0,06; 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,02-0,20; $p < 0,001$) e a tassi simili di eventi avversi (AEs) tra i gruppi di trattamento [41].

Enspryng® (satralizumab)

Satralizumab è un antagonista del recettore dell'IL-6 che può esercitare effetti terapeutici attraverso l'inibizione della segnalazione mediata dall'IL-6, probabilmente coinvolta nel danno neuronale immuno-mediato nella NMOSD. L'efficacia e la sicurezza di satralizumab sono state dimostrate in due studi di Fase III in cui i soggetti con NMOSD che ricevevano satralizumab avevano un rischio di ricaduta significativamente inferiore rispetto a quelli che ricevevano placebo (HR: 0,38 [95% CI: 0,16-0,88; $p = 0,02$] e HR: 0,45 [95% CI: 0,23-0,89; $p = 0,018$]) e tassi di AEs comparabili tra i gruppi di trattamento [41].

Trattamenti off-label per di disturbo della neuromielite ottica

Rituximab

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione (ovariche di Hamster Cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure specifiche di inattivazione e rimozione virale [42].

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (RIN-1 study) che ha suggerito un beneficio del rituximab nei pazienti con NMOSD sieropositiva all'AQP4 [41].

38 partecipanti sono stati reclutati e assegnati in modo casuale a rituximab ($n=19$) o a placebo ($n=19$). Rituximab (375 mg/m^2) è stato somministrato per via endovenosa ogni settimana per 4 settimane, seguito poi da un dosaggio intervallato di 6 mesi (1000 mg ogni 2 settimane, a 24 settimane e 48 settimane dopo la randomizzazione). L'esito primario era il tempo alla prima ricaduta entro 72 settimane: 7 pazienti (37%) assegnati al placebo hanno presentato ricadute, mentre nessuna ricaduta è stata registrata nei pazienti assegnati al rituximab (differenza di gruppo 36-8%, 95% CI 12-3-65-5; log-rank $p=0-0058$) [43].

Tocilizumab

tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) umana, prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante [44]. In uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato, di fase 2 (TANGO), sono state indagate la sicurezza e l'efficacia di tocilizumab rispetto ad azatioprina nel disturbo dello spettro della neuromielite ottica altamente recidivante. Sono stati arruolati 118 pazienti (59 assegnati in modo casuale a tocilizumab e 59 ad azatioprina). Ai pazienti del gruppo azatioprina è stata somministrata una dose iniziale di azatioprina orale di 25 mg, aumentata gradualmente con incrementi di 25 mg al giorno fino al raggiungimento della dose giornaliera target (2-3 mg/kg). Ai pazienti del gruppo tocilizumab è stato somministrato tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane.

Alla fine dello studio, 8 (14%) dei 59 pazienti del gruppo tocilizumab e 28 (47%) dei 59 pazienti del gruppo azatioprina hanno avuto una ricaduta (hazard ratio [HR] 0-236 [95% CI 0-107- 0-518]; $p<0-0001$). Gli eventi avversi associati al trattamento si sono verificati in 36 (61%) dei 59 pazienti trattati con tocilizumab e in 49 (83%) dei 59 pazienti trattati con azatioprina. In base a questi risultati, tocilizumab potrebbe quindi essere un altro trattamento valido per prevenire le ricadute nei pazienti con NMOSD [45].



Sicurezza ed efficacia clinica (SAF-EFF)

Fortunato A., Falasca G., Antonini D., Di Pippo S.

Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

All'interno di questo dominio sono riportati gli studi rilevanti relativi all'efficacia e alla sicurezza di inebilizumab. Oltre alle evidenze derivate dalla revisione della letteratura, al fine di riportare un'analisi più completa degli aspetti di efficacia e sicurezza della tecnologia in esame, è stata condotta anche una ricerca manuale.

Outcomes

- Tempo per la ricaduta
- Tasso annualizzato di ricaduta
- Variazione del punteggio di stato di disabilità estesa
- Eventi avversi moderati e severi
- Nuove lesioni cumulative/ingrandimento alla risonanza magnetica T2
- Ricoveri ospedalieri
- Modified Rankin Scale

Principali studi

Dalla Revisione sono emersi 4 studi unici, 10 revisioni di letteratura e 2 *indirect treatment comparison* (ITC), data la mancanza di comparazioni dirette tra le alternative. Di seguito sono riportati i 4 studi unici:

1. **Trabousee et al. (2020) [46]** hanno condotto uno studio (SakuraStar) multicentrico randomizzato in doppio cieco placebo controllato di fase 3, seguito da un periodo di estensione in open-label per determinare l'efficacia e la sicurezza di satralizumab come trattamento in monoterapia per pazienti adulti (18-74 anni) con NMOSD e AQP4-IgG sieropositiva o negativa, secondo i criteri dello studio condotto da Wingerchuk et al. nel 2006 [47]. Sono stati utilizzati ulteriori criteri di inclusione per stimare la coorte di partecipanti eleggibili al trattamento, come una sieropositività all'AQP4-IgG e con eventi singoli o ricorrenti di mielite estesa longitudinalmente (≥ 3 lesioni della colonna vertebrale rilevabili con la risonanza magnetica) o neurite ottica. I pazienti dovevano presentare prove cliniche di almeno un attacco documentato nei 12 mesi precedenti lo screening e un punteggio di 6,5 o inferiore sulla Scala di Disabilità Ampliata (EDSS). I partecipanti (168) sono stati assegnati in modo casuale al rapporto di 2:1 per ricevere satralizumab 120 mg o un placebo per via sottocutanea durante il periodo in doppio cieco e la randomizzazione è stata stratificata in base alla terapia precedente per la prevenzione delle ricadute (terapia di deplezione delle cellule B rispetto a immunosoppressori o altre terapie) e alla natura dell'ultimo attacco nel periodo di un anno prima dello screening (primo attacco clinico del paziente rispetto a ricaduta). Dopo l'assegnazione casuale, i pazienti hanno ricevuto satralizumab o placebo per via sottocutanea alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente ogni 4 settimane nel periodo in doppio cieco, per un periodo di 1,5 anni. Satralizumab è stato somministrato seguendo lo stesso programma di dosaggio durante il periodo di estensione in open-label. L'endpoint principale era il tempo fino alla prima ricaduta definita dal protocollo durante il periodo in doppio cieco. Le ricadute definite dal protocollo includevano nuovi sintomi neurologici oggettivi, un peggioramento del punteggio EDSS rispetto al basale o un peggioramento del punteggio dei sistemi funzionali specifici dei sintomi per piramidale, cerebellare, tronco encefalico, sensoriale, intestinale o vescica o un singolo occhio. Gli obiettivi secondari predefiniti erano il cambiamento dello score di dolore misurato con scala VAS (Visual Analogue Scale) e dello score di fatica misurato con la scala FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) dalla baseline alla settimana 24. Altri risultati secondari predefiniti sono stati la percentuale di pazienti privi di ricadute, il tasso di ricadute annualizzato e il cambiamento dei punteggi dalla baseline a intervalli di 24 settimane nelle seguenti misurazioni: 36-item Short Form Health Survey, EuroQol-5 dimensions, scala di Rankin e Zarit Burden



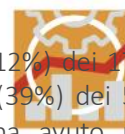
Interview. I dati di sicurezza sono stati raccolti tramite il monitoraggio degli eventi avversi, incluso il grado di gravità degli eventi, eventi gravi, infezioni e reazioni alle iniezioni. Le ricadute non sono state considerate eventi avversi. Il gruppo trattato con satralizumab ha mostrato una riduzione significativa dei rischi di ricaduta rispetto al gruppo placebo. Le analisi di sottogruppo hanno mostrato una riduzione significativa delle ricadute nei pazienti con AQP4-IgG seropositivi trattati con satralizumab, ma non nei pazienti con AQP4-IgG seronegativi. Per i risultati secondari, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nei cambiamenti nel punteggio di dolore VAS o del punteggio di affaticamento FACIT. Gli eventi avversi sono stati simili tra i gruppi di trattamento, con tassi di infezioni e reazioni legate all'iniezione comparabili. Non sono stati segnalati decessi o reazioni anafilattiche durante lo studio.

2. **Yamamura et al (2019)** [48] hanno condotto uno studio (SakuraSky) di fase 3, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con assegnazione parallela, al fine di determinare l'efficacia di satralizumab come aggiunta al trattamento immunosoppressivo di base, seguito da un periodo di estensione in open-label. I pazienti (83) sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1 per ricevere satralizumab alla dose di 120 mg o placebo, somministrato per via sottocutanea alle settimane 0, 2 e 4, e poi ogni 4 settimane durante il periodo di doppio cieco. Tale periodo era programmato per terminare dopo la comparsa di 26 ricadute. La coorte eleggibile erano adolescenti o adulti (dai 12 ai 74 anni) che avevano neuromielite ottica sieropositiva o sieronegativa per l'AQP4-IgG, oppure avevano neuromielite ottica sieropositiva per l'AQP4-IgG al momento dello screening con eventi di mielite longitudinalmente estesa (≥ 3 lesioni al midollo spinale su risonanza magnetica) di origine idiopatica, o neurite ottica ricorrente o simultanea in entrambi gli occhi. Inoltre, dovevano avere avuto almeno due ricadute nei 2 anni precedenti lo screening, con almeno una ricaduta avvenuta nei 12 mesi precedenti. Per essere idonei, i pazienti dovevano avere uno score di disabilità aumentata (EDSS) da 0 a 6,5 allo screening e la dose dei trattamenti di base consentiti doveva essere rimasta stabile per 8 settimane prima del basale. L'endpoint primario di efficacia era la prima ricaduta definita dal protocollo nel periodo in doppio cieco, analizzata mediante un'analisi del tempo all'evento. Le ricadute definite dal protocollo consistevano in nuovi sintomi neurologici oggettivi o un peggioramento di quelli esistenti, un peggioramento del punteggio EDSS rispetto al basale o un peggioramento del punteggio dei sistemi funzionali specifici dei sintomi per piramidale, cerebellare, tronco encefalico, sensoriale, intestinale o vescica o un singolo occhio. Gli obiettivi secondari erano la variazione dal basale alla settimana 24 del punteggio sulla scala VAS (Visual Analogue Scale) per il dolore e dello score di fatica misurato con la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Altri endpoint secondari comprendevano le variazioni del punteggio dal basale alla settimana 24 per le seguenti valutazioni: il 36-item Short Form Health Survey, lo strumento EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D), la scala di Rankin modificata, il questionario di valutazione del carico dello Zarit, il punteggio EDSS, l'acutezza visiva e la percentuale di pazienti liberi da ricadute. Le misure di sicurezza includevano l'incidenza e la gravità degli eventi avversi e degli eventi avversi gravi. Le ricadute non sono state categorizzate come eventi avversi. I risultati dello studio hanno mostrato satralizumab con un effetto maggiore rispetto al placebo sull'endpoint primario del tasso di ricaduta, ma non vi è stata differenza significativa tra i gruppi di studio per gli endpoint secondari del dolore e della fatica. L'analisi dei sottogruppi suggerisce che satralizumab ha ridotto il rischio di ricaduta rispetto al placebo nei pazienti con AQP4-IgG-seropositività; tuttavia, non vi è sufficiente evidenza per indicare un rischio inferiore nel sottogruppo AQP4-IgG-seronegativo, dato il ridotto numero di pazienti sieronegativi inclusi nello studio a causa del suo disegno. Le percentuali di pazienti che hanno avuto eventi avversi o eventi avversi gravi associati a satralizumab sono state simili a quelle del gruppo placebo.
3. **Pittock et al. (2019)** [35] hanno condotto uno studio (PREVENT) di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato e time-to-event, al fine di determinare l'efficacia e la sicurezza di eculizumab nei pazienti con NMOSD positivi all'AQP4-IgG. Al basale (giorno 1), i pazienti sono stati assegnati nel rapporto di 2:1 per ricevere eculizumab o placebo. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio sulla Scala di Disabilità Espansa (EDSS) al giorno 1 e all'uso di terapia immunosoppressiva concomitante. Lo studio è stato progettato per continuare finché 24 pazienti avessero avuto una ricaduta di NMOSD. Dopo una revisione dei dati in cieco, lo studio è stato interrotto dopo che 23 pazienti avevano avuto una ricaduta, dato l'incertezza nello stimare quando si sarebbe verificato



l'evento finale. I pazienti che hanno completato lo studio potevano entrare in uno studio di estensione e ricevere un trattamento open-label con eculizumab. I criteri di idoneità includono un'età di almeno 18 anni; una diagnosi di neuromielite ottica o NMOSD, uno stato positivo per AQP4-IgG; una storia di almeno due ricadute durante i 12 mesi precedenti o tre ricadute durante i 24 mesi precedenti, di cui almeno una avvenuta nei 12 mesi precedenti; e un punteggio di 7 o meno sulla scala EDSS. I pazienti che stavano ricevendo terapie immunosoppressive per la prevenzione delle ricadute erano idonei per l'inclusione se stavano ricevendo regimi di dose stabile. I pazienti (143) hanno ricevuto 900 mg di eculizumab settimanalmente per le prime quattro dosi. A partire dalla settimana successiva, i pazienti hanno ricevuto una terapia di mantenimento di 1200 mg ogni due settimane fino alla ricaduta, alla discontinuazione dello studio o alla fine dello studio. I pazienti sono stati valutati entro 48 ore dopo una possibile ricaduta e successivamente con intervalli di 1 settimana, 4 settimane e 6 settimane dal medico curante e dai valutatori del punteggio EDSS. I medici curanti hanno identificato le ricadute secondo i seguenti criteri: una nuova insorgenza di sintomi neurologici o un peggioramento dei sintomi neurologici esistenti con un cambiamento oggettivo nell'esame neurologico che è persistito per più di 24 ore, segni e sintomi attribuibili a NMOSD piuttosto che ad altre cause e insorgenza preceduta da almeno 30 giorni di stabilità clinica. Le valutazioni sulla sicurezza hanno incluso il monitoraggio degli eventi avversi, la valutazione dei segni vitali, l'esame fisico, la realizzazione di elettrocardiogrammi e analisi di laboratorio clinico e la valutazione della presenza di ideazione o comportamento suicidario. Inizialmente, l'endpoint primario è il tempo per il primo episodio di ricaduta. Inoltre, sono stati stabiliti sei endpoint di efficacia secondari, tra cui il tasso di ricaduta annuale, i cambiamenti rispetto al basale nei punteggi di EDSS, scala modificata di Rankin, Indice di Ambulazione di Hauser, scala visiva analogica EQ-5D-3L e indice di sintesi EQ-5D-3L. I risultati dello studio hanno mostrato i pazienti in trattamento con eculizumab con una riduzione delle ricadute rispetto al gruppo placebo (3% vs 43%). Il tempo mediano fino alla prima ricaduta non è stato raggiunto nel gruppo eculizumab ed è stato di 136,1 settimane nel gruppo placebo. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo eculizumab rispetto al gruppo placebo ha interrotto la partecipazione allo studio, ma solo due pazienti (entrambi che stavano ricevendo placebo) hanno interrotto a causa di eventi avversi. In conclusione, l'eculizumab è stato associato a un rischio inferiore di ricaduta rispetto al placebo tra i pazienti con NMOSD positivo per AQP4-IgG. Poiché non c'è stata una differenza significativa tra i gruppi nei misuratori della progressione della disabilità, l'effetto a lungo termine dell'eculizumab nei pazienti con NMOSD richiede ulteriori studi.

4. **Cree et al. (2019)** [49] hanno condotto uno studio (N-MOmentum) multicentrico in doppio cieco, randomizzato, placebo controllato di fase 2/3, con un periodo di estensione open-label, al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di inebilizumab in pazienti con NMOSD. Sono stati arruolati 230 adulti (≥ 18 anni) con una diagnosi di NMOSD con un punteggio dell'Expanded Disability Status Scale (EDSS) di 8,0 o inferiore e una storia di almeno un attacco che richiedeva terapia di salvataggio durante l'anno precedente lo screening o almeno due attacchi che richiedevano terapia di salvataggio nei 2 anni precedenti lo screening. I pazienti che erano positivi per AQP4-IgG e quelli negativi per AQP4-IgG erano ammessi; tuttavia, i pazienti negativi per AQP4-IgG dovevano anche soddisfare i criteri descritti da Wingerchuk per essere ammessi. Dopo un periodo di screening (≤ 56 giorni), i partecipanti idonei sono stati randomizzati (3:1) per ricevere inebilizumab intravenoso 300 mg o placebo al giorno 1 e 15. Il periodo controllato randomizzato è stato terminato se i partecipanti hanno sperimentato un attacco convalidato, hanno raggiunto il giorno 197 o erano nel periodo controllato randomizzato quando l'arruolamento è stato interrotto. L'outcome principale era il tempo alla prima ricaduta. Un attacco è stato definito come la presenza di nuovi sintomi o il peggioramento di sintomi esistenti correlati a NMOSD che soddisfavano almeno uno dei criteri protocollo-definiti per un attacco durante la valutazione neurologica. Quattro endpoint secondari sono stati considerati: peggioramento del punteggio EDSS rispetto al basale; cambiamento rispetto al basale nel punteggio binoculare di acuità visiva a basso contrasto; numero cumulativo totale di lesioni attive all'MRI (risonanza magnetica); e il numero di ospedalizzazioni correlate a NMOSD, più lunghe di un pernottamento. Il conteggio delle lesioni e delle ospedalizzazioni è stato misurato cumulativamente fino all'ultima visita del periodo controllato randomizzato; il peggioramento della disabilità e l'acuità visiva sono stati valutati all'ultima visita. Lo studio ha raggiunto il punto di endpoint primario, con un significativo aumento del tempo



fino all'insorgenza di un attacco di NMOSD con inebilizumab rispetto al placebo. 21 (12%) dei 174 partecipanti che hanno ricevuto inebilizumab hanno avuto un attacco rispetto a 22 (39%) dei 56 partecipanti che hanno ricevuto il placebo. Un minor numero di partecipanti ha avuto un peggioramento del punteggio EDSS dal basale con inebilizumab rispetto al placebo. Non è stata riscontrata alcuna differenza nella variazione del punteggio dell'acuità visiva binoculare a basso contrasto rispetto al basale tra i gruppi di trattamento; tuttavia, un'analisi di sensibilità post-hoc ha mostrato che i partecipanti trattati con inebilizumab avevano meno probabilità di incorrere in una neurite ottica. Inoltre, dallo studio è emerso che inebilizumab, rispetto al placebo, riduceva i rischi di attacchi, disabilità, attività delle lesioni MRI e ospedalizzazioni correlate alla malattia. I tipi e le frequenze degli eventi avversi correlati al trattamento sono stati sostanzialmente simili nei gruppi inebilizumab e placebo.

In aggiunta sono stati analizzati ulteriori 10 studi:

1. **Aungsmart et al. (2023) [50]** hanno condotto una revisione sistematica e una network meta-analisi (NMA) seguendo le linee guida del 'preferred reporting item for systematic reviews and meta-analysis' (PRISMA), che valuta l'efficacia e la sicurezza della terapia con anticorpi monoclonali nei pazienti con NMOSD. Sono stati selezionati gli studi randomizzati e controllati (RCT) che soddisfacevano tutti i seguenti criteri di inclusione: (i) gli RCT includevano adulti con NMOSD; (ii) confrontavano una qualsiasi coppia di anticorpi monoclonali (mAb) (rituximab, inebilizumab, tocilizumab, satralizumab o eculizumab), farmaci immunosoppressivi (azatioprina, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, ciclosporina, ecc, ciclosporina, ecc.), o placebo; (iii) hanno avuto almeno uno dei seguenti risultati esiti: tempo alla ricaduta, tasso di ricaduta annualizzato (ARR), EDSS dopo il trattamento e SAE. Lo studio confronta due gruppi di anticorpi monoclonali: mAb approvati dalla FDA (eculizumab, satralizumab, inebilizumab) e farmaci mAb off-label (rituximab, tocilizumab) con gli attuali trattamenti standard. La revisione analizza gli RCT ed estrae i dati dalle curve di Kaplan-Meier per valutare gli esiti citati sopra. La revisione analizza i dati di sette RCT che hanno coinvolto 776 pazienti. I risultati principali dello studio sono i seguenti: Sia i mAb approvati dalla FDA che quelli off-label hanno mostrato un rischio di ricaduta significativamente inferiore rispetto ai trattamenti standard. I mAb approvati dalla FDA presentavano un rischio di ricaduta inferiore del 20% rispetto ai mAb off-label, anche se questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Sia i mAb approvati dall'FDA che quelli off-label presentavano tassi di ricaduta annualizzati (ARR) significativamente inferiori rispetto ai trattamenti standard. Non sono state riscontrate differenze significative negli esiti relativi alla variazione del punteggio di stato di disabilità estesa (EDSS) e agli eventi avversi gravi (SAE) tra le diverse opzioni di trattamento. Lo studio conclude che sia i mAb approvati dalla FDA che quelli off-label sono efficaci nel ridurre il rischio di ricaduta e gli ARR nei pazienti con NMOSD. Tuttavia, i mAb approvati dalla FDA possono essere più accessibili e rappresentare un'alternativa adeguata per i pazienti che sperimentano una ricaduta della malattia dopo il trattamento con mAb off-label.
2. **Yin et al. (2023) [51]** hanno condotto una revisione sistematica e una *network* meta-analisi di vari anticorpi monoclonali e immunosoppressori utilizzati nel trattamento della NMOSD. Al fine di cercare e identificare gli studi più rilevanti sono stati utilizzati i principali database come *PubMed*, *EMBASE* e la libreria *Cochrane*, utilizzando i seguenti criteri di inclusione: (1) pazienti adulti diagnosticati con NMOSD; (2) l'utilizzo di anticorpi monoclonali, immunosoppressori e corticosteroidi e il loro corrispettivo braccio di controllo (placebo); (3) gli studi selezionati dovevano avere al loro interno outcomes di efficacia e sicurezza; (4) la tipologia di studio, RCT, studi prospettici e retrospettivi. Successivamente gli studi selezionati sono stati classificati sulla base della qualità delle evidenze utilizzando la metodologia del *Grading of Recommendations Assessment, Development e Evaluation* (GRADE). Dalla revisione sono stati analizzati 2919 pazienti, in 25 studi selezionati, e i risultati principali dello studio sono riassunti, evidenziando i risultati di efficacia e sicurezza dei diversi trattamenti per la NMOSD. I risultati della NMA mostrano che il rituximab (RTX) è associato a un tasso annualizzato di ricadute inferiore rispetto ad altri trattamenti, compreso il placebo. Anche altri farmaci, come eculizumab, satralizumab e inebilizumab, mostrano tassi di ricaduta inferiori rispetto al placebo. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nei punteggi della scala di stato di disabilità estesa tra i trattamenti. Il documento si conclude discutendo le potenziali applicazioni degli anticorpi



monoclonali nel trattamento della NMOSD suggerendo che sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

3. **Bennett et al. (2022) [52]** ha svolto un'analisi post-hoc per investigare l'effetto di inebilizumab sulle attività dell'NMOSD, partendo da un trial clinico internazionale precedentemente pubblicato (N-MOmentum). La coorte inclusa per lo studio doveva rispettare i seguenti criteri: pazienti adulti (18 anni in su) con una scala di stato di disabilità estesa pari a 8 o meno e un precedente di almeno un attacco che necessita di una terapia di salvataggio nell'ultimo anno, o due attacchi negli ultimi due anni. L'endpoint primario di efficacia era il tempo all'insorgenza di un attacco di NMOSD giudicato durante il periodo di controllo randomizzato (RCP). Un attacco è stato definito come la presenza di uno o più nuovi sintomi nuovi, o il peggioramento di uno o più sintomi esistenti correlati alla NMOSD. Tra questi il tasso annualizzato di attacchi (AAR), il peggioramento della EDSS, nuove lesioni cumulative/ingrandimento alla risonanza magnetica T2, e ricoveri ospedalieri legati alla NMOSD. Le cellule B svolgono un ruolo significativo nella patogenesi della NMOSD, producendo anticorpi patogeni e citochine pro-infiammatorie. Inebilizumab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio specifico il CD19, una proteina espressa sulle cellule B, portando alla loro deplezione. Lo studio ha coinvolto 230 partecipanti con NMOSD, confrontando il trattamento con inebilizumab con il placebo e il trattamento con inebilizumab ha determinato una deplezione rapida e duratura delle cellule B, nonché una riduzione significativa dell'attività della NMOSD, compreso il tasso di attacchi annui, le lesioni alla risonanza magnetica e la progressione della disabilità. La deplezione profonda e persistente delle cellule B è stata correlata alla stabilità clinica a lungo termine, mentre la deplezione precoce e profonda delle cellule B è stata correlata a un miglioramento dell'attività della malattia nei primi due anni di trattamento. I risultati suggeriscono che inebilizumab può essere un'opzione di trattamento efficace per la NMOSD, fornendo una deplezione specifica e duratura delle cellule B e riducendo l'attività della malattia.
4. **Luo et al. (2022) [53]** ha condotto una ricerca di letteratura su differenti database al fine di effettuare un confronto sugli effetti di 7 differenti trattamenti farmacologici per prevenire gli effetti della NMOSD. I criteri di inclusione erano i seguenti: (1) studi clinici e studi retrospettivi relativi al trattamento a lungo termine della NMOSD; (2) i farmaci utilizzati negli studi includevano almeno uno dei farmaci di interesse; (3) il tempo alla prima ricaduta (visualizzato dalla curva di Kaplan-Meier) è stato riportato negli studi. Inoltre, la qualità della letteratura degli studi controllati randomizzati è stata valutata utilizzando lo strumento *Cochrane risk of bias* rivisto per gli studi randomizzati. Dalla revisione sono stati inclusi 24 studi con un totale di 45 bracci di studio e 2207 partecipanti. Al fine di sviluppare i risultati sono state simulate le proporzioni di pazienti senza ricadute a 24 mesi per sette tipi di farmaci e il placebo. Tutti i farmaci hanno mostrato un effetto migliore rispetto al placebo. Sulla base delle simulazioni, i farmaci sono stati classificati in base all'effetto sulle ricadute come segue: Eculizumab > Tocilizumab > Inebilizumab > Rituximab > Satralizumab > Micofenolato mofetile > Azatriofine > placebo. L'analisi dei dati ha mostrato che i farmaci a base di anticorpi monoclonali hanno un effetto migliore rispetto ad Azatriofine, Micofenolato mofetile e placebo a 24 mesi. Il modello è stato valutato utilizzando grafici diagnostici e il metodo del bootstrap per confermare la sua stabilità.
5. **Wingerchuk et al. (2022) [1]** Una ricerca sistematica della letteratura è stata condotta, concentrandosi su pazienti adulti con AQP4+ NMOSD. Le ricerche sono state eseguite nei database MEDLINE, EMBASE e il Registro Centrale Cochrane degli Studi Controllati. La qualità degli studi è stata valutata con lo strumento *Cochrane Risk of Bias*, che ha valutato il processo di randomizzazione dello studio, le deviazioni dagli interventi previsti, dati di esito mancanti, misurazione di esito e la selezione dei risultati. Successivamente è stata eseguita una Network Meta-Analisi bayesiana per confrontare gli effetti relativi del trattamento tra eculizumab, inebilizumab e satralizumab sulla base dei dati estratti dagli RCT identificati dalla nostra revisione. I risultati sono stati espressi come hazard ratio (HR) e probabilità di ordine di classifica per valutare l'efficacia relativa dei trattamenti. Dalla revisione sono stati identificati 4 studi unici, N-Momentum, PREVENT, SakuraSky e SakuraStar, presenti in 29 pubblicazioni. Da questi trial unici è stato possibile estrapolare tre analisi comparative:
 - ❖ Nella prima analisi è stata valutata l'efficacia dei trattamenti farmacologici con eculizumab e satralizumab nella prevenzione delle ricadute nella neuromielite ottica spettro di neuromielite ottica (AQP4-NMOSD). Nel mix di pazienti che hanno ricevuto la monoterapia o la terapia



combinata, i risultati indicano che i pazienti trattati con eculizumab \pm IST hanno il 76% in meno di probabilità di sperimentare una prima ricaduta rispetto a quelli trattati con satralizumab \pm IST. La probabilità di essere la migliore opzione di trattamento per ritardare la comparsa della prima ricaduta negli adulti con AQP4-NMOSD è stata calcolata come del 98% per eculizumab \pm IST

- ❖ Nella seconda analisi, composta dagli studi N-MOMentum, PREVENT (senza IST) e SAKuraStar, i risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con eculizumab in monoterapia hanno il 90% in meno di probabilità di sperimentare una prima ricaduta rispetto a quelli trattati con satralizumab in monoterapia (HR 0.10, 95% CrI 0.01, 0.65) e l'89% in meno di probabilità rispetto a quelli trattati con inebilizumab in monoterapia (HR 0.11, 95% CrI 0.02, 0.68). È importante notare che i pazienti trattati con eculizumab in monoterapia non hanno sperimentato ricadute durante lo studio PREVENT. Poiché non è possibile condurre un'analisi di rete con un HR pari a zero, è stata utilizzata la correzione di *Firth* per stimare un HR di 0.025. Inoltre, eculizumab in monoterapia ha dimostrato la probabilità più alta (99%) di essere la migliore opzione di trattamento per migliorare il tempo alla prima ricaduta negli adulti con AQP4-NMOSD.
 - ❖ La terza analisi ha mostrato che gli effetti del trattamento sulla riduzione del tempo alla prima ricaduta tra eculizumab + IST e satralizumab + IST erano simili. Sebbene ci fosse una tendenza verso un HR migliore per eculizumab + IST, le differenze negli effetti del trattamento erano troppo incerte per determinare statisticamente quale fosse più favorevole (HR 0.41, 95% CrI 0.07, 2.34). Tuttavia, l'analisi delle probabilità di ordine di classificazione ha indicato che eculizumab aveva comunque la probabilità più alta (84%) di essere la migliore opzione di trattamento per ritardare il tempo alla prima ricaduta negli adulti con AQP4-NMOSD. Sebbene gli studi controllati randomizzati (RCT) abbiano riportato ulteriori misurazioni, come il tasso annuale di ricaduta (ARR), l'invalidità, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e gli esiti di sicurezza, questi non hanno potuto essere valutati nell'NMA senza introdurre un *bias*.
6. **Cree et al. (2021) [54]** ha sviluppato un'analisi volta a dimostrare la robustezza dell'*outcome* principale dello studio N-MOMentum, ovvero il tempo alla comparsa dell'attacco, utilizzando analisi di sensibilità e di sottogruppo pre-spezifcate. I criteri di inclusione dei partecipanti e il periodo randomizzato di controllo risultano gli stessi dello studio sopracitato. L'analisi di sensibilità è stata sviluppata per stimare se l'endpoint principale rimanesse significativo quando si consideravano diversi fattori. Il risultato principale è stato anche analizzato in vari sottogruppi, in cui tutte le caratteristiche sono presunte riflettere la gravità della malattia o prognosi differenziali. Nel gruppo di pazienti trattati con inebilizumab, il 12.1% (21 su 174 partecipanti) ha sperimentato attacchi, mentre nel gruppo placebo il 39.3% (22 su 56 partecipanti) ha sperimentato attacchi. L'inebilizumab ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di attacchi del 72.8% rispetto al placebo. La riduzione del rischio di attacchi con inebilizumab rispetto al placebo è stata significativa in tutte le analisi di sensibilità e sottogruppi. L'HR per tutte le analisi di sensibilità e sottogruppi è stato ≤ 0.4 nel gruppo trattato con inebilizumab rispetto al gruppo placebo. Successivamente il tempo alla comparsa dell'attacco è stato analizzato in diversi sottogruppi demografici per indagare se inebilizumab fosse altrettanto efficace nei pazienti con diverse etnie, peso, evoluzione della malattia e storia del trattamento, e l'efficacia del trattamento non è stata influenzata dai sopracitati fattori.
 7. **Kong et al. (2021) [23]** hanno condotto una meta-analisi di RCT per determinare l'efficacia e la sicurezza dei mAB nel trattamento della NMOSD ed esplorare le differenze dell'efficacia nei pazienti AQP4-IgG sieropositivi e negativi. Dalla revisione, eseguita seguendo le linee guida PRISMA, sono emersi 7 *records*, che includevano 382 pazienti e 221 bracci di controllo per differenti trattamenti farmacologici. Gli *outcome* considerati sono stati la riacutizzazione della patologia, il cambio nell'EDSS *scores* e il verificarsi di eventi avversi moderati e severi. La meta-analisi ha mostrato in quattro studi che il trattamento è significativamente più efficace nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo nel ridurre il rischio di esiti sfavorevoli nei pazienti con NMOSD. Inoltre, il trattamento sembra essere particolarmente efficace nei pazienti con NMOSD sieropositiva per AQP4-IgG, ma non sembra avere lo stesso beneficio nei pazienti con NMOSD sieronegativa per AQP4-IgG. Riguardo al cambio dell'EDSS *scores* non sono risultate variazioni significative rispetto alla *baseline*. Mentre in 6 studi non sono emersi casi di eventi avversi, né moderati né severi, rispetto al gruppo di controllo. I risultati indicano che, rispetto al braccio di controllo, la terapia con anticorpi monoclonali ha mostrato



un risultato significativamente migliore nel contenere l'HR di ricaduta tra i pazienti con NMOSD. Gli pazienti con NMOSD APQ4-IgG sieronegativi non sono risultati significativi. Il profilo di sicurezza in ciascun braccio non presentava differenza.

8. **Rensel et al. (2021) [55]** partendo dalle evidenze generate dallo studio unico N-MOmentum, hanno sviluppato un'analisi per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con inebilizumab. Al fine di determinare quanto detto, è stata creata un'analisi post-hoc, somministrando inebilizumab a partecipanti AQP4-IgG sieropositivi per almeno quattro anni. La probabilità di rimanere senza attacchi di NMOSD è stata stimata utilizzando l'estimatore di Kaplan-Meier. I tassi di attacco annualizzati sono stati stimati utilizzando un modello di regressione binomiale negativo. Gli ulteriori risultati valutati in questa popolazione sono stati riassunti con statistiche descrittive e comprendevano la variazione rispetto al basale. Il trattamento con inebilizumab ha portato a una riduzione significativa e costante delle cellule B CD20-positive durante il trattamento di almeno 4 anni, indipendentemente dal gruppo di studio originale durante il periodo di controllo randomizzato. La maggior parte degli attacchi dopo l'inizio del trattamento con inebilizumab si sono verificati nel primo anno di trattamento, ma dopo 1 anno di trattamento con inebilizumab, il 92% dei partecipanti è rimasto libero da attacchi durante il resto del periodo di follow-up. La disabilità misurata con il punteggio EDSS è rimasta stabile per almeno 4 anni dopo l'inizio del trattamento con inebilizumab. La variazione mediana del punteggio EDSS rispetto al basale è stata inferiore o uguale a 0.5 dopo l'inizio del trattamento con inebilizumab durante tutto il periodo di follow-up.
9. **Mariginier et al. (2021) [56]** hanno sviluppato uno studio per indagare gli effetti del trattamento con inebilizumab, a partire dallo studio N-MOmentum, sul peggioramento della disabilità valutata tramite lo score EDSS e sulla scala mRS (*Modified Rankin Scale*). Al fine di migliorare la consistenza delle evidenze catturate per la valutazione della disabilità è stato utilizzato il sistema *Neurostatus e-Scoring* (NESE) e tali valutazioni venivano condotte entro cinque giorni dall'eventuale attacco. Il grado di severità dell'attacco veniva valutato tramite una aggiornata versione dell'*Opticospinal Impairment Scale* (OSIS), che caratterizza la severità sulla base di punteggi specifici per le funzioni neurologiche. Le stime sull'EDSS sono state eseguite alla *baseline* e alla fine del periodo controllato, mentre in diversi momenti dell'RCP in tre ulteriori post-hoc analisi. Invece, per valutare mutazioni nella scala mRS, i pazienti venivano visionati all'inizio e alla fine dell'RCP. Dai risultati è emerso che la percentuale di pazienti che presentavano un peggioramento nell'EDSS alla fine dell'RCP risultava minore nel trattamento con inebilizumab rispetto al placebo (15,5% vs 33,9% rispettivamente). Tale riduzione della disabilità è stata confermata nelle tre analisi post-hoc, che hanno analizzato le differenze tra i trattamenti in diversi momenti dell'RCP. In aggiunta, è emerso che sono necessari solo 6 pazienti trattati con inebilizumab per prevenire un caso di peggioramento della disabilità a 28 settimane dall'inizio del trattamento. Nell'analisi con gli esiti misurati con la scala di valutazione mRS alla fine dell'RCP erano migliori con l'inebilizumab rispetto al trattamento con placebo nel 51.5% dei casi, uguali nel 21.9% dei casi e peggiori nel 26.6% dei casi. I partecipanti trattati con inebilizumab avevano il 66.3% in più di probabilità di riportare una minore disabilità alla fine del RCP rispetto al trattamento con placebo (OR: 1.663; intervallo di confidenza del 95%: 1.195-2.385; p = 0.0023). Inoltre, sono stati valutati ulteriori *endpoint*, tra cui l'incidenza di nuovi attacchi alla fine del periodo e solo un paziente ne presentava i sintomi. La gravità degli attacchi, misurata mediante la scala modificata OSIS, ha mostrato un favore numerico verso il trattamento con inebilizumab, con una gravità dell'attacco classificata come maggiore nel 29% degli attacchi di inebilizumab rispetto al 45% degli attacchi di placebo.
10. **Flanagan et al. (2022) [57]** hanno sviluppato una *post-hoc* analisi al fine di determinare gli esiti di efficacia e sicurezza nei partecipanti con precedente utilizzo di rituximab che hanno ricevuto inebilizumab nello studio N-MOmentum per valutare se l'esposizione precedente a rituximab fosse associata a attività degli attacchi o segnali di sicurezza inaspettati durante il trattamento con inebilizumab. I pazienti precedentemente trattati con rituximab sono stati ammessi allo studio a condizione che il loro trattamento con rituximab più recente fosse stato effettuato >6 mesi prima della visita iniziale o che i loro conteggi di cellule B si fossero ripristinati sopra il livello inferiore della norma a causa della somiglianza dei meccanismi d'azione tra rituximab e inebilizumab e anche per caratterizzare il depotenziamento delle cellule B dopo il trattamento con inebilizumab. L'*endpoint*



primario considerato è la velocità di attacco annualizzate dopo la prima dose di inebilizumab (periodo di controllo randomizzato e periodo in aperto) ed è stato calcolato utilizzando l'esposizione totale in anni-persone. Gli esiti secondari valutati includevano la variazione rispetto al basale nei punteggi dell'Expanded Disability Status Scale, il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica (MRI) e il numero di ospedalizzazioni correlate a NMOSD. Gli esiti di sicurezza includevano il numero di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) e i parametri di laboratorio (conteggio delle cellule B, livello di IgG e conteggio dei linfociti e dei neutrofili). Complessivamente, l'efficacia di inebilizumab è risultata comparabile per i partecipanti con o senza esposizione precedente a rituximab. La velocità di attacco annuale (AAR) del gruppo di partecipanti con uso precedente di rituximab è diminuita da 0,78 al basale a 0,08 con il trattamento con inebilizumab ed è risultata simile alla AAR dei partecipanti senza uso precedente di rituximab (0,10). Inoltre, nessuno dei 7 partecipanti dello studio che avevano avuto attacchi durante il precedente trattamento con rituximab ha sperimentato un attacco durante il trattamento con inebilizumab, suggerendo che inebilizumab potrebbe essere efficace nei partecipanti che hanno avuto una mancata risposta al trattamento con rituximab.

Infine, di seguito sono riportate le principali evidenze emerse dai 2 studi ITC:

1. Il primo confronto è stato sviluppato per **comparare l'efficacia e la sicurezza di inebilizumab rispetto a satralizumab**, come indicazione dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica. Il confronto è stato reso possibile dal momento in cui gli studi di riferimento dei due farmaci citati sono comparabili nella popolazione oggetto di studio, nel disegno di studio e negli *endpoint* primari e secondari. Per comprendere meglio il beneficio di inebilizumab in termini di efficacia, è stata eseguita una Matched-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) per tenere conto di eventuali differenze tra le popolazioni dello studio. L'analisi MAIC sulla popolazione AQP4+ ha valutato 7 variabili (sexo, età, razza, etnia, regione, EDSS basale e attacchi precedenti) per aiutare a identificare i fattori che potrebbero influenzare i risultati. Confrontando il tempo al primo attacco nella popolazione AQP4+, l'HR dell'*endpoint* primario aggiustato per il MAIC per inebilizumab rispetto al placebo è migliorato da 0,227 a 0,174. L'HR per satralizumab rispetto al placebo è stato di 0,26. Il beneficio di efficacia osservato con inebilizumab rispetto a satralizumab è sostanziale dopo aver condotto il MAIC, conferendo una riduzione del rischio relativo di attacchi del 33%. In una malattia in cui ogni attacco può avere conseguenze devastanti, questa differenza è fondamentale e fornisce un vantaggio clinicamente rilevante di inebilizumab rispetto a satralizumab, tale da giustificare il mantenimento della qualifica di farmaco orfano. Considerando la mutazione della EDSS, inebilizumab è associato a un miglioramento di 0,22 dal basale, rispetto allo 0,15 del placebo e 0,17 di satralizumab. Risultati che trovano conferma per inebilizumab anche considerando la mRS, ma riflettono una discordanza rispetto a quanto emerso con satralizumab (miglioramento di 0,16 nell'EDSS, -0,17 nel mRS). Riassumendo, le analisi di EDSS e mRS hanno dimostrato un consistente beneficio terapeutico di inebilizumab sulla disabilità. L'analisi rivela che inebilizumab è stato associato a un maggiore beneficio numerico su entrambe le misure EDSS e mRS. Al contrario, mentre satralizumab è stato associato a un beneficio numerico sulla EDSS, il trattamento con satralizumab ha comportato un peggioramento numerico sulla mRS. Quanto emerge dall'ITC inebilizumab fornisce benefici clinicamente rilevanti rispetto a satralizumab sugli *endpoint* considerati nell'analisi.
2. La seconda analisi ITC, invece, mette a confronto l'efficacia di **inebilizumab verso l'alternativa off label rituximab**. Al fine di sviluppare l'analisi è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura, dove sono stati identificati quattro studi sul rituximab che riportavano i dati dei singoli pazienti (IPD). Questo ha permesso di confrontare l'IPD sull'*endpoint* di efficacia per i pazienti trattati con inebilizumab dallo studio N-MOmentum con l'IPD per i pazienti trattati con rituximab. Combinando le evidenze emerse dagli studi oggetto dell'analisi, è risultato un ARR per inebilizumab pari a -0,91 rispetto allo 0,67 di rituximab, implicando che inebilizumab è più efficace di rituximab nel ridurre l'AAR nei pazienti con NMOSD.

Tabella 8 - Tabella riassuntiva degli studi

Primo autore	Anno	Titolo	Tipologia di studio	Popolazione	Periodo	Outcomes	Risultati
S. Aungsumart et al.	2023	Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis	Revisione sistematica e network meta-analisi	707 pazienti	Da 28,1 a 107,4 settimane	Primario: Tasso di ricaduta Secondario: AAR, modiche nell'EDSS, SAE	Sia i mAb approvati dalla FDA che quelli off-label sono efficaci nel ridurre il rischio di ricaduta e gli ARR nei pazienti con NMOSD
J.L. Bennet	2022	Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial	Studio di fase 2/3 con estensione open label, internazionale, multicentrico, doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato	230 pazienti	28 settimane	Primario: Il tempo di insorgenza di un attacco. Secondario: AAR, modiche nell'EDSS, l'aumento di nuove/ingrandite lesioni e dei ricoveri ospedalieri correlati alla NMOSD	L'attività della NMOSD è diminuita significativamente durante l'RCP. Dopo 2,5 anni di trattamento con inebilizumab, si è osservata una progressiva riduzione dell'AAR, del tasso annualizzato di nuove/ingrandite lesioni nella risonanza magnetica T2, del peggioramento dell'EDSS e dei ricoveri ospedalieri.
Z. Yin et al.	2023	Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis	Revisione sistematica e network meta-analisi	2919 pazienti	NA	AAR, ricaduta, EDSS,	Rituximab, eculizumab, satralizumab e inebilizumab sono associati a un tasso annualizzato di ricadute inferiore rispetto al placebo. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nei punteggi della scala di stato di disabilità estesa
J. Luo et al.	2022	Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data	Revisione di letteratura	2207	104 settimane	Ricadute	L'analisi dei dati ha mostrato che i farmaci a base di anticorpi monoclonali hanno un effetto migliore rispetto ad Azatriofine, Micofenolato mofetile e placebo a 24 mesi.
Wingerchuk et al.	2022	Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options	Revisione di letteratura e network meta-analisi	NA	NA	NA	NA

		for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder					
B. A. Cree et al.	2021	Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD	Analisi di sensibilità	230 pazienti	28 settimane	Il tempo di insorgenza di un attacco	La riduzione del rischio di attacchi con inebilizumab rispetto al placebo è stata significativa in tutte le analisi di sensibilità e sottogruppi
F. Kong et al.	2021	Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials	Revisione di letteratura e meta-analisi	382 pazienti	NA	NA	Il trattamento è significativamente più efficace nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo nel ridurre il rischio di esiti sfavorevoli nei pazienti con NMOSD.
M. Rensel et al.	2022	Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial	Post-hoc analisi	213 pazienti	28 settimane	Primari: probabilità di non avere attacchi; AAR Secondari: EDSS, nuovi AE, SAE	Il trattamento con inebilizumab ha portato a una riduzione significativa e costante delle cellule B CD20-positive durante il trattamento di almeno 4 anni, indipendentemente dal gruppo di studio originale durante il periodo di controllo randomizzato
R. Marignier et al.	2021	Disability Outcomes in the N-MOMentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	NA	230 pazienti	28 settimane	EDSS, Rankin scale, severità dell'attacco	Dai risultati è emerso che la percentuale di pazienti che presentavano un peggioramento nell'EDSS alla fine dell'RCP risultava minore nel trattamento con inebilizumab rispetto al placebo
E.P. Flanagan et al.	2022	Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study	Post-hoc analisi	230	28 settimane	Primario: AAR Secondario: EDSS, numero di lesioni attive e numero di ricoveri	Inebilizumab ha dimostrato efficacia nel diminuire la frequenza e la velocità degli attacchi nei pazienti con un uso precedente di rituximab.
Pittock et al.	2019	Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco,	143 pazienti	52	Primario: Tempo alla prima ricaduta	Eculizumab è stato associato a un rischio inferiore di ricaduta rispetto al placebo tra i pazienti con NMOSD positivo per AQP4-

			controllato e time-to-event			Secondario: ARR, EDSS, Rankin scale, Indice di Ambulazione Hauser	IgG, senza differenze significative sulla progressione della disabilità
Yamamura et al.	2019	Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	Studio di fase 3, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con assegnazione parallela	83 pazienti	24	Primario: ricaduta Secondario: EDSS, AE, SAE, dolore e fatica, Rankin scale, Zarit burden interview	Satralizumab con un effetto maggiore rispetto al placebo sull'endpoint primario del tasso di ricaduta, ma non vi è stata differenza significativa tra i gruppi di studio per gli endpoint secondari del dolore e della fatica.
Traboulsee et al.	2020	Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial	Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco placebo controllato di fase 3, seguito da un periodo di estensione in open-label	168 pazienti	78	Primario: Tempo alla prima ricaduta Secondari: dolore e fatica, percentuale di pazienti privi di ricadute, ARR, Rankin scale, Zarit burden	Le analisi di sottogruppo hanno mostrato una riduzione significativa delle ricadute nei pazienti con AQP4-IgG sieropositivi trattati con satralizumab, ma non nei pazienti con AQP4-IgG sieronegativi.
Cree et al.	2019	Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial	Studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, placebo controllato di fase 2/3, con un periodo di estensione open-label	230 pazienti	28	Primario: Tempo alla prima ricaduta Secondario: EDSS, acuità visiva, lesioni attive all'MRI, numero di ospedalizzazioni	Inebilizumab ha soddisfatto positivamente l'endpoint primario, con un significativo aumento all'insorgenza dell'attacco. Inoltre, dallo studio è emerso che inebilizumab, rispetto al placebo, riduceva i rischi di attacchi, disabilità, attività delle lesioni MRI e ospedalizzazioni correlate alla malattia.



Costi e valutazione economica (ECO)

Antonini D., Fortunato A., Di Pippo S., Falasca G., Di Brino E.
Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Nell'ambito degli studi di farmacoeconomia, nel seguente capitolo si riporta uno studio italiano di Analisi di impatto sul budget (Lazzaro et al., 2023) e un'analisi di costo-efficacia presentata ad ISPOR (Pedersen et al., 2023).

Analisi di impatto sul budget

Lo scopo dell'analisi di impatto sul budget (BIA) è quello di determinare il potenziale onere per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e per l'intera società, derivante da una introduzione nella pratica clinica e un progressivo uptake nel mercato del farmaco inebilizumab.

Metodi

Model design

Al fine di valutare l'impatto economico-finanziario sul SSN, derivante da un maggior utilizzo del farmaco inebilizumab per il trattamento della NMOSD, è stata sviluppata una BIA su un orizzonte temporale pari a tre anni. La prospettiva di analisi utilizzata nel modello è la prospettiva dell'SSN.

La BIA prevede la comparazione di due scenari: lo scenario corrente (AS IS) e lo scenario *revised* (TO BE). Lo scenario "AS IS" rispecchia l'attuale pratica clinica per i pazienti affetti da NMOSD, ovvero senza l'utilizzo di inebilizumab (Tabella 9); nello scenario "TO BE" si assume un *uptake* incrementale di inebilizumab, con una conseguente proporzionale diminuzione nell'utilizzo delle alternative terapeutiche attualmente disponibili (Tabella 10).

Tabella 9 – Scenario AS IS

	2023	2024	2025
<i>Inebilizumab</i>	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Satralizumab</i>	28,32%	34,75%	40,69%
<i>Eculizumab</i>	21,22%	27,13%	29,24%
<i>Ocrelizumab</i>	3,15%	1,52%	0,29%
<i>Tocilizumab</i>	4,73%	3,05%	1,15%
<i>Terapia immunosoppressiva</i>	42,58%	33,54%	28,64%
<i>Totale</i>	100,00%	100,00%	100,00%

Tabella 10 – Scenario TO BE

	2023	2024	2025
<i>Inebilizumab</i>	4,0%	11,0%	20,0%
<i>Satralizumab</i>	27,20%	32,15%	33,10%
<i>Eculizumab</i>	19,60%	22,75%	23,5%



<i>Ocrelizumab</i>	2,80%	0,70%	0,30%
<i>Tocilizumab</i>	4,20%	2,10%	0,10%
<i>Terapia immunosoppressiva</i>	42,20%	31,30%	23,0%
Totale	100,00%	100,00%	100,00%

Popolazione

La popolazione oggetto di studio, come riportato dall'analisi sviluppata da Lazzaro et al. [58], è stata definita partendo dalla popolazione italiana adulta relativa agli anni 2023,2024,2025. Una volta ottenuti i seguenti dati, è stato successivamente applicato un tasso di prevalenza della NMOSD, sulla base dei dati del registro della regione Lombardia [21]. Similmente è stato applicato il tasso di incidenza sulla medesima popolazione. Al fine di riportare un'analisi quanto più realistica è stato applicato alla popolazione prevalente un tasso di mortalità correlato alla NMOSD e per tutte le cause. Il patient funnel, e la conseguente definizione della popolazione target finale, è mostrato nella Tabella 11.

Tabella 11 – Distribuzione popolazione target

	2023	2024	2025
<i>Popolazione italiana adulta</i>	49.796.321	49.799.234	49.810.694
<i>Totale pazienti prevalenti NMOSD</i>	1291	1293	1296
<i>Totale pazienti incidenti NMOSD</i>	94	94	93
<i>Totale NMOSD + mortalità per tutte le cause</i>	91	91	92
<i>Totale (prevalenti + incidenti) pazienti NMOSD vivi</i>	1293	1296	1297
<i>Pazienti AQP4-IgG testati</i>	1007	1009	1010
<i>Pazienti AQP4-IgG testati e positivi</i>	799	800	801
<i>Pazienti elegibili al trattamento per NMOSD AQP4-IgG +</i>	719	720	721
<i>Pazienti incidenti NMOSD non elegibili a rituximab per NMOSD AQP4-IgG +</i>	11	11	11
<i>Pazienti prevalenti NMOSD non rispondenti a rituximab per AQP4-IgG +</i>	382	383	383
<i>Totale pazienti (prevalenti + incidenti) NMOSD elegibili a Inebilizumab</i>	393	394	394

Data input

Coerentemente con la prospettiva d'analisi, ovvero la prospettiva del SSN, sono stati inclusi all'interno del modello tutti gli input direttamente attribuibili all'utilizzo della tecnologia oggetto di indagine. Più nel dettaglio, al fine di stimare l'impatto dell'implementazione della tecnologia nel SSN, sono state inserite nell'analisi i valori relativi alla posologia necessaria dei diversi trattamenti utilizzati nell'attuale pratica clinica per il trattamento della NMOSD, nonché il numero di somministrazioni annuali degli stessi. Per inebilizumab, satralizumab ed eculizumab, la posologia annuale e il numero di somministrazioni sono stati ottenuti dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [40, 71-72]. Gli stessi parametri sono stati ricavati dalla letteratura per ocrelizumab, tocilizumab e immunosoppressanti (micofenolato mofetile e azatioprina) o dalla lista di trasparenza dell'AIFA (Prednisone) [44, 59-61] (Tabella 12). Le modalità di somministrazione sono molteplici e



specifiche per i diversi trattamenti. Nel dettaglio, la somministrazione per satralizumab avviene per via sottocutanea; per la terapia immunosoppressiva la somministrazione avviene per via orale. Per i restanti trattamenti la somministrazione avviene per via infusione.

Relativamente al *follow-up*, è stata ipotizzata una visita specialistica iniziale e un *follow-up* annuale per tutti i farmaci somministrati per via sottocutanea; al contrario si è supposto che i pazienti sottoposti a terapia per infusione fossero valutati solo al momento della somministrazione del farmaco. Il tasso annuale di attacchi specifico del farmaco è stato ottenuto da studi clinici randomizzati per inebilizumab, satralizumab, eculizumab e gli immunosoppressanti [35, 55, 62-63]. Inoltre, l'indice di attacchi stimato per tocilizumab è stato conservativo, poiché l'unico studio disponibile su questo farmaco è stato condotto su pazienti con NMOSD ad alta attività, il cui tasso di attacchi era di 0,4 invece di 0,157. La probabilità di eventi avversi correlati al farmaco NMOSD con livello ≥ 3 [55] è stata fornita dalla letteratura [35, 49, 64-65] (Tabella 13). Sia il tasso di attacchi che la probabilità di esperire un dato evento avverso correlato al farmaco NMOSD sono rimasti costanti durante l'arco temporale di 3 anni coperto dal modello (Tabella 14). Non sono stati considerati i costi delle risorse sanitarie relativi alla diagnosi di NMOSD e alle visite al Pronto Soccorso, poiché non si è supposto che differissero tra i farmaci inclusi nella BIA.

Tabella 12 – Posologia e numero di somministrazioni per ciascuna alternativa terapeutica per il trattamento della NMOSD

Farmaco	Induzione	Mantenimento	Somministrazioni annuali	Singola dose (mg)	N. unità totali
Inebilizumab	300 mg gg 1-15	300 mg ogni 6 mesi	3	300	9 anno 1 e 6 anni successivi
Satralizumab	120 mg gg 1-15-28	120 mg ogni 28 gg	15	120	15 anno 1 e 13 anni successivi
Eculizumab	900 mg gg 1-8-15-22	1200 mg gg 29 e ogni 14 gg	28	300	108 anno 1 e 104 anni successivi
Ocrelizumab	300 mg gg 1-15	300 mg ogni 6 mesi	3	300	3 anno 1 e 2 anni successivi
Tocilizumab	8mg/kg ogni 28 gg	8mg/kg ogni 28 gg	13	200	39
Terapia immunosoppressiva					
Micofenolato mofetile	2000 mg gg	2000 mg gg	365	500	1460
Azatioprina	2mg/kg/gg (70kg)	2mg/kg/gg (70kg)	365	50	1095
Prednisone	20 mg gg	20 mg gg	365	20	365

Tabella 13 – Eventi avversi

Evento avverso	Frequenza annua/farmaco					
	Inebilizumab	Satralizumab	Eculizumab	Ocrelizumab	Tocilizumab	Terapia immunosoppressiva
Anafilassi				0,005	0,005	
Artralgia	0,011					
Ascesso renale			0,003			
Batteriemia				0,002	0,002	



<i>Bronchite</i>			0,003			
<i>Cellulite</i>			0,003			
<i>Colangite acuta</i>	0,011					
<i>Colecisti acuta</i>	0,011		0,003			
<i>Diarrea</i>	0,011					
<i>Dispnea</i>						0,035
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>		0,005				
<i>Alterazioni del sistema cellulare emolinfopoietico</i>		0,005				
<i>Dolore all'addome superiore</i>			0,003			
<i>Emicrania</i>						0,035
<i>Enfisema della cistifellea</i>			0,003			
<i>Piressia</i>			0,003			
<i>Fibrillazione atriale</i>			0,003			
<i>Insufficienza epatica</i>	0,011					
<i>Infezione</i>		0,042		0,005	0,005	
<i>Ipoglicemia</i>						0,035
<i>Lesioni, avvelenamento da farmaci o complicazioni legate alla procedura</i>		0,021				
<i>Meningite virale</i>						0,035
<i>Mielite</i>	0,011					
<i>Neutropenia</i>				0,036	0,036	
<i>Tromboembolia venosa profonda</i>			0,010			
<i>Polmonite</i>	0,011		0,005			0,035
<i>Reazione allergica</i>				0,010	0,010	
<i>Sepsi</i>			0,003	0,002	0,002	
<i>Shock settico</i>						0,035
<i>Ustioni di terzo grado</i>	0,011					
<i>Pleurite</i>			0,003			
<i>Dolore toracico</i>						0,035
<i>Disabilità visiva</i>						0,035

Tabella 14 – Tasso di attacchi annuali

<i>Farmaco</i>	<i>Tasso di attacco annuale</i>
<i>Inebilizumab</i>	0,052
<i>Satralizumab</i>	0,080



<i>Eculizumab</i>	0,020
<i>Ocrelizumab</i>	0,157
<i>Tocilizumab</i>	0,157
<i>Terapia immunosoppressiva</i>	0,404

Input di costo

In linea con la prospettiva del BIM, sono stati presi in considerazione solamente i costi diretti sanitari, ovvero quelli direttamente imputabili all'SSN. I farmaci sono stati valutati al loro prezzo netto. Le somministrazioni di farmaci per infusione, così come le visite specialistiche, sono stati valutati secondo il tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali per le procedure ambulatoriali attualmente in vigore. Le vie di somministrazione orale e sottocutanea non sono state valutate dal punto di vista economico, assumendo che la somministrazione fosse effettuata dal paziente stesso. Poiché i pazienti con NMOSD spesso sono gravemente malati, si è ipotizzato che gli attacchi di NMOSD e gli eventi avversi correlati ai farmaci NMOSD fossero gestiti in ospedale e valutati attraverso le tariffe DRG aggiornate adottate dal SSN [66].

Poiché le tariffe DRG italiane per i ricoveri ospedalieri e per il *day hospital* differiscono, è stata calcolata una tariffa DRG ponderata per il tasso annuale di attacchi e per ciascun evento avverso correlato ai farmaci NMOSD. Infine, nessun tasso di sconto è stato applicato ai costi utilizzati nella presente analisi.

Di seguito si riportano nel dettaglio i costi unitari relativi all'acquisizione, alla somministrazione, alla gestione degli eventi avversi e degli attacchi, relativi a ciascun trattamento indagato nell'analisi (Tabella 15 e 16).

Tabella 15 – Costi unitari, di ciascun trattamento, relativi all'acquisizione ed alla somministrazione

Farmaco	Costo unitario	Costo unitario somministrazione
Inebilizumab	15.838,88 €	11,62 €
Satralizumab	7.310,25 €	0,00 €
Eculizumab	4.142,75 €	11,62 €
Ocrelizumab	5.640,63 €	11,62 €
Tocilizumab	320,79 €	11,62 €
Terapia immunosoppressiva		
- Micofenolato mofetile	0,80 €	0,00 €
- Azatioprina	0,80 €	0,00 €
- Prednisone	0,80 €	0,00 €

Tabella 16 – Costo relativo alla gestione degli eventi avversi

Evento avverso	Costo evento avverso	Fonte
<i>Anafilassi</i>	€ 898,88	DRG 447
<i>Artralgia</i>	€ 1.748,28	DRG 246
<i>Ascesso renale</i>	€ 4.516,45	DRG media tra 304 – 305 – 320 - 321
<i>Batteriemia</i>	€ 5.781,92	DRG 575 - 576
<i>Bronchite</i>	€ 2.021,56	DRG 96 - 97
<i>Cellulite</i>	€ 2.456,23	DRG 277 – 278



<i>Colangite acuta</i>	€ 2.370,05	DRG 207 – 208
<i>Colecisti acuta</i>	€ 2.370,05	DRG 207 – 208
<i>Diarrea</i>	€ 765,98	DRG 183 – 184
<i>Dispnea</i>	€ 2.101,24	DRG 99 – 100
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	€ 1.587,81	DRG 34 – 35
<i>Alterazioni del sistema cellulare emo-linfopoietico</i>	€ 2.609,02	DRG 574
<i>Dolore all'addome superiore</i>	€ 1.315,38	DRG 188 – 189
<i>Emicrania</i>	€ 1.310,77	DRG 564
<i>Enfisema della cistifellea</i>	€ 2.370,05	DRG 207 - 208
<i>Piressia</i>	€ 2.279,91	DRG 419 – 420
<i>Fibrillazione atriale</i>	€ 1.187,65	DRG 138 – 139
<i>Insufficienza epatica</i>	€ 2.170,65	DRG 205 – 206
<i>Infezione</i>	€ 5.781,92	DRG 575 – 576
<i>Ipoglicemia</i>	€ 2.153,84	DRG 296 – 297
<i>Lesioni, avvelenamento da farmaci o complicazioni legate alla procedura</i>	€ 1.411,73	DRG 449 – 450
<i>Meningite virale</i>	€ 2.629,00	DRG 21
<i>Mielite</i>	€ 1.922,70	DRG 9
<i>Neutropenia</i>	€ 2.609,02	DRG 574
<i>Tromboembolia venosa profonda</i>	€ 2.265,22	DRG 128
<i>Polmonite</i>	€ 3.164,75	DRG 89 – 90
<i>Reazione allergica</i>	€ 898,88	DRG 447
<i>Sepsi</i>	€ 5.781,92	DRG 575 – 576
<i>Shock settico</i>	€ 5.781,92	DRG 575 – 576
<i>Ustioni di terzo grado</i>	€ 3.547,15	DRG 508 – 509
<i>Pleurite</i>	€ 3.854,34	DRG 85 – 86
<i>Dolore toracico</i>	€ 1.326,18	DRG 143
<i>Disabilità visiva</i>	€ 1.966,54	DRG 45

Poiché le tariffe DRG italiane per il ricovero ospedaliero e per il day hospital differiscono, è stata calcolata una tariffa DRG ponderata per il tasso annuale di attacchi e per ciascun evento avverso correlato ai farmaci NMOSD. La stima è stata calcolata in base alle dimissioni specifiche per DRG mediche e chirurgiche dai reparti di degenza ordinaria e di day hospital con e senza complicazioni o comorbidità per pazienti di età ≥ 18 anni [67]. Il costo sostenuto per la gestione del singolo attacco è stato calcolato pari a 2.126,97 €, con riferimento al DRG 12 [66].

Analisi di sensibilità

Al fine di verificare la robustezza dei risultati ottenuti dalla BIA è stata sviluppata un'analisi di sensibilità deterministica a una via. Nella presente analisi i limiti dell'intervallo o dell'IC al 95% hanno sostituito la stima campionaria di ciascun parametro alla volta, mantenendo invariati gli altri.



Risultati

Nella Tabella S1, definita nella sezione 'Appendice' si riporta nel dettaglio, coerentemente con l'analisi condotta da Lazzaro et al. [58], i costi totali per paziente relativi a ciascuna categoria di costo inclusa nell'analisi, specifica per i diversi trattamenti considerati, nell'orizzonte temporale considerato. La combinazione del costo totale annuale per paziente con la diversa distribuzione dei pazienti nei due scenari ad oggetto ha comportato una diversa spesa per il trattamento della NMOSD.

I risultati aggregati di ciascun trattamento incluso nell'analisi sono riportati nelle Tabelle 17 e 18, stratificati per categoria di costo. Nello specifico la Tabella 17 fa riferimento allo scenario AS IS, ovvero senza inebilizumab, mentre la Tabella 18 fa riferimento allo scenario TO BE, ovvero lo scenario caratterizzato dall'implementazione nel mercato di inebilizumab.

Tabella 17 – Risultati scenario AS IS

SCENARIO AS IS	2023	2024	2025	Totale
Costo totale farmaco	€ 50.131.892,75	€ 60.114.815,76	€ 65.555.987,99	€ 175.802.696,50
Costo totale somministrazione	€ 30.401,59	€ 34.795,67	€ 35.750,51	€ 100.947,77
Costo totale visite specialistiche	€ 11.523,71	€ 11.119,68	€ 11.300,43	€ 33.943,82
Costo totale eventi avversi	€ 134.013,40	€ 123.754,46	€ 119.637,91	€ 377.405,77
Costo totale attacchi	€ 176.634,56	€ 147.320,40	€ 131.079,82	€ 455.034,77
Totale	€ 50.484.466,01	€ 60.431.805,96	€ 65.853.756,66	€ 176.770.028,63

Tabella 18 – Risultati scenario TO BE

SCENARIO TO BE	2023	2024	2025	Totale
Costo totale farmaco	€ 48.994.057,39	€ 56.782.130,05	€ 61.704.681,99	€ 167.480.869,43
Costo totale somministrazione	€ 28.514,22	€ 30.016,52	€ 30.411,47	€ 88.942,21
Costo totale visite specialistiche	€ 11.280,54	€ 10.330,61	€ 9.144,04	€ 30.755,18
Costo totale eventi avversi	€ 133.915,19	€ 122.032,07	€ 112.457,53	€ 368.404,79
Costo totale attacchi	€ 174.912,11	€ 139.717,87	€ 113.301,91	€ 427.931,89
Totale	€ 49.342.679,44	€ 57.084.227,12	€ 61.969.996,94	€ 168.396.903,50

Dai risultati dei due scenari, è emerso come l'incrementale introduzione del farmaco inebilizumab tra le alternative terapeutiche per il trattamento della NMOSD, comporterebbe una progressiva riduzione dei costi relativi all'acquisto dei farmaci, alla somministrazione, alla gestione degli eventi avversi e di conseguenza al numero di visite di follow up (Figura 9).

I risultati finali della BIA sono riportati in Tabella 19.



Tabella 19 – Risultati analisi di Budget Impact

	2023	2024	2025	Totale
Totale scenario AS IS	€ 50.484.466,01	€ 60.431.805,96	€ 65.853.756,66	€ 176.770.028,63
Totale scenario TO BE	€ 49.342.679,44	€ 57.084.227,12	€ 61.969.996,94	€ 168.396.903,50
Differenziale (Δ)	-€1.141.786,57	-€3.347.578,84	-€3.883.759,72	-€8.373.125,13

Dall'analisi dei risultati è emerso come l'introduzione nel mercato di inebilizumab comporti un risparmio incrementale per il SSN nell'orizzonte temporale oggetto di analisi. Nel primo anno di analisi si è evidenziato un *saving* complessivo di 1.141.786,57 €, il quale raggiunge il suo apice nel terzo anno di analisi, riportando un risparmio pari a 3.883.759,72 €. Complessivamente l'utilizzo di inebilizumab, nei tre anni di analisi, potrebbe comportare uno sgravio economico pari a 8.373.125,13 € (Figura 10).

Figura 9 – Confronto scenario AS IS e TO BE

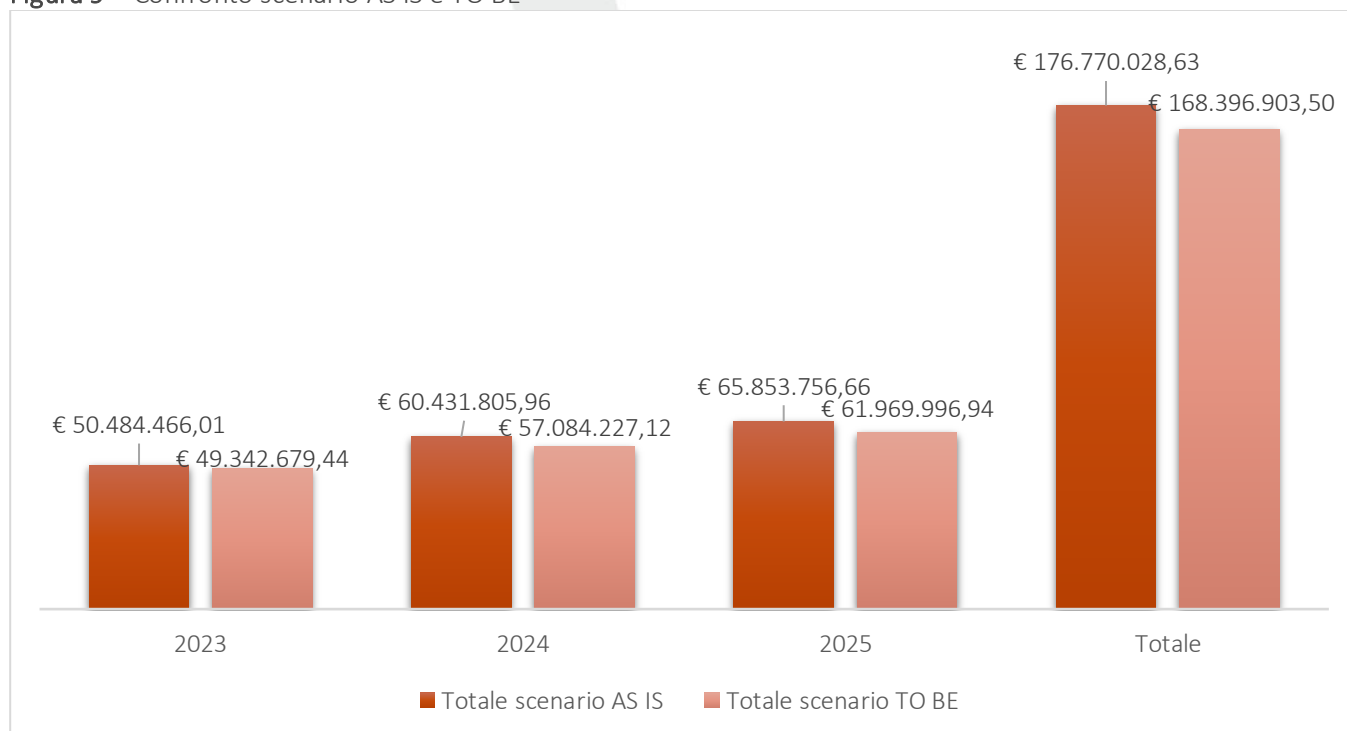
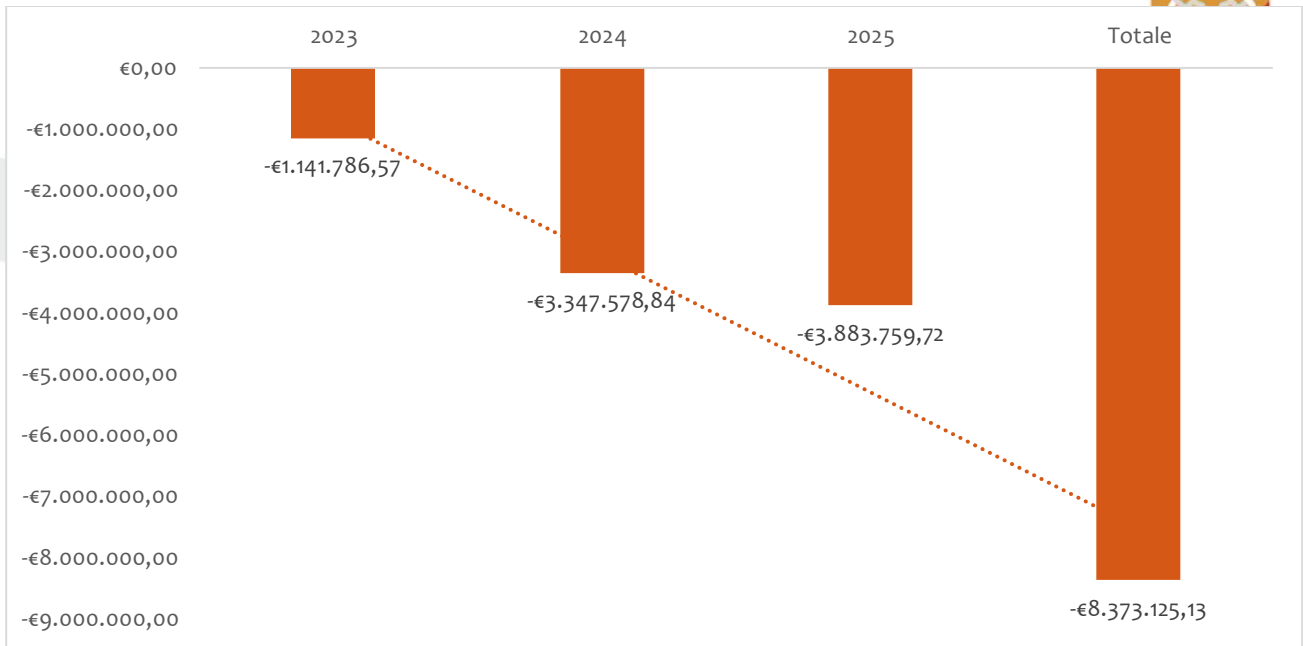


Figura 10 – Risultati BIA



L'analisi di sensibilità condotta da Lazzaro et al. [58] ha mostrato come i parametri che hanno mostrato più incertezza rispetto al caso base, evidenziando uno scostamento maggiore, risultano essere le 'market share', ovvero la distribuzione dei pazienti tra le diverse alternative farmacologiche per il trattamento della NMOSD (Figura 11).

Figura 11 – Risultati analisi di sensibilità





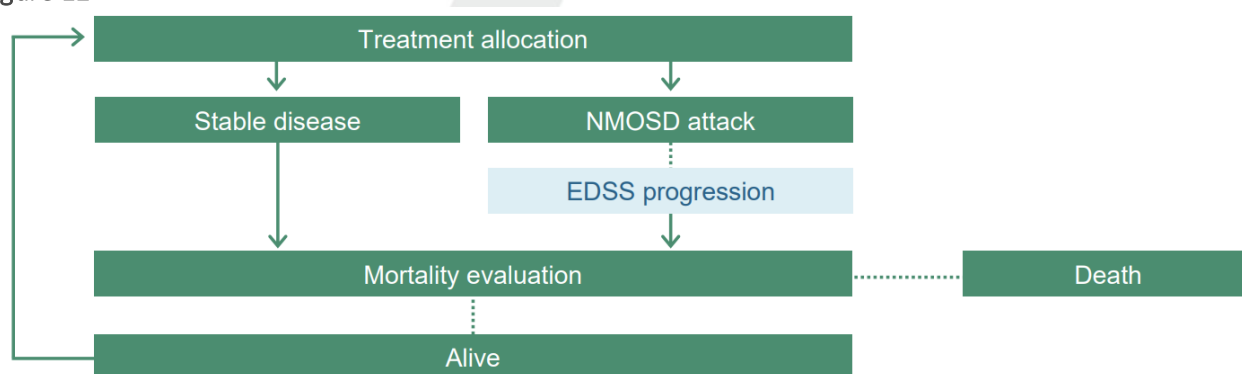
Analisi di costo-efficacia

Lo scopo dell'analisi di costo-efficacia (CEA) è quello di valutare l'efficacia di inebilizumab rispetto al suo costo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e per l'intera società. Lo scopo del decisore quando valuta un nuovo intervento è massimizzare i risultati (cioè i QALY) e minimizzare i costi opportunità. L'analisi costo-efficacia è il metodo utilizzato per misurare questi risultati.

Metodi

È stato sviluppato un modello di Markov (vedi figura 12) con cicli di un mese. In ogni ciclo, i pazienti hanno a rischio specifico del trattamento di subire un attacco NMOSD. Un attacco può portare a una progressione permanente nel Punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale), un metodo per quantificare il peggioramento della disabilità in NMOSD. La scala va da 0 a 10, dove 0 indica la piena funzionalità e 10 la morte. I dati sul tempo al primo attacco giudicato dal comitato (CAA) dal periodo in aperto (OLP) dello studio NMOmentum (1,2) con inebilizumab sono stati utilizzati per estrapolare il rischio di un attacco e simulare il tasso annualizzato di recidiva oltre il periodo di studio (caso base). Un'analisi di sensibilità utilizzando un MAIC basato sul tempo al primo attacco giudicato dallo sperimentatore (IAA) da studi pertinenti è stato incluso. Sono stati applicati confronti indiretti aggiustati con corrispondenza ancorata (MAIC) per stimare gli effetti relativi di inebilizumab rispetto ai comparatori sulla base dei dati del periodo randomizzato per inebilizumab e dei relativi studi clinici per eculizumab (3) e satralizumab (4). Poiché nessuno studio randomizzato e controllato è adatto alla conduzione al momento dell'analisi esisteva un MAIC ancorato di inebilizumab e rituximab, abbiamo stimato il relativo efficacia dei due confrontando i dati a livello di paziente individuale (IPD) per i pazienti trattati con inebilizumab dallo studio N-MOmentum con dati IPD pubblicati provenienti da quattro studi su rituximab che utilizzano un MAIC non ancorato (5,6,7,8). L'interruzione del trattamento è stata basata sui tassi di interruzione dello studio convertiti in tassi annuali (5,3%, 9,6%, 5,3% e 10,5% rispettivamente per inebilizumab, eculizumab, satralizumab e rituximab). In seguito alla sospensione, i pazienti rimangono fuori dal trattamento per catturare l'effetto del solo trattamento di prima linea. Pazienti che hanno interrotto si presumeva che il trattamento ricevesse placebo per il restante orizzonte temporale del modello. Il modello simulato Mortalità correlata a NMOSD in base alla progressione della malattia. Le misurazioni di SF-36v2 dello studio N-MOmentum sono state mappate sui valori di utilità sanitaria utilizzando Rowen algoritmo (9). A ciascuna categoria EDSS è stato attribuito un valore di utilità (EDSS 0-1 = 0,8418 e EDSS 8-9 = 0,3926). Se i pazienti hanno subito un attacco NMOSD, è stato applicato un decremento di utilità di -0,199 (per un ciclo del modello).

Figure 12 – Struttura del modello di Markov



Risultati

Il rischio relativo di attacchi NMOSD di inebilizumab vs eculizumab, satralizumab e rituximab è stato stimato rispettivamente in 3,947, 0,666 e 0,741.

Su un orizzonte temporale permanente (75 anni), il trattamento con inebilizumab ha prodotto un'aspettativa di vita di 22,09 anni di vita rispetto a 16,67 con eculizumab, 21,44 con satralizumab e 15,63 con rituximab,



corrispondenti a 12,57, 8,69, 11,86 e 7,87 anni di vita aggiustati per la qualità. (QALY) rispettivamente per inebilizumab, eculizumab, satralizumab e rituximab. I risultati del caso base (CAA) sono presentati nella tabella 1.

Figure 13 – EDSS medio dopo l’inizio del trattamento

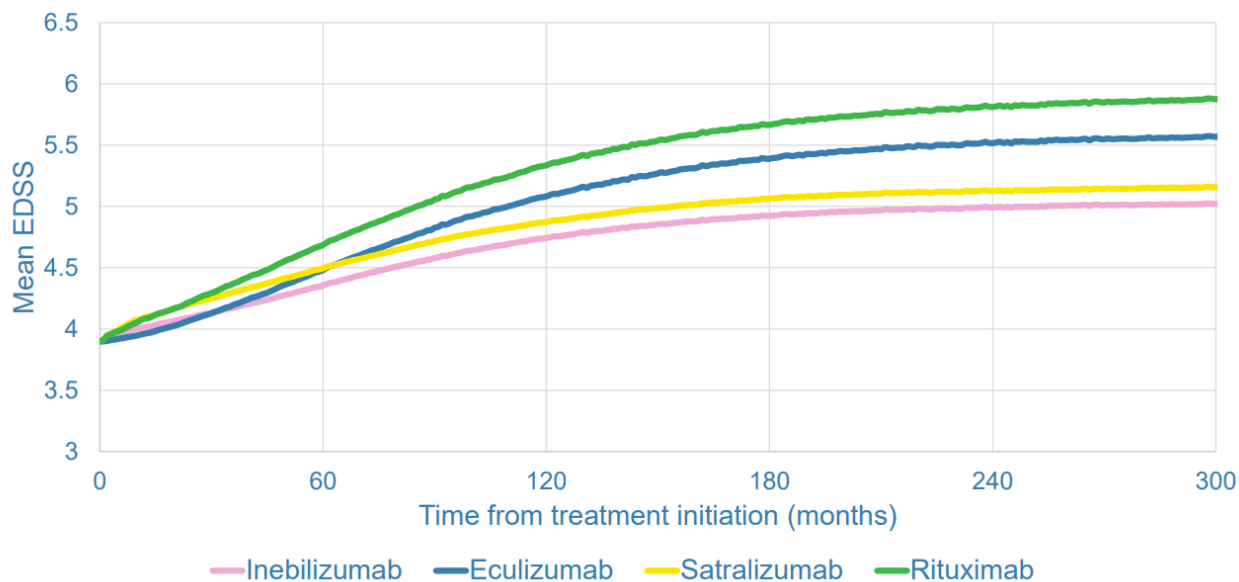


Tabella 20 - Risultati dell'analisi del caso base CAA e dell'analisi di sensibilità IAA

Analysis		Relative risk	95% confidence intervals	Life years	Δ vs inebilizumab	QALYs	Δ vs inebilizumab
Inebilizumab	CAA	-	-	22.09	-	12.57	-
Eculizumab	CAA	3.947	0.972, 14.706	16.67	-5.42	8.69	-3.88
Satralizumab	CAA	0.666	0.284, 1.563	21.44	-0.65	11.86	-0.71
Rituximab	CAA	0.741	0.585, 0.937	15.63	-6.46	7.87	-4.70
IAA Sensitivity Analysis							
Inebilizumab	IAA	-	-	21.90	-	12.55	-
Eculizumab	IAA	1.507	0.700, 3.245	16.02	-5.88	8.23	-4.32
Satralizumab	IAA	0.489	0.188, 1.277	20.79	-1.11	11.34	-1.21
Rituximab	IAA	0.839	0.655, 1.076	15.26	-6.64	7.69	-4.86



Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità utilizzando un MAIC basato sul tempo al primo IAA derivante da studi rilevanti ha ampiamente confermato i risultati iniziali poiché il rischio relativo di inebilizumab vs eculizumab, satralizumab e rituximab era rispettivamente di 1,507, 0,489 e 0,839. I risultati dell'analisi di sensibilità dell'IAA sono presentati nella tabella 20.

Conclusioni

I risultati suggeriscono che il trattamento con inebilizumab è associato ad un aumento dell'aspettativa di vita e dei QALY rispetto a eculizumab, satralizumab e rituximab. L'efficacia relativa e l'interruzione sono stati i fattori chiave dei risultati. L'analisi di sensibilità dell'IAA utilizzando un MAIC basato sul tempo trascorso al primo attacco giudicato dallo sperimentatore da studi pertinenti ha ampiamente confermato l'effetto benefico di inebilizumab dimostrato nel caso base.



Aspetti organizzativi (ORG)

Antonini D., Fortunato A., Basile M., Rumi F., Di Brino E
Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

La NMOSD è una rara malattia neuroinfiammatoria autoimmune che coinvolge il SNC [1]. Dal 1984, anno in cui Devic identificò per la prima volta la NM, la comprensione di questa malattia è notevolmente migliorata, soprattutto dopo il 2004, anno in cui venne identificata la proteina AQP4 [2]. Questa, infatti, ha permesso di approfondire gli aspetti diagnostici, prognostici e terapeutici legati a questa condizione.

Attualmente le linee guida diagnostiche e terapeutiche

Prima dell'approvazione di terapie basate su anticorpi monoclonali, non vi erano trattamenti preventivi approvati per gli attacchi di NMOSD. Di conseguenza, farmaci come rituximab, azatropina, micofenolato mofetile e tocilizumab erano comunemente utilizzati, nella fase di mantenimento, come trattamenti di prima linea per la NMOSD, sebbene *off-label* [39, 68-70].

A partire dal 2019, sono state approvate a livello internazionale e nazionale tre nuove terapie con anticorpi monoclonali per il trattamento della NMOSD, ovvero: inebilizumab (mirato contro CD19), eculizumab (mirato contro la proteina complementare C5) e satralizumab (mirato contro il recettore IL-6) [39, 70]. Queste tre nuove terapie hanno dimostrato di essere efficaci nel prevenire le ricadute di NMOSD, rappresentando innovative opzioni per il trattamento di prima linea, o successiva, nei pazienti affetti da NMOSD sieropositivi per l'anticorpo AQP4 [7]. Conseguentemente, la scelta della terapia può essere influenzata da altri fattori, in aggiunta all'efficacia e alla sicurezza del farmaco sulla base delle caratteristiche specifiche del paziente, come il costo, la modalità di somministrazione, e l'accessibilità.

La prima terapia con anticorpi monoclonali ad essere autorizzata dalla FDA nel 2019 è stata eculizumab. Sebbene l'efficacia dell'eculizumab sia stata elevata nello studio di fase 3, il costo del farmaco, della somministrazione e della gestione degli eventi avversi sono aspetti di particolare rilevanza nell'attuale pratica clinica. Innanzitutto, eculizumab, prima della somministrazione, richiede necessariamente che il paziente effettui il vaccino per il meningococco [30]. Successivamente, le infusioni del trattamento sono necessariamente effettuate ogni 2 settimane, in quanto la mancanza di una singola dose potrebbe comportare il ripristino dell'attività del complemento C5, aumentando così il rischio di una ricaduta [30, 71]. Generalmente, durante la fase di induzione e di mantenimento, si rende necessario somministrare annualmente in media 106 dosi di eculizumab. In aggiunta, la somministrazione per via infusiva richiesta da eculizumab rende necessario l'impiego di attrezzature e personale medico specializzato. Per tale ragione, le infusioni sono solitamente effettuate in strutture ospedaliere, cliniche o centri di trattamento specializzati. Inoltre, durante il processo di infusione, il paziente è attentamente monitorato per rilevare eventuali reazioni avverse o effetti collaterali [39]. Risulta dunque evidente come, nonostante l'efficacia clinica di eculizumab sia elevata, la somministrazione del farmaco comporti l'impiego di ingenti risorse sanitarie, sia in termini di personale coinvolto che dal punto di vista finanziario. La successiva terapia con anticorpi monoclonali, approvata nel 2020, è inebilizumab, il quale richiede la somministrazione di due infusioni iniziali del farmaco a distanza di due settimane, seguite da due infusioni all'anno (ogni sei mesi) [39-40]. Di conseguenza, la somministrazione di inebilizumab avviene ad intervalli stabiliti a lungo termine, permettendo un'efficiente, più accessibile e flessibile programmazione, organizzazione e gestione delle procedure di somministrazione. Ciò permette di tenere in considerazione anche le necessità della struttura ospedaliera e del paziente. Nonostante sia eculizumab che inebilizumab richiedono la somministrazione per via infusione, occorre sottolineare come il maggior utilizzo del farmaco inebilizumab, date le sue caratteristiche specifiche relative alla somministrazione permetterebbe una più sostenibile programmazione dell'attività di somministrazione della terapia. Di fatto, una cadenza di somministrazione semestrale del farmaco [40], rispetto ad una cadenza bi-settimanale [71], permetterebbe di garantire un maggior accesso alla terapia ai pazienti, assicurando allo stesso tempo una maggiore sostenibilità dell'utilizzo risorse finanziarie e fisiche delle strutture sanitarie coinvolte. Dunque, tali aspetti potrebbero permettere l'ottimizzazione della pianificazione e della programmazione delle risorse sanitarie, riducendo i costi e semplificando la gestione del paziente. Ciò potrebbe comportare un conseguente



efficientamento nell'utilizzo delle risorse sanitarie, sia in termini di personale sanitario coinvolto che in termini di risorse finanziarie utilizzate.

Infine, l'ultima terapia con anticorpi monoclonali approvata è satralizumab, la quale date le sue specifiche caratteristiche di somministrazione, offre potenziali vantaggi organizzativi per gli operatori sanitari, e dunque per il SSN. Di fatto, satralizumab è un trattamento per la NMOSD effettuabile autonomamente dal paziente a domicilio, in quanto è somministrato per via sottocutanea, mediante l'utilizzo di siringhe preriempite [70, 72]. Di conseguenza, tale modalità di somministrazione consente all'individuo di effettuare autonomamente il trattamento presso il proprio domicilio. Tuttavia, se in un primo momento questo approccio domiciliare può comportare un ridotto utilizzo di risorse sanitarie relative alla somministrazione, successivamente il suo utilizzo può determinare un più alto livello di costi per la gestione degli eventi avversi, i quali non verrebbero compensati da un ridotto costo di somministrazione.

In conclusione, è essenziale innanzitutto definire delle linee guida internazionali e nazionali aggiornate, che tengano in considerazione le nuove terapie disponibili per il trattamento della NMOSD. Di fatto, ciò risulterebbe essere il punto di partenza per una più adeguata, nonché equa, gestione dei pazienti affetti da tale rara patologia [73]. In aggiunta, la definizione delle linee guida permetterebbe di valutare attentamente tutti gli aspetti legati alla somministrazione delle diverse terapie, sia dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, sia dal punto di vista organizzativo che di aderenza del paziente alla terapia. Tutti questi aspetti sono da tenere in considerazione durante la fase di pianificazione e di implementazione del trattamento, in quanto, se in un primo momento la possibilità di effettuare infusioni a domicilio, anziché nei centri di infusione o negli ospedali, potrebbe rappresentare una soluzione più vantaggiosa sia per il SSN che per il paziente [39], successivamente, il mancato monitoraggio potrebbe comportare l'insorgenza di ricadute ed eventi avversi, con un conseguente ricorso al SSN in fase acuta, il quale richiederebbe un maggior utilizzo di risorse sanitarie.

Analisi di scenario

È stata eseguita un'analisi di scenario che tenga in considerazione il ricorso al trattamento in setting ospedaliero per rituximab, eculizumab e inebilizumab.

Analizzando le tempistiche degli operatori sanitari, dei pazienti e dei caregiver (ove indicati) quasi la metà del tempo (41%) verrebbe risparmiato per la somministrazione del trattamento dei pazienti con terapie endovenose. Ipotizzando attraverso un modello economico uno scenario in cui tutti i pazienti affetti da NMOSD in Italia (circa 1.300) fossero trattati tutti con inebilizumab, il risparmio medio del tempo di somministrazione è stato quantificato in termini di personale sanitario ospedaliero (pari a circa 900.000 EURO) e in termini di costi sociali (perdite di produttività evitate dal paziente o dal caregiver) pari a una media di 600.000 EURO.



Bibliografia

1. Wingerchuk D. M., Zhang I., Kielhorn, A., et al. (2022). Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology and therapy*, 11(1), 123–135. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00295-8>
2. Papp V., Magyar M., Aktas O., et al. (2021). Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*, 96(2), 59–77. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011153>
3. Jarius S., Wildemann B. (2013). The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation*, 10, 8. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-8>
4. Carnero Contentti E., Correale J. (2021). Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02249-1>
5. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J., et al. (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 364(9451), 2106–2112. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)
6. Mealy M. A., Wingerchuk D.M., Greenberg B. M., et al. (2012). Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Archives of neurology*, 69(9), 1176–1180. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.314>
7. Valencia-Sanchez C., Wingerchuk D.M. (2021). Emerging Targeted Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 35(1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00460-9>
8. Held F., Klein A. K., Berthele A. (2021). Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New?. *ImmunoTargets and therapy*, 10, 87–101. <https://doi.org/10.2147/ITT.S287652>
9. Mora Cuervo D. L., Hansel G., Sato D. K. (2022). Immunobiology of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Current opinion in neurobiology*, 76, 102618. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102618>
10. Tugizova M., Vlahovic L., Tomczak A., et al. (2021). New Therapeutic Landscape in Neuromyelitis Optica. *Current treatment options in neurology*, 23(4), 13. <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00667-3>
11. Huda S., Whittam D., Bhojak M., et al. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical medicine (London, England)*, 19(2), 169–176. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
12. Neuromielite ottica (NMO), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Disponibile presso: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/n/neuromielite-ottica-nmo>. Ultima visione 2 Agosto 2023
13. Usmani N., Bedi G., Lam B. L., et al. (2012). Association between paroxysmal tonic spasms and neuromyelitis optica. *Archives of neurology*, 69(1), 121–124. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.832>
14. Duvernoy H. M., Risold, P. Y. (2007). The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain research reviews*, 56(1), 119–147. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.002>
15. Pittock S. J., Lucchinetti C. F. (2016). Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1366(1), 20–39. <https://doi.org/10.1111/nyas.12794>
16. Kremer L., Mealy M., Jacob A., et al. (2014). Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(7), 843–847. <https://doi.org/10.1177/1352458513507822>
17. Kim H. J., Paul F., Lana-Peixoto M. A., Tenenbaum S., et al. (2015). MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 84(11), 1165–1173. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001367>



18. Giglhuber K., Berthele A. (2022). Adverse Events in NMOSD Therapy. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4154. <https://doi.org/10.3390/ijms23084154>
19. Chu Y. C., Huang, T. L. (2022). What's new in neuromyelitis optica spectrum disorder treatment? *Taiwan journal of ophthalmology*, 12(3), 249–263. <https://doi.org/10.4103/2211-5056.355617>
20. Neuromyelitis optica spectrum disorder, Orphanet – Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani. Disponibile presso: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=71211&lng=IT#:~:text=Si%20tratta%20di%20una%20malattia,sensoriali%20e%20alterazioni%20degli%20sfinteri.%5D. Ultima visione: 2 Agosto 2023
21. Neuromielite ottica, Regione Lombardia. Disponibile presso: <https://www.dati.lombardia.it/stories/s/4vth-4xkw>. Ultima visione: 2 Agosto 2023
22. Hor J. Y., Asgari N., Nakashima I., et al. (2020). Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Frontiers in neurology*, 11, 501. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00501>
23. Kong F., Wang J., Zheng H., et al. (2021). Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Frontiers in pharmacology*, 12, 652759. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652759>
24. Costello F., Burton J. M. (2022). Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. *Journal of neurology*, 269(10), 5674–5681. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11241-5>
25. Holroyd K. B., Manzano G. S., Levy M. (2020). Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Current opinion in ophthalmology*, 31(6), 462–468. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000703>
26. Quek A. M., McKeon A., Lennon V. A., et al. (2012). Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Archives of neurology*, 69(8), 1039–1043. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.249>
27. Wingerchuk D. M., Hogancamp W. F., O'Brien P. C., et al. (1999). The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 53(5), 1107–1114. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1107>
28. Prain K., Woodhall M., Vincent A., et al. (2019). AQP4 Antibody Assay Sensitivity Comparison in the Era of the 2015 Diagnostic Criteria for NMOSD. *Frontiers in neurology*, 10, 1028. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01028>
29. Wingerchuk D. M., Weinshenker B. G. (2003). Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 60(5), 848–853. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c>
30. Stathopoulos P., Dalakas M. C. (2022). The role of complement and complement therapeutics in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Expert review of clinical immunology*, 18(9), 933–945. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2105205>
31. Kleiter I., Gahlen A., Borisow N., et al. (2016). Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Annals of neurology*, 79(2), 206–216. <https://doi.org/10.1002/ana.24554>
32. Kleiter I., Gahlen A., Borisow N., et al. (2018). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 5(6), e504. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000504>
33. Siritho S., Nopsopon T., Pongpirul K. (2021). Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 268(12), 4549–4562. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10257-z>
34. Mealy M. A., Wingerchuk D. M., Palace J., et al. (2014). Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA neurology*, 71(3), 324–330. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5699>
35. Pittock S. J., Berthele A., Fujihara K., et al. (2019). Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England journal of medicine*, 381(7), 614–625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900866>
36. Frampton J. E. (2020). Inebilizumab: First Approval. *Drugs*, 80(12), 1259–1264. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01370-4>



37. Yan L., Kimko H., Wang B., et al. (2022). Population Pharmacokinetic Modeling of Inebilizumab in Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Systemic Sclerosis, or Relapsing Multiple Sclerosis. *Clinical pharmacokinetics*, 61(3), 387–400. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01071-5>
38. Yan L., Wang B., She D., et al. (2022). Pharmacodynamic modelling and exposure-response assessment of inebilizumab in subjects with neuromyelitis optica spectrum disorders. *British journal of clinical pharmacology*, 88(8), 3803–3812. <https://doi.org/10.1111/bcp.15332>
39. Nie T., Blair H. A. (2022). Inebilizumab: A Review in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *CNS drugs*, 36(10), 1133–1141. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00949-7>
40. RCP EMA inebilizumab 2023, consultabile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_it.pdf [accesso 27 luglio 2023];
41. J Tullman M., Zabeti A., Vuocolo S., et al. (2021). Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegenerative disease management*, 11(5), 341–352. <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0017>
42. RCP EMA rituximab 2023, consultabile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_it.pdf [accesso 27 luglio 2023];
43. Tahara M., Oeda T., Okada K., et al. (2020). Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 19(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30066-1)
44. RCP EMA tocilizumab 2023, consultabile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf accesso 27 luglio 2023]
45. Zhang C., Zhang M., Qiu W., et al. (2020). Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 19(5), 391–401. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30070-3)
46. Traboulsee A., Greenberg B. M., Bennett J. L. et al. (2020). Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 19(5), 402-412.
47. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Pittock, S. J., et al. (2006). Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 66(10), 1485-1489.
48. Yamamura T., Kleiter I., Fujihara K., et al. (2019). Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine*, 381(22), 2114-2124.
49. Cree B. A., Bennett J. L., Kim H. J., et al. (2019). Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*, 394(10206), 1352-1363.
50. Aungsumart S, Youngkong S, Dejthevaporn C, et al. (2023) Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Neurol.* 14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490
51. Yin Z., Qiu Y., Duan A, et al. (2023). Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. *Journal of Neurology*, 270(6), 2950-2963.
52. Bennett J. L., Aktas O., Rees W. A., et al. (2022). Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*, 86.
53. Luo J., Yu J., Sui Z., et al. (2022). Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: a modeling analysis of literature aggregate data. *International Immunopharmacology*, 110, 109004.
54. Cree B. A., Bennett J. L., Kim H. J., et al. (2021). Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(13), 2052-2061.
55. Rensel M., Zabeti A., Mealy M. A., et al. (2022). Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive



- participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(6), 925–932. <https://doi.org/10.1177/13524585211047223>
56. Marignier R., Bennett J. L., Kim H. J., et al. (2021). Disability outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(3).
 57. Flanagan E. P., Levy M., Katz E., et al. (2022). Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 57, 103352.
 58. Lazzaro C, Mazzanti NA, Rossi S, Parazzini F. Inebilizumab for neuromyelitis optica spectrum disorders in Italy: a budget impact model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023 Oct 5:1-16.
 59. RCP ocrelizumab https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf. Ultima visione: 2 Agosto 2023
 60. Kimbrough D.J., et al., Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*, 2012. 1(4): p. 180-187.
 61. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002298_042725_RCP.pdf&sys=m0b1l3
 62. Velasco M., Zarco L. A., Agudelo-Arrieta M., et al. (2021). Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Multiple sclerosis and related disorders*, 50, 102869. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102869>
 63. Kleiter I., Traboulsee A., Palace J., et al. (2022). Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 10(1), e200071. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200071>
 64. Barreras P., Vasileiou E. S., Filippatou A. G., et al. (2022). Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology*, 99(22), e2504–e2516. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000201260>
 65. CADTH referenza articolo lazzaro n. 48
 66. Referenza DRG
 67. Referenza lazzaro n.58
 68. Pittock S. J., Zekeridou A., Weinshenker B. G. (2021). Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nature reviews. Neurology*, 17(12), 759–773. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00568-8>
 69. Trebst C., Jarius S., Berthele A., et al. (2014). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of neurology*, 261(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7169-7>
 70. Levy M., Fujihara K., Palace J. (2021). New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *The Lancet. Neurology*, 20(1), 60–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30392-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30392-6)
 71. RCP eculizumab https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_it.pdf. Ultima visita: 2 Agosto 2023
 72. RCP satralizumab https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_it.pdf. Ultima visita: 2 Agosto 2023
 73. Necessità insoddisfatte ne disturb dello spettro della nuromielite ottica in Europa, European Alliance for Patient Access (EAPFA). Disponibile presso: <https://gafpa.org/wp-content/uploads/2022/02/EAPFA-NMOSD-ITA-Jan2022.pdf>. Ultima visita: 2 Agosto 2023



Appendice

Tabella S1 - Costo totale per paziente stratificato per categoria di costo e trattamento

	2023	2024	2025	Totale
Inebilizumab				
Costo totale del farmaco (per paziente)	€ 142.549,88	€ 95.033,25	€ 95.033,25	€ 332.616,38
Costo totale somministrazione (per paziente)	€ 34,86	€ 23,24	€ 23,24	€ 81,34
Costo totale follow-up (per paziente)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)	€ 207,42	€ 207,42	€ 207,42	€ 622,26
Costo totale attacchi (per paziente)	€ 110,60	€ 110,60	€ 110,60	€ 331,81
Costo totale – Inebilizumab (per paziente)	€ 142.902,76	€ 95.374,51	€ 95.374,51	€ 333.651,79
Satralizumab				
Costo totale del farmaco (per paziente)	€ 109.653,75	€ 95.033,25	€ 95.033,25	€ 299.720,25
Costo totale somministrazione (per paziente)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale follow-up (per paziente)	€ 41,32	€ 41,32	€ 41,32	€ 123,96
Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)	€ 291,67	€ 291,67	€ 291,67	€ 875,00
Costo totale attacchi (per paziente)	€ 170,16	€ 170,16	€ 170,16	€ 510,47
Costo totale - Satralizumab (per paziente)	€ 110.156,89	€ 95.536,39	€ 95.536,39	€ 301.229,68
Eculizumab				
Costo totale del farmaco (per paziente)	€ 447.416,54	€ 430.845,56	€ 430.845,56	€ 1.309.107,66
Costo totale somministrazione (per paziente)	€ 325,36	€ 302,12	€ 302,12	€ 929,60
Costo totale follow-up (per paziente)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)	€ 115,90	€ 115,90	€ 115,90	€ 347,69
Costo totale attacchi (per paziente)	€ 42,54	€ 42,54	€ 42,54	€ 127,62
Costo totale - Eculizumab (per paziente)	€ 447.900,34	€ 431.306,11	€ 431.306,11	€ 1.310.512,56
Ocrelizumab				
Costo totale del farmaco (per paziente)	€ 16.921,88	€ 11.281,25	€ 11.281,25	€ 39.484,38
Costo totale somministrazione (per paziente)	€ 34,86	€ 23,24	€ 23,24	€ 81,34
Costo totale follow-up (per paziente)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)	€ 163,23	€ 163,23	€ 163,23	€ 489,68
Costo totale attacchi (per paziente)	€ 333,04	€ 333,04	€ 333,04	€ 999,11
Costo totale - Ocrelizumab (per paziente)	€ 17.453,00	€ 11.800,75	€ 11.800,75	€ 41.054,50
Tocilizumab				
Costo totale del farmaco (per paziente)	€ 12.510,95	€ 12.510,95	€ 12.510,95	€ 37.532,85
Costo totale somministrazione (per paziente)	€ 151,06	€ 151,06	€ 151,06	€ 453,18
Costo totale follow-up (per paziente)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)	€ 163,23	€ 163,23	€ 163,23	€ 489,68
Costo totale attacchi (per paziente)	€ 333,04	€ 333,04	€ 333,04	€ 999,11
Costo totale - Tocilizumab (per paziente)	€ 13.158,27	€ 13.158,27	€ 13.158,27	€ 39.474,82



<i>Terapia immunosoppressiva</i>				
<i>Costo totale del farmaco (per paziente)</i>	€ 773,25	€ 484,38	€ 484,38	€ 1.742,01
<i>Costo totale somministrazione (per paziente)</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
<i>Costo totale follow-up (per paziente)</i>	€ 41,32	€ 41,32	€ 41,32	€ 123,96
<i>Costo totale gestione eventi avversi (per paziente)</i>	€ 518,13	€ 518,13	€ 518,13	€ 1.554,40
<i>Costo totale attacchi (per paziente)</i>	€ 858,49	€ 858,49	€ 858,49	€ 2.575,48
<i>Costo totale – Terapia immunosoppressiva (per paziente)</i>	€ 2.191,20	€ 1.902,32	€ 1.902,32	€ 5.995,85



Tabella S2 - Topic and Issues of Health problem and current use of the technology (CUR)

<i>Topic</i>	<i>Issue</i>	<i>Assessment element ID</i>
<i>Target Population</i>	What is the target population in this assessment?	A0007
<i>Target Population</i>	How many people belong to the target population?	A0023
<i>Target Condition</i>	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?	A0002
<i>Target Condition</i>	What are the known risk factors for the disease or health condition?	A0003
<i>Target Condition</i>	What is the natural course of the disease or health condition?	A0004
<i>Target Condition</i>	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?	A0005
<i>Current Management of the Condition</i>	What are the other typical or common alternatives to the current technology?	A0018
<i>Current Management of the Condition</i>	How is the disease or health condition currently diagnosed according to published guidelines and in practice?	A0024
<i>Current Management of the Condition</i>	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?	A0025
<i>Utilisation</i>	For which health conditions and populations, and for what purposes is the technology used?	A0001



Tabella S3 - Topic and Issues Description and technical characteristics of technology (TEC)

<i>Topic</i>	<i>Issue</i>	<i>Assessment element ID</i>
<i>Features of the technology</i>	What is this technology and the comparator(s)?	B0001
<i>Features of the technology</i>	What is the phase of development and implementation of the technology and the comparator(s)?	B0003
<i>Features of the technology</i>	Who administers the technology and the comparator(s) and in what context and level of care are they provided?	B0004
<i>Regulatory Status</i>	For which indications has the technology received marketing authorisation or CE marking?	A0020
<i>Other</i>	Who manufactures the technology	A0022



Tabella S4 - Topic and Issues Safety and Efficacy (SAF – EFF)

<i>Topic</i>	<i>Issue</i>	<i>Assessment element ID</i>
<i>Patient safety</i>	How safe is the technology in relation to the comparator(s)?	C0008
<i>Patient safety</i>	What are the susceptible patient groups that are more likely to be harmed through the use of the technology?	C0005
<i>Mortality</i>	What is the expected beneficial effect of the technology on mortality?	D0001
<i>Morbidity</i>	How does the technology modify the effectiveness of subsequent interventions?	D0026
<i>Morbidity</i>	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?	D0005
<i>Morbidity</i>	How does the technology modify the magnitude and frequency of morbidity?	D0032
<i>Morbidity</i>	How does the technology affect progression (or recurrence) of the disease or health condition?	D0006
<i>Function</i>	What is the effect of the technology on patients' body functions?	D0011
<i>Function</i>	How does the use of the technology affect activities of daily living?	D0016
<i>Health-related quality of life</i>	What is the effect of the technology on disease-specific quality of life?	D0013
<i>Change-in-management</i>	How does the technology modify the need for hospitalisation?	D0010



Tabella S5 - Topic and Issues Cost and economic evaluation (ECO)

<i>Topic</i>	<i>Issue</i>	<i>Assessment element ID</i>
<i>Resource utilisation</i>	What types of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use identification)?	E0001
<i>Resource utilisation</i>	What amounts of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use measurement)?	E0002
<i>Resource utilisation</i>	What were the measured and/or estimated costs of the assessed technology and its comparator(s) (resource-use valuation)?	E0009
<i>Resource utilisation</i>	What are the likely budget impacts of implementing the technologies being compared?	G0007
<i>Examination of costs and outcomes</i>	What are the estimated differences in costs and outcomes between the technology and its comparator(s)?	E0006
<i>Characterising uncertainty</i>	What are the uncertainties surrounding the costs and economic evaluation(s) of the technology and its comparator(s)?	E0010

Tabella S6 - Topic and Issues Organisational aspects (ORG)



Topic	Issue	Assessment element ID
<i>Health delivery process</i>	How does the technology affect the current work processes?	G0001
<i>Health delivery process</i>	What kind of involvement has to be mobilised for patients/participants and important others and/or caregivers?	G0002
<i>Health delivery process</i>	What kind of process ensures proper education and training of staff?	G0003
<i>Health delivery process</i>	In What way is the quality assurance and monitoring system of the new technology organised?	G0012
<i>Structure of health care system</i>	What are the processes ensuring access to the new technology for patients/participants?	G0101
<i>Process-related costs</i>	What are the costs of processes related to acquisition and setting up the new technology?	G0006
<i>Process-related costs</i>	How does the technology modify the need for other technologies and use of resources?	D0023
<i>Process-related costs</i>	What are the likely budget impacts of implementing the technologies being compared?	G0007
<i>Management</i>	What management problems and opportunities are attached to the technology?	G0008