

**Health Technology
Assessment (HTA) di
ublituximab per il
trattamento di pazienti
adulti con forme
recidivanti di Sclerosi
Multipla (SMR) in Italia**



Contributi

Autori

Antonini D.¹, Di Brino E.¹, Basile M.¹, Calosci E.M.¹, Di Pippo S.², Falasca G.¹, Fortunato A.¹, Laurita R.², Rumi F.¹, Sciomenta I.¹, Xoxi E.¹, Refolo P.³, Spagnolo A.G.³, Sacchini D.^{1,3}

¹Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Si prega di citare il report:

“Antonini D., Di Brino E., Basile M., Calosci E.M., Di Pippo S., Falasca G., Fortunato A., Laurita R., Rumi F., Sciomenta I., Xoxi E., Refolo P., Spagnolo A.G., Sacchini D., Health Technology Assessment (HTA) di ublituximab per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) in Italia, Altems Advisory, 2025”.

Informazioni

info@altemsadvisory.it

Disclosure: Il presente elaborato è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di Neuraxpharm Italy SpA.

Expert panel

- **Massimiliano Calabrese** – Professore Associato, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del Movimento, Università di Verona
- **Claudio Gasperini** – Direttore, UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini
- **Francesco Patti** – Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate, Università di Catania

Indice

Abbreviazioni	8
Lista Tabelle	11
Lista Figure	11
Executive summary	12
Executive summary (English version)	19
Introduzione	26
Revisione della letteratura	27
Metodi	27
Criteri di inclusione ed esclusione	28
Risultati della revisione della letteratura.....	29
Problema di salute ed uso corrente della tecnologia (CUR)	30
Popolazione target.....	31
A007 – Qual è la popolazione target di questa valutazione?.....	31
A0023 – Quante persone appartengono alla popolazione target?	31
Condizione target.....	32
A0002 – Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	32
A0003 – Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?	32
A0004 – Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?.....	33
A0005 – Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?.....	34
Gestione attuale della patologia.....	36
A0018 – Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?	36
A0024 – Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?.....	37
A0025 – Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	39
Utilizzo.....	40
A0001 – Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?.....	40
Descrizione delle caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)	41
Caratteristiche della tecnologia	42
B0001 – Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?.....	42
B002 - Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?.....	43
B0004 – Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?	44
Stato regolatorio	45

A0020 – Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?	45
A0021 – Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?	45
B0010 – Che tipo di dati/registri e/o registri sono necessari per monitorare l'uso della tecnologia e del/i comparatore/i?	45
Altro.....	46
A0022 – Chi produce la tecnologia?	46
Sicurezza (SAF)	47
Sicurezza del paziente	48
C0008 – Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	48
C0002 - I danni sono correlati al dosaggio o alla frequenza di applicazione della tecnologia?	50
C0005 – Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso della tecnologia?	50
C0007 – La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?.....	51
Efficacia clinica (EFF)	53
Morbilità.....	54
D0005 – In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?	54
D0032 – In che modo la tecnologia modifica l'entità e la frequenza della morbidità?.....	55
D0006 – In che modo la tecnologia influisce sulla progressione (o sulla recidiva) della malattia o della condizione di salute?.....	55
Funzione.....	56
D0011 – Qual è l'effetto della tecnologia sulle funzioni corporee dei pazienti?.....	56
D0016 – Come influisce l'uso della tecnologia sulle attività della vita quotidiana?.....	56
Qualità della vita correlata alla salute	57
D0012 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute? ..	57
D0013 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?.....	58
Soddisfazione del paziente.....	59
D0017 – I pazienti erano soddisfatti della tecnologia?	59
Bilancio benefici-danni.....	59
D0029 – Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?	59
Costi e valutazione economica (ECO)	61
Utilizzo delle risorse	62
E0001 – Quali tipi di risorse vengono utilizzate per la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	62

E0002 – Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?.....	62
E0009 – Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	63
D0023 – Come la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?...	65
G0007 – Quali sono i probabili impatti sul budget dell'implementazione delle tecnologie a confronto?.....	65
Stima dei costi e <i>outcomes</i>	69
E0006 – Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?	69
Caratterizzazione dell'incertezza	72
E0010 – Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?	72
Aspetti Organizzativi (ORG)	73
Sviluppo del processo di cura	74
G0001 – Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?.....	74
G0004 – Quale tipo di collaborazione e comunicazione delle attività deve essere mobilitato?	74
G0100 – Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?.....	75
G0008 – Quali sono i problemi gestionali e le opportunità legati a questa tecnologia?	76
G0009 – Chi decide quali persone hanno diritto a usufruire della tecnologia e su quali basi?	77
Analisi etica, legale e sociale (ETH – SOC – LEG)	78
Rapporto rischi-benefici	79
F0010 – Quali sono i benefici e i rischi, noti o stimati, per i pazienti nel caso di implementazione o di non implementazione della tecnologia?.....	79
F0011 – Quali sono i benefici e i rischi collegati all'uso della tecnologia per i familiari, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, la società, ecc.?	80
Autonomia	80
F0005 – La tecnologia è utilizzata per individui particolarmente vulnerabili?.....	80
F0004 – L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla capacità e sulla possibilità del paziente di esercitare la propria autonomia?.....	81
F0006 – Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?.....	82
Giustizia ed equità	82
F0012 – In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?.....	82

H0012 – Esistono fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a una persona di accedere alla tecnologia?.....	83
Prospettiva del paziente.....	83
H0100 – Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?	83
H0002 – Quale carico per i <i>caregivers</i> ?	84
Questioni legate alla comunicazione	84
H0203 – Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne l'aderenza?	84
Aspetti relativi ai gruppi sociali.....	85
H0201 – Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?	85
Conclusioni	86
Bibliografia	87

Abbreviazioni

3mCDP	<i>3-month Confirmed Disability Progression</i>
6mCDP	<i>6-month Confirmed Disability Progression</i>
ACTH	Ormone adrenocorticotropo
ADCC	Citotossicità anticorpo-dipendente (<i>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>)
ADCP	Fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (<i>Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis</i>)
AE	Eventi avversi (<i>Adverse event</i>)
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AISM	Associazione Italiana di Sclerosi Multipla
AQP4	Aquaporina-4
ARR	Tasso annualizzato di ricadute (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
BIA	Analisi di impatto sul budget (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CDC	Citotossicità complemento-dipendente (<i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i>)
CE	Commissione Europea
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Credible Interval</i>
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
CMV	Citalomegalovirus
CSF	Liquido cerebrospinale (<i>Cerebrospinal fluid</i>)
CUR	Problema di salute e uso corrente della tecnologia
DBP	Periodo in doppio cieco (<i>double-blind period</i>)
DCK	Deossicitidina chinasi (Deoxycytidine kinase)
DMT	<i>Disease-modifying therapy</i>
DSA	Analisi di sensibilità deterministica (<i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
EBV	Epstein-Barr Virus
ECO	Costi e valutazione economica
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EFF	Efficacia Clinica
EMSP	<i>European Multiple Sclerosis Platform</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5-Dimensions</i>
ETH	Analisi etica

EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EV	Endovenosa
FEV ₁	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>
FIS	<i>Fatigue Impact Scale</i>
HRQoL	Qualità di vita correlata alla salute (<i>Health-related quality of life</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INAHTA	<i>International Network for Agencies in Health Technology Assessment</i>
INO	Oftalmoplegia internucleare
IRR	Reazioni correlate all'infusione (<i>Infusion-related reaction</i>)
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
kFLC	<i>Kappa free light chains</i>
LEG	Aspetti legali
LS	<i>Least squares</i>
mg	Milligrammo
mL	Millilitro
MOG	Glicoproteina dell'oligodendrocita della mielina
MOGAD	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease</i>
MSF	Fatica cronica correlata alla Sclerosi Multipla
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale-29
MSQoL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
NEDA	Assenza di evidenza di attività di malattia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMO	Neuromielite ottica
OLE	Estensione <i>open label (open-label extension)</i>
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	<i>Odds ratio</i>
ORG	Aspetti organizzativi
PIRA	Progressione indipendente da ricaduta
PML	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (<i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PRAC	Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (<i>Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee</i>)
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	Piano Terapeutico

QoL	Qualità della vita (<i>Quality of life</i>)
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RM	Risonanza Magnetica
RR	<i>Rate ratio</i>
S1PR	Recettore della sfingosina 1-fosfato
SAE	Eventi avversi severi (<i>Severe adverse event</i>)
SAF	Sicurezza
SC	Sottocutanea
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SIN	Società Italiana di Neurologia
SM	Sclerosi Multipla
SMPP	Sclerosi multipla primariamente progressiva
SMR	Sclerosi Multipla Recidivante
SMRR	Sclerosi multipla recidivante-remittente
SMSP	Sclerosi multipla secondariamente progressiva
SNC	Sistema nervosa centrale
SOC	Aspetti sociali
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TEC	Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
VZV	Varicella-zoster virus

Lista Tabelle

Tabella 1 - PICO model	28
Tabella 2 – Topic & Issues Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR).....	30
Tabella 3 – Topic & Issues Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC).....	41
Tabella 4 – Topic & Issues Sicurezza (SAF).....	47
Tabella 5 – Topic & Issues Efficacia clinica (EFF)	53
Tabella 6 – Topic & Issues Costi e valutazione economica (ECO)	61
Tabella 7 – Tabella riassuntiva del dosaggio annuale e dei costi totali annuali associati ai trattamenti.....	64
Tabella 8 – Tabella riassuntiva delle somministrazioni annuali e dei costi totali annuali associati alla somministrazione dei trattamenti.....	64
Tabella 9 – <i>Patient funnel</i>	67
Tabella 10 – <i>Market share</i> "Scenario AS IS" e "Scenario TO BE".....	68
Tabella 11 - Popolazione in base alle <i>Market share</i>	68
Tabella 12 – Risultati Scenario AS IS e Scenario TO BE.....	70
Tabella 13 – Risultati Analisi differenziale Scenario AS IS e Scenario TO BE.....	71
Tabella 14 – Topic and Issue Aspetti organizzativi (ORG).....	73
Tabella 15 – Topic and Issues Analisi etica, legale, sociale (ETH – SOC – LEG).....	78

Lista Figure

Figura 1 – Rappresentazione grafica dell'analisi differenziale - impatto annuale e impatto cumulato.....	71
Figura 2 – Rappresentazione grafica dei risultati dell'analisi di sensibilità deterministica univariata	72

Executive summary

Problema di salute e uso corrente della tecnologia (CUR)

All'interno del dominio "Problema di salute ed uso corrente della tecnologia" del presente HTA sono inquadrati la popolazione oggetto di valutazione, la condizione clinica oggetto di indagine e le modalità di gestione della condizione attualmente adottate, al fine di definire il contesto clinico-epidemiologico di riferimento e il posizionamento di ublituximab nel percorso assistenziale della sclerosi multipla.

La popolazione oggetto di valutazione è costituita da pazienti adulti (≥ 18 anni) affetti da sclerosi multipla recidivante (SMR) con malattia attiva, documentata da ricadute cliniche e/o da attività radiologica alla risonanza magnetica. In base alle indicazioni regolatorie e alla pratica clinica corrente, ublituximab è destinato prevalentemente a soggetti candidabili a terapie modificanti la malattia (DMT) ad alta efficacia, in particolare nelle linee terapeutiche successive alla prima o in presenza di forme a rapida evoluzione. In Italia si stimano oltre 140.000 persone con sclerosi multipla (SM) e circa 3.600 nuove diagnosi ogni anno; considerando che circa il 66% presenta una forma recidivante trattata con DMT e che circa il 26% di questi è in trattamento con un anti-CD20, la popolazione potenzialmente eleggibile al trattamento con ublituximab è pari a circa 18.200 pazienti.

La SMR è una malattia cronica, infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, a esordio tipicamente in età giovane-adulta e caratterizzata da un'elevata eterogeneità clinica. Il decorso è contraddistinto da ricadute seguite da periodi di remissione, ma può includere anche una progressione della disabilità indipendente dalle ricadute (PIRA). Il carico di malattia è elevato e comprende sintomi motori, sensitivi, visivi, cognitivi e neuropsichiatrici; manifestazioni come senso di stanchezza e disturbi dell'umore incidono in modo sostanziale sulla qualità di vita e sulla partecipazione sociale e lavorativa.

La gestione attuale della patologia si fonda su un approccio integrato che combina il trattamento delle ricadute acute (prevalentemente mediante corticosteroidi ad alte dosi), la gestione sintomatica e l'impiego di DMT con l'obiettivo di modificare il decorso della malattia. Le opzioni disponibili includono terapie iniettabili, orali e per infusione endovenosa, con una crescente attenzione all'impiego precoce di trattamenti ad alta efficacia nei pazienti con malattia attiva. La diagnosi e il monitoraggio si basano sui criteri di McDonald 2024, sull'uso sistematico della risonanza magnetica e su una valutazione specialistica continuativa. In questo contesto, ublituximab si inserisce come ulteriore opzione terapeutica anti-CD20, ampliando le possibilità di personalizzazione del trattamento in funzione del profilo clinico del paziente e delle preferenze relative alla modalità di somministrazione.

Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

All'interno del dominio "Caratteristiche tecniche della tecnologia" del presente HTA è stata descritta la tecnologia oggetto di valutazione, ublituximab (BRIUMVI®), e il suo posizionamento rispetto ai principali comparatori rilevanti nella gestione della SMR, considerando tipologia di

prodotto, modalità di utilizzo, benefici dichiarati, assetto regolatorio e condizioni di impiego nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Ublituximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 di tipo I diretto contro l'antigene CD20, sviluppato mediante un processo di glicoingegnerizzazione volto ad aumentare l'affinità di legame con il recettore FcγRIIIa e a potenziare l'attività di citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Tale caratteristica si associa a una deplezione rapida e marcata dei linfociti B CD20+ e a una minore attivazione della citotossicità complemento-dipendente, con potenziali implicazioni sul profilo di tollerabilità infusione. La tecnologia è somministrata per via endovenosa secondo uno schema iniziale in due infusioni (150 mg alla settimana 0 e 450 mg alla settimana 2), con una durata di 4 ore per la prima infusione e di un'ora per la seconda, seguito da una fase di mantenimento con una singola infusione da 450 mg ogni 24 settimane, somministrata anch'essa in un'ora. Prima di ogni somministrazione è prevista una premedicazione standard (corticosteroide e antistaminico, con eventuale antipiretico) e un monitoraggio clinico, particolarmente rilevante nelle prime infusioni per la gestione delle reazioni correlate all'infusione.

I principali comparatori considerati sono gli altri anticorpi monoclonali anti-CD20 già impiegati nella pratica clinica per la SMR: ocrelizumab, anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 somministrato per via endovenosa e sottocutanea con cadenza semestrale, e ofatumumab, anticorpo monoclonale completamente umano somministrato per via sottocutanea mediante autosomministrazione mensile. A fini di contestualizzazione, sono stati inoltre considerati ponesimod, modulatore selettivo del recettore SIP1, e cladribina, analogo purinico, entrambi somministrati per via orale e appartenenti a classi farmacologiche differenti rispetto agli anti-CD20. Il beneficio dichiarato di ublituximab rispetto ai comparatori di classe risiede nella combinazione tra efficacia immunologica e ottimizzazione logistica della somministrazione. In particolare, a fronte di una frequenza di mantenimento analoga a quella di ocrelizumab, ublituximab presenta tempi di infusione più brevi e un potenziale alleggerimento del monitoraggio post-infusione nelle somministrazioni successive, con ricadute favorevoli sull'organizzazione dei centri prescrittori e sull'onere temporale per il paziente. Le evidenze cliniche disponibili indicano un'efficacia sulla riduzione delle ricadute in linea con gli altri anticorpi anti-CD20, senza emergere un vantaggio distintivo sulla progressione della disabilità.

Dal punto di vista della *governance* d'uso, la prescrizione e l'impiego di ublituximab sono riservati a neurologi specialisti operanti in centri autorizzati, nel rispetto dei criteri di eleggibilità e appropriatezza definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Sul piano regolatorio, ublituximab ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento di pazienti adulti con SMR attiva; in Italia è classificato in classe H, con rimborsabilità a carico del SSN e gestione tramite Piano Terapeutico/registro AIFA, a supporto del monitoraggio di appropriatezza prescrittiva, sicurezza ed esiti clinici. Il medicinale è prodotto e commercializzato da Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L., titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sicurezza (SAF)

All'interno del dominio di "Sicurezza" del presente HTA è stato analizzato il profilo di sicurezza di ublituximab nel trattamento della SMR, con riferimento ai principali comparatori rilevanti per la pratica clinica e alle implicazioni per l'uso appropriato della tecnologia nel contesto del SSN.

Sulla base delle evidenze disponibili, in particolare degli studi clinici pivotal di fase III ULTIMATE I e II, ublituximab presenta un profilo di sicurezza complessivamente accettabile e in linea con quello degli altri anticorpi monoclonali anti-CD20. L'incidenza complessiva di eventi avversi risulta simile o inferiore rispetto a teriflunomide, con una prevalenza di eventi di grado lieve o moderato. Gli eventi più frequentemente osservati comprendono reazioni correlate all'infusione e infezioni, in particolare a carico dell'apparato respiratorio. Più nel dettaglio, le *infusion-related reactions* rappresentano l'evento avverso caratteristico del trattamento, soprattutto in occasione della prima somministrazione. Tali reazioni sono generalmente gestibili mediante adeguata premedicazione e monitoraggio clinico e tendono a ridursi con le infusioni successive, configurandosi come un rischio prevedibile e controllabile in ambito specialistico. Il rischio infettivo risulta sovrapponibile a quello osservato con gli altri anti-CD20; permane tuttavia la necessità di una sorveglianza clinica a lungo termine per l'identificazione precoce di infezioni opportunistiche.

In ambito di farmacovigilanza, il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) ha recentemente segnalato rari eventi neuroinfiammatori (encefalite, meningite e meningoencefalite), che hanno comportato l'aggiornamento delle informazioni di prodotto e l'adozione di misure di vigilanza rafforzata. Tali segnalazioni non hanno modificato il giudizio complessivo favorevole sul rapporto beneficio-rischio della tecnologia.

Nel confronto indiretto con i principali comparatori, ublituximab mostra un profilo di sicurezza sostanzialmente sovrapponibile a quello di ocrelizumab e ofatumumab. Ponesimod presenta una tollerabilità complessivamente buona ma meno costante nel tempo, mentre cladribina è associata a una frequente linfopenia, generalmente reversibile, senza evidenza di un incremento del rischio di infezioni gravi o neoplasie. Non emergono evidenze di una relazione dose-dipendente tra ublituximab e la comparsa di eventi avversi.

L'analisi ha inoltre identificato specifici gruppi di pazienti potenzialmente più suscettibili ai rischi associati alla terapia, tra cui soggetti immunocompromessi, con infezioni attive o pregresse (in particolare HBV), linfopenia severa, comorbidità rilevanti o neonati esposti in utero. In tali popolazioni, l'impiego della tecnologia richiede uno screening pre-trattamento accurato e un *follow-up* clinico e laboratoristico ravvicinato.

Nel complesso, l'analisi evidenzia come ublituximab presenti un profilo di sicurezza prevedibile e gestibile, coerente con gli standard della classe anti-CD20, a condizione che l'utilizzo avvenga in contesti specialistici e nel rispetto delle misure di monitoraggio e prevenzione raccomandate.

Efficacia clinica (EFF)

All'interno del dominio di "Efficacia clinica" del presente HTA è stata valutata l'efficacia di ublituximab nel trattamento della SMR, con riferimento alla riduzione delle ricadute, al controllo dell'attività di malattia, alla progressione della disabilità e agli esiti funzionali e di qualità di vita.

Le principali evidenze derivano dagli studi registrativi di fase III ULTIMATE I e ULTIMATE II, trial multicentrici randomizzati e in doppio cieco che hanno confrontato ublituximab con teriflunomide su un *follow-up* di 96 settimane. L'*endpoint* primario, il tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate*, ARR), ha mostrato una riduzione significativa con ublituximab (-59% nello studio ULTIMATE I e -49% nello studio ULTIMATE II), con valori di ARR pari a 0,08-0,09 rispetto a 0,19 nel gruppo di controllo ($p < 0,001$). Questi risultati indicano un marcato beneficio nel contenimento della morbilità acuta associata alle ricadute.

Ublituximab ha inoltre dimostrato un controllo sostanziale dell'attività infiammatoria alla risonanza magnetica, con una riduzione del 97% delle lesioni T1 captanti gadolinio e di circa il 90% delle nuove o ingrandite lesioni T2 rispetto al comparatore. Coerentemente, una quota significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto lo stato di assenza di evidenza di attività di malattia (NEDA), pari a circa il 43-45% con ublituximab rispetto all'11-15% con teriflunomide.

In riferimento alla progressione della disabilità confermata a 3 e 6 mesi (3mCDP e 6mCDP), non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento; tuttavia, la proporzione di pazienti con peggioramento è risultata numericamente inferiore nel braccio ublituximab. L'assenza di significatività va interpretata alla luce della bassa incidenza complessiva di eventi di progressione osservati, un fenomeno coerente anche con i dati della *network meta-analysis* di Samjoo et al., 2023. I dati a lungo termine dell'OLE mostrano comunque una riduzione della progressione confermata della disabilità e una quota di miglioramento clinico, più evidente nei pazienti trattati precocemente, suggerendo un impatto positivo sulla traiettoria funzionale della malattia. Dal punto di vista funzionale e delle attività della vita quotidiana, la riduzione delle ricadute si associa a una maggiore stabilità clinica nel breve-medio termine e a minori interruzioni delle attività lavorative e sociali. Gli *outcome* riferiti dai pazienti mostrano miglioramenti numerici in alcune dimensioni della qualità di vita e della fatica (MSQoL-54, SF-36), coerenti con il miglior controllo della malattia; tuttavia, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti rispetto ad altre terapie ad alta efficacia, né benefici specifici sulla funzione cognitiva valutata tramite *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). La soddisfazione del paziente non è stata misurata direttamente, ma può essere inferita indirettamente da una buona accettabilità del trattamento e dai tassi di permanenza in terapia.

Complessivamente, il dominio evidenzia come ublituximab sia una terapia ad alta efficacia nel controllo delle recidive e dell'attività di malattia nella SMR, con benefici clinici solidi e comparabili agli altri anti-CD20. Il valore principale della tecnologia risiede nella riduzione della morbilità acuta e nella stabilizzazione clinica, mentre l'impatto sulla progressione della disabilità nel lungo periodo risulta favorevole, soprattutto nei pazienti trattati precocemente, senza differenze sostanziali rispetto ad altri farmaci della stessa classe.

Costo ed efficacia economica (ECO)

All'interno del dominio "Costi e valutazione economica" del presente HTA è stata condotta una valutazione economico-finanziaria finalizzata a stimare l'impatto sul SSN derivante dall'introduzione di ublituximab nel trattamento dei pazienti adulti affetti da SMR attiva, in confronto alle principali alternative terapeutiche attualmente disponibili nel contesto italiano, rappresentate dagli anticorpi monoclonali anti-CD20 ocrelizumab e ofatumumab. L'obiettivo

dell'analisi è stato quello di valutare la sostenibilità economica della nuova tecnologia e il suo potenziale contributo all'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse sanitarie.

A tal fine è stata sviluppata una *Budget Impact Analysis* (BIA) dalla prospettiva del SSN, includendo i costi diretti sanitari associati al trattamento farmacologico, ovvero i costi di acquisizione dei farmaci e i costi di somministrazione. L'analisi è stata condotta su un orizzonte temporale di tre anni, confrontando uno scenario "AS IS", rappresentativo della pratica clinica corrente in assenza di ublituximab, con uno scenario "TO BE", caratterizzato dall'introduzione incrementale della nuova tecnologia e dalla conseguente rimodulazione delle quote di mercato dei comparatori. La popolazione eleggibile è stata stimata mediante un *patient funnel* basato su dati demografici ed epidemiologici nazionali, mentre la robustezza dei risultati è stata testata tramite un'analisi di sensibilità deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis* – DSA) univariata.

I risultati dell'analisi mostrano come, nello scenario "AS IS", la spesa complessiva per i trattamenti anti-CD20 aumenta progressivamente da € 382.903.716,96 nel primo anno a € 450.323.048,81 nel terzo anno, per un valore totale del mercato nell'orizzonte temporale indagato pari € 1.256.218.973,64 nell'orizzonte temporale considerato, principalmente in conseguenza dell'aumento della popolazione eleggibile. Nello scenario "TO BE", l'introduzione di ublituximab determina una spesa complessiva pari a € 382.708.498,31 nel primo anno, € 421.601.409,61 nel secondo anno e € 448.031.408,88 nel terzo anno. L'analisi differenziale tra i due scenari evidenzia un risparmio netto per il SSN in ciascun anno considerato, pari a –€ 195.218,66 nel primo anno, –€ 1.390.798,25 nel secondo anno e –€ 2.291.639,93 nel terzo anno. Tali risultati sono principalmente guidati dalla riduzione dei costi di acquisizione dei farmaci.

In conclusione, l'analisi economica indica che l'introduzione di ublituximab nel *setting* assistenziale italiano per il trattamento della SMR attiva è associata a un profilo di sostenibilità economica favorevole, con risparmi complessivi per il SSN lungo l'intero orizzonte temporale considerato. L'analisi di sensibilità conferma la robustezza dei risultati, pur identificando nel prezzo di acquisizione di ublituximab il principale driver di incertezza. Nel complesso, ublituximab emerge come una tecnologia potenzialmente in grado di contribuire in modo significativo all'ottimizzazione dell'uso delle risorse sanitarie nel trattamento della SMR.

Aspetti organizzativi (ORG)

All'interno del dominio "Aspetti organizzativi" del presente HTA è stato analizzato l'impatto dell'introduzione di ublituximab sull'organizzazione dei centri specialistici per SMR, con riferimento ai processi assistenziali, all'impiego delle risorse e ai flussi di presa in carico dei pazienti nel contesto del SSN.

Dal punto di vista dei processi lavorativi, ublituximab determina un impatto organizzativo complessivamente favorevole. La somministrazione endovenosa con tempo di infusione di circa un'ora, significativamente inferiore rispetto alle 2–3,5 ore di altre terapie anti-CD20, e la necessità di monitoraggio post-infusione limitata alle prime due somministrazioni, consentono una riduzione dei tempi di occupazione delle postazioni infusionali e del carico assistenziale per il personale sanitario. In un contesto caratterizzato da carenza di risorse umane e crescente domanda di prestazioni, tali elementi favoriscono un miglioramento dell'efficienza organizzativa e della capacità di presa in carico dei centri SM, senza richiedere un incremento proporzionale di personale o spazi.

L'adozione della tecnologia richiede tuttavia il mantenimento di un *setting* ospedaliero specialistico, con supervisione neurologica, personale formato alla gestione delle infusioni e il rispetto di requisiti organizzativi consolidati, quali l'impiego di premedicazioni standard e le corrette condizioni di conservazione del farmaco, che coinvolgono la farmacia ospedaliera.

Per quanto riguarda la collaborazione e la comunicazione, l'introduzione di ublituximab rafforza la necessità di un modello multidisciplinare strutturato, basato sull'integrazione tra neurologi, infermieri specializzati e farmacisti ospedalieri, sia nella fase di avvio della terapia sia nel *follow-up*. Una comunicazione efficace con i pazienti, i *caregiver* e i medici di medicina generale risulta essenziale per garantire continuità assistenziale, aderenza terapeutica e una corretta gestione del percorso di cura.

Dal punto di vista del flusso del paziente, ublituximab si inserisce in un percorso ospedaliero ma con minore intensità di utilizzo delle risorse rispetto ad altre opzioni. Dopo la fase iniziale (due infusioni a distanza di due settimane), il trattamento prevede una singola infusione ogni 24 settimane, con un numero di accessi annui pari a due nella fase di mantenimento e tempi di permanenza in struttura ridotti, rendendo il percorso più programmabile e sostenibile.

Nel complesso, ublituximab offre opportunità organizzative rilevanti per i centri SM, riducendo i colli di bottiglia logistici e favorendo un uso più efficiente delle risorse disponibili. Permangono alcune criticità legate alla centralizzazione della prescrizione e del *follow-up* in centri autorizzati, che possono generare disomogeneità territoriali. In tale quadro, la tecnologia si configura come un'opzione in grado di rendere il percorso assistenziale più efficiente, mantenendo al contempo un elevato livello di appropriatezza clinica e di centratura sul paziente.

Analisi etica, legale e sociale (ETH – SOC – LEG)

All'interno del dominio "Aspetti etici, legali e sociali" del presente HTA è stata valutata l'introduzione di ublituximab nel trattamento della SMR in relazione ai principi etici fondamentali del SSN, con particolare riferimento al rapporto rischio-beneficio, all'autonomia del paziente, alla giustizia ed equità nell'accesso e agli impatti sociali su pazienti, *caregiver* e organizzazioni sanitarie.

Sotto il profilo del rapporto rischi-benefici, le evidenze cliniche disponibili indicano un beneficio rilevante. Negli studi ULTIMATE I e II, ublituximab ha determinato una riduzione di circa il 50% del tasso annualizzato di ricadute rispetto a teriflunomide, un marcato controllo dell'attività infiammatoria alla risonanza magnetica e una maggiore percentuale di pazienti liberi da attività di malattia (circa 45% vs 12%). Sono inoltre riportati miglioramenti della qualità di vita (MSQoL-54 e SF-36), in particolare sulle dimensioni fisiche e psicologiche. In relazione alla progressione della disabilità nel lungo periodo, emerge un impatto positivo. Il profilo di sicurezza è coerente con la classe anti-CD20; gli eventi avversi risultano in larga parte prevedibili e gestibili mediante adeguato monitoraggio e farmacovigilanza. Nel complesso, il bilancio beneficio-rischio è valutato come favorevole, in linea con i principi di beneficiabilità e non maleficenza.

Relativamente all'impatto sociale, la possibilità di infusioni più brevi (circa un'ora) e, dopo la fase iniziale, di due accessi annui, riduce il tempo trascorso in ospedale e il carico assistenziale per i *caregiver*, con potenziali benefici sulla conciliazione tra cura, lavoro e vita quotidiana. Per le strutture sanitarie, ciò si traduce in una maggiore efficienza organizzativa, pur mantenendo la necessità di un *setting* ospedaliero strutturato e di un coordinamento multidisciplinare.

Con riferimento all'autonomia, ublituximab è destinato a una popolazione clinicamente e psicosocialmente vulnerabile. La riduzione delle ricadute e la maggiore stabilità clinica possono favorire l'autonomia funzionale e decisionale del paziente, mentre la somministrazione ospedaliera rappresenta un limite relativo rispetto a terapie auto-somministrabili. In questo contesto, assume un ruolo centrale un consenso informato chiaro e completo, che includa benefici, rischi, alternative terapeutiche e implicazioni organizzative del trattamento, al fine di garantire una scelta realmente consapevole e condivisa.

In termini di giustizia ed equità, l'introduzione di ublituximab è coerente con un uso responsabile delle risorse pubbliche, poiché le valutazioni economiche del report mostrano un risparmio complessivo per il SSN lungo il triennio considerato (fino a -€ 16,6 milioni al terzo anno). Tuttavia, l'erogazione presso centri specialistici ospedalieri può determinare disuguaglianze territoriali e barriere di accesso per alcuni pazienti, in particolare quelli residenti in aree periferiche o con limitate risorse socio-economiche, rendendo necessarie misure di prossimità e continuità assistenziale.

Nel complesso, l'analisi conclude che l'introduzione di ublituximab risulta eticamente giustificabile e socialmente sostenibile, a condizione che sia accompagnata da un'adeguata informazione del paziente, da un'organizzazione in grado di mitigare le disuguaglianze di accesso e da un approccio multidisciplinare centrato sulla persona.

Executive summary (English version)

Health problem and current use of the technology (CUR)

Within the “Health Problem and Current Use of the Technology” domain of this HTA, the population under evaluation, the clinical condition under investigation, and the currently adopted management strategies are outlined, in order to define the relevant clinical–epidemiological context and the positioning of ublituximab within the care pathway for multiple sclerosis.

The population under evaluation consists of adult patients (≥ 18 years) affected by relapsing multiple sclerosis (RMS) with active disease, documented by clinical relapses and/or radiological activity on magnetic resonance imaging. According to regulatory indications and current clinical practice, ublituximab is primarily intended for patients eligible for high-efficacy disease-modifying therapies (DMTs), particularly in later lines of treatment or in the presence of rapidly evolving disease. In Italy, more than 140,000 people are estimated to be living with multiple sclerosis (MS), with approximately 3,600 new diagnoses each year. Considering that about 66% of patients have a relapsing form treated with DMTs and that approximately 26% of these are receiving an anti-CD20 therapy, the population potentially eligible for treatment with ublituximab is estimated at around 18,200 patients.

RMS is a chronic, inflammatory, and neurodegenerative disease of the central nervous system, typically with onset in young adulthood and characterized by marked clinical heterogeneity. The disease course is defined by relapses followed by periods of remission but may also include disability progression independent of relapses (PIRA). The disease burden is substantial and includes motor, sensory, visual, cognitive, and neuropsychiatric symptoms; manifestations such as fatigue and mood disorders have a significant impact on quality of life and on social and occupational participation.

Current management of the condition is based on an integrated approach combining treatment of acute relapses (primarily with high-dose corticosteroids), symptomatic management, and the use of DMTs aimed at modifying the disease course. Available options include injectable, oral, and intravenous infusion therapies, with increasing emphasis on the early use of high-efficacy treatments in patients with active disease. Diagnosis and monitoring rely on the 2024 McDonald criteria, systematic use of magnetic resonance imaging, and ongoing specialist assessment. Within this context, ublituximab is positioned as an additional anti-CD20 therapeutic option, expanding opportunities for treatment individualization according to the patient's clinical profile and preferences regarding the mode of administration.

Description and technical characteristics of technology (TEC)

Within the “Technical Characteristics of the Technology” domain of this HTA, the technology under assessment, ublituximab (BRIUMVI®), and its positioning relative to the main comparators relevant to the management of RMS are described, considering product type, mode of use, claimed benefits, regulatory framework, and conditions of use within the context of the National Health Service (NHS).

Ublituximab is a chimeric type I IgG1 monoclonal antibody directed against the CD20 antigen, developed through a glycoengineering process aimed at increasing binding affinity to the FcγRIIIa receptor and enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). This feature is associated with rapid and profound depletion of CD20+ B lymphocytes and with reduced activation of complement-dependent cytotoxicity, with potential implications for the infusion-related tolerability profile. The therapy is administered intravenously according to an initial two-infusion regimen (150 mg at week 0 and 450 mg at week 2), with a duration of 4 hours for the first infusion and 1 hour for the second, followed by a maintenance phase consisting of a single 450 mg infusion every 24 weeks, also administered over 1 hour. Standard premedication (corticosteroid and antihistamine, with optional antipyretic) and clinical monitoring are required prior to each administration, with particular relevance during the initial infusions for the management of infusion-related reactions.

The main comparators considered are other anti-CD20 monoclonal antibodies already used in clinical practice for RMS: ocrelizumab, a humanized IgG1 monoclonal antibody administered intravenously and subcutaneously on a six-monthly basis, and ofatumumab, a fully human monoclonal antibody administered subcutaneously via monthly self-injection. For contextual purposes, ponesimod, a selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulator, and cladribine, a purine analogue, both administered orally and belonging to pharmacological classes different from anti-CD20 therapies, were also considered.

The claimed benefit of ublituximab compared with class comparators lies in the combination of immunological efficacy and logistical optimization of administration. While maintaining a maintenance frequency comparable to that of ocrelizumab, ublituximab offers shorter infusion times and a potential reduction in post-infusion monitoring during subsequent administrations, with favorable implications for the organization of prescribing centers and the time burden for patients. Available clinical evidence indicates relapse reduction efficacy in line with other anti-CD20 antibodies, without demonstrating a distinct advantage in terms of disability progression.

From a governance perspective, the prescription and use of ublituximab are restricted to specialist neurologists operating in authorized centers, in accordance with eligibility and appropriateness criteria defined by the Italian Medicines Agency (AIFA). From a regulatory standpoint, ublituximab has received marketing authorization from the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of adult patients with active RMS; in Italy, it is classified in class H, with reimbursement covered by the NHS and management through an AIFA Therapeutic Plan/registry to support monitoring of prescribing appropriateness, safety, and clinical outcomes.

The medicinal product is manufactured and marketed by Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L., the holder of the marketing authorization.

Safety (SAF)

Within the “Safety” domain of this HTA, the safety profile of ublituximab in the treatment of RMS was evaluated, with reference to the main comparators relevant to clinical practice and to the implications for the appropriate use of the technology within the context of the NHS.

Based on the available evidence, in particular the pivotal phase III clinical trials ULTIMATE I and II, ublituximab shows an overall acceptable safety profile that is consistent with that of other anti-CD20 monoclonal antibodies. The overall incidence of adverse events is similar to or lower than

that observed with teriflunomide, with a predominance of mild to moderate events. The most frequently reported adverse events include infusion-related reactions and infections, particularly involving the respiratory tract. Infusion-related reactions represent the characteristic adverse event of treatment, especially during the first administration. These reactions are generally manageable through appropriate premedication and clinical monitoring and tend to decrease with subsequent infusions, representing a predictable and controllable risk in specialist settings. The risk of infection is comparable to that observed with other anti-CD20 therapies; however, long-term clinical surveillance remains necessary for the early detection of opportunistic infections.

In the context of pharmacovigilance, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has recently reported rare neuroinflammatory events (encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis), leading to updates of the product information and the adoption of enhanced monitoring measures. These reports have not altered the overall favorable benefit-risk assessment of the technology.

In indirect comparisons with the main comparators, ublituximab demonstrates a safety profile broadly comparable to that of ocrelizumab and ofatumumab. Ponesimod shows generally good tolerability but with less consistency over time, while cladribine is associated with frequent lymphopenia, usually reversible, without evidence of an increased risk of serious infections or malignancies. No evidence has emerged of a dose-dependent relationship between ublituximab and the occurrence of adverse events.

The analysis also identified specific patient groups potentially more susceptible to therapy-related risks, including immunocompromised individuals, patients with active or prior infections (particularly hepatitis B virus), severe lymphopenia, relevant comorbidities, or neonates exposed in utero. In these populations, the use of the technology requires careful pre-treatment screening and close clinical and laboratory follow-up.

Overall, the analysis indicates that ublituximab has a predictable and manageable safety profile, consistent with the standards of the anti-CD20 class, provided that its use occurs in specialist settings and in accordance with recommended monitoring and preventive measures.

Clinical effectiveness (EFF)

Within the “Clinical Effectiveness” domain of this HTA, the effectiveness of ublituximab in the treatment of RMS was assessed, with specific reference to relapse reduction, control of disease activity, disability progression, and functional and quality-of-life outcomes.

The main evidence derives from the pivotal phase III ULTIMATE I and ULTIMATE II studies, multicenter, randomized, double-blind trials comparing ublituximab with teriflunomide over a 96-week follow-up period. The primary endpoint, Annualized Relapse Rate (ARR), showed a significant reduction with ublituximab (–59% in ULTIMATE I and –49% in ULTIMATE II), with ARR values of 0.08–0.09 compared with 0.19 in the control group ($p < 0.001$). These findings indicate a substantial benefit in reducing acute morbidity associated with relapses.

Ublituximab also demonstrated marked control of inflammatory disease activity on magnetic resonance imaging, with a 97% reduction in gadolinium-enhancing T1 lesions and approximately 90% in new or enlarging T2 lesions compared with the comparator. Consistently, a significantly

higher proportion of patients achieved no evidence of disease activity (NEDA), estimated at approximately 43–45% with ublituximab versus 11–15% with teriflunomide.

With regard to confirmed disability progression at 3 and 6 months (3mCDP and 6mCDP), no statistically significant differences were observed between the treatment groups; however, the proportion of patients experiencing worsening was numerically lower in the ublituximab arm. The lack of statistical significance should be interpreted in the context of the overall low incidence of progression events, a finding that is consistent with the results of the network meta-analysis by Samjoo et al., 2023. Long-term data from the OLE, however, show a reduction in confirmed disability progression and a proportion of clinical improvement, which is more evident in patients treated early, suggesting a positive impact on the functional trajectory of the disease. From a functional and activities-of-daily-living perspective, relapse reduction is associated with greater clinical stability in the short to medium term and fewer interruptions in work and social activities. Patient-reported outcomes show numerical improvements in selected dimensions of quality of life and fatigue (MSQoL-54, SF-36), consistent with improved disease control; however, no clinically meaningful differences were observed compared with other high-efficacy therapies, nor were specific benefits detected on cognitive function as assessed by the SDMT. Patient satisfaction was not directly measured but may be indirectly inferred from good treatment acceptability and retention rates.

Overall, this domain highlights that ublituximab is a high-efficacy therapy for controlling relapses and disease activity in RMS, with robust clinical benefits comparable to other anti-CD20 therapies. The main value of the treatment lies in the reduction of acute morbidity and in clinical stabilization, while its impact on long-term disability progression appears favourable, particularly in patients treated early, without substantial differences compared to other drugs in the same class.

Cost and economic evaluation (ECO)

Within the “Costs and Economic Evaluation” domain of this HTA, an economic and financial assessment was conducted to estimate the impact on the National Health Service associated with the introduction of ublituximab for the treatment of adult patients with active RMS, compared with the main therapeutic alternatives currently available in the Italian setting, namely the anti-CD20 monoclonal antibodies ocrelizumab and ofatumumab. The objective of the analysis was to assess the economic sustainability of the new technology and its potential contribution to optimizing healthcare resource allocation.

To this end, a Budget Impact Analysis (BIA) was developed from the NHS perspective, including direct healthcare costs related to pharmacological treatment, specifically drug acquisition and administration costs. The analysis was conducted over a three-year time horizon, comparing an “AS IS” scenario reflecting current clinical practice without ublituximab and a “TO BE” scenario characterized by the incremental uptake of the new technology and a corresponding reallocation of market shares among comparators. The eligible population was estimated through a patient funnel based on national demographic and epidemiological data, and the robustness of results was tested through a univariate deterministic sensitivity analysis.

The results of the analysis show that, under the “AS IS” scenario, total expenditure for anti-CD20 treatments progressively increases from € 382,903,716.96 in the first year to € 450,323,048.81 in

the third year, for a cumulative value of approximately € 1,256,218,973.64 over the considered time horizon, primarily as a consequence of the growth in the eligible population. Under the “TO BE” scenario, the introduction of ublituximab results in total expenditure of € 382,708,498.31 in the first year, € 421,601,409.61 in the second year, and €448,031,408.88 in the third year. The differential analysis between the two scenarios highlights net savings for the National Health Service (NHS) in each year considered, amounting to –€195,218.66 in the first year, –€1,390,798.25 in the second year, and –€ 2,291,639.93 in the third year. These results are primarily driven by a reduction in drug acquisition costs.

In conclusion, the economic analysis indicates that the introduction of ublituximab in the Italian care setting for active RMS is associated with a favourable economic sustainability profile, generating overall savings for the National Health Service across the entire time horizon considered. Sensitivity analyses confirm the robustness of the findings, while identifying the acquisition price of ublituximab as the main source of uncertainty. Overall, ublituximab emerges as a technology with the potential to contribute meaningfully to the optimization of healthcare resource use in the management of RMS.

Organisational aspects (ORG)

Within the “Organizational Aspects” domain of this HTA, the impact of introducing ublituximab on the organization of specialist centers for RMS was assessed, with specific reference to care processes, resource utilization, and patient care pathways within the NHS.

From a workflow perspective, ublituximab is associated with an overall favourable organizational impact. Intravenous administration with an infusion time of approximately one hour—significantly shorter than the 2–3.5 hours required for other anti-CD20 therapies—combined with the need for post-infusion monitoring limited to the first two administrations, allows a reduction in infusion chair occupancy and healthcare staff workload. In a context characterized by workforce shortages and increasing demand for services, these features support improved organizational efficiency and patient throughput in MS centers, without requiring proportional increases in staffing levels or dedicated space.

The adoption of the technology nevertheless requires a specialized hospital setting, with neurologist supervision, staff trained in infusion management, and compliance with established organizational requirements, including standard premedication protocols and appropriate drug storage conditions, involving hospital pharmacy services.

Regarding collaboration and communication, the introduction of ublituximab reinforces the need for a structured multidisciplinary care model, based on close integration among neurologists, specialized nurses, and hospital pharmacists, both during treatment initiation and follow-up. Effective communication with patients, caregivers, and general practitioners is essential to ensure continuity of care, treatment adherence, and appropriate management of the therapeutic pathway.

From the patient flow perspective, ublituximab is integrated into a hospital-based care pathway but with lower resource intensity compared with alternative options. Following the initial phase (two infusions two weeks apart), maintenance treatment consists of a single infusion every 24 weeks, resulting in two annual visits and reduced time spent in the healthcare facility. This contributes to a more predictable, streamlined, and sustainable care pathway.

Overall, ublituximab offers relevant organizational opportunities for MS centers by reducing logistical bottlenecks and promoting more efficient use of available resources. Some critical issues remain related to the centralization of prescribing and follow-up within authorized centers, which may generate territorial variability in access. Within this framework, the technology emerges as an option capable of improving care pathway efficiency while maintaining high standards of clinical appropriateness and patient-centered care.

Ethical, legal and social analysis (ETH – SOC – LEG)

Within the “Ethical, Legal and Social Aspects” domain of this HTA, the introduction of ublituximab for the treatment of RMS was assessed in relation to the fundamental ethical principles of the National Health Service, with particular focus on the benefit–risk balance, patient autonomy, justice and equity of access, and the social impact on patients, caregivers, and healthcare organizations.

With regard to the benefit–risk balance, the available clinical evidence indicates a clinically meaningful benefit. In the ULTIMATE I and II studies, ublituximab achieved an approximately 50% reduction in the annualized relapse rate compared with teriflunomide, a marked control of inflammatory activity on magnetic resonance imaging, and a higher proportion of patients free from disease activity (approximately 45% versus 12%). Improvements in quality of life were also reported (MSQoL-54 and SF-36), particularly in physical and psychological domains. Regarding long-term disability progression, a positive impact is observed. The safety profile is consistent with the anti-CD20 class, and adverse events are largely predictable and manageable through appropriate monitoring and pharmacovigilance. Overall, the benefit–risk balance is considered favourable, in line with the principles of beneficence and non-maleficence.

From a social perspective, the possibility of shorter infusions (approximately one hour) and, after the initial phase, only two annual treatment visits reduce time spent in hospital and the caregiving burden, with potential benefits for work–life balance and daily functioning. For healthcare providers, this translates into improved organizational efficiency, while maintaining the need for a structured hospital setting and multidisciplinary coordination.

With respect to autonomy, ublituximab is intended for a clinically and psychosocially vulnerable population. Reduced relapse frequency and greater clinical stability may support patients’ functional and decision-making autonomy, while hospital-based administration represents a relative limitation compared with self-administered therapies. In this context, a clear and comprehensive informed consent process is essential, encompassing expected benefits, potential risks, therapeutic alternatives, and organizational implications, to ensure a truly informed and shared decision-making process.

In terms of justice and equity, the introduction of ublituximab is consistent with responsible use of public resources, as the economic evaluations included in this report indicate overall cost savings for the National Health Service over the three-year time horizon (up to €16.6 million by year three). However, delivery through specialized hospital centers may generate territorial inequalities and access barriers for some patients, particularly those living in peripheral areas or with limited socio-economic resources, highlighting the need for measures aimed at proximity and continuity of care.

Overall, the analysis concludes that the introduction of ublituximab is ethically justifiable and socially sustainable, if it is accompanied by adequate patient information, organizational arrangements capable of mitigating access inequalities, and a multidisciplinary, person-centered approach.

Introduzione

Il gruppo di ricerca di ALTEMS Advisory, *spin-off* dell'Università Cattolica del Sacro Cuore -Sede di Roma, ha prodotto il seguente rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA), che consiste in un'analisi multidimensionale di ublituximab per il trattamento della Sclerosi Multipla Recidivante (SMR) in Italia.

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 Servizio 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.

Il documento si compone dei seguenti capitoli, coerentemente con HTA *Core Model*[®] 3.0 di EUnetHTA:

- Problema di salute e uso corrente della tecnologia (CUR);
- Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC);
- Sicurezza (SAF);
- Efficacia Clinica (EFF);
- Costi e valutazione economica (ECO);
- Aspetti organizzativi (ORG);
- Analisi etica (ETH), legale (LEG) e sociale (SOC).

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

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 ublituximab, comparandolo con i principali comparatori attualmente disponibili nella pratica clinica.

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto di indagine, a settembre 2025 sono state lanciate, sui principali database di ricerca, le stringhe di ricerca definite sulla base del modello PICO in precedenza delineato.

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

- PubMed;
- EBSCO - 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 1 - PICO model

Popolazione (P)	Pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche
Intervento (I)	Ublituximab
Comparatori (C)	Cladribina Ocrelizumab Ponesimod Ofatumumab
Outcomes (O)	<p>Incidenza e prevalenza della condizione Tasso annualizzato di recidive Attività lesionale alla risonanza magnetica Progressione della disabilità Tempo alla prima recidiva Controllo della malattia Funzione cognitiva Eventi avversi totali e gravi Rischio di infezioni Reazioni correlate all'infusione Interruzioni del trattamento per eventi avversi Analisi dei costi (diretti ed indiretti) Analisi di Costo-efficacia/Analisi di Costo-utilità Qualità della vita Analisi di impatto sul budget Aspetti organizzativi, etici, legali e sociali</p>

Criteria 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:

- Duplicati;
- Tecnologia non oggetto di indagine;
- Condizione non oggetto di indagine;
- Popolazione non oggetto di indagine;
- Tipologia di studio non rilevante (*case-report, letter to the editor, letter in reply*);
- Informazioni insufficienti su uno qualsiasi degli aspetti indagati;
- *Abstract/Full-text* non disponibile;
- Non disponibile in lingua inglese o italiana.

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:

1. Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR);

2. Descrizione e caratteristiche tecniche (TEC);
3. Sicurezza (SAF);
4. Efficacia clinica (EFF);
5. Costo ed efficacia economica (ECO);
6. Aspetti organizzativi (ORG);
7. Analisi etica (ETH), Aspetti sociali e del paziente (SOC), Aspetti legali (LEG).

Risultati della revisione della letteratura

I risultati della presente revisione della letteratura sono stati analizzati e organizzati nei domini più appropriati sulla base della loro coerenza con gli argomenti e le questioni delineate dal *Core Model*[®] 3.0 di EUnetHTA. Più nello specifico, la revisione ha condotto all'inclusione di un totale di 11 studi.

Topic & Issue del dominio

Problema di salute ed uso corrente della tecnologia (CUR)

Tabella 2 – Topic & Issues Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR)

Topic	Issue	Assessment element ID
Popolazione Target	Qual è la popolazione target di questa valutazione?	A0007
	Quante persone appartengono alla popolazione target?	A0023
Condizione Target	Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	A0002
	Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?	A0003
	Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?	A0004
	Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?	A0005
Gestione attuale della patologia	Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?	A0018
	Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0024
	Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0025
Utilizzo	Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?	A0001

Popolazione target

A007 – Qual è la popolazione target di questa valutazione?

La popolazione target di questa valutazione è costituita da pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante (SMR) con malattia attiva, evidenziata da manifestazioni cliniche (come ricadute o peggioramento dei sintomi neurologici) o da nuove lesioni rilevate alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o spinale.

Più nel dettaglio, ublituximab (BRIUMVI®) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato per il trattamento di questa popolazione, il cui impiego è previsto nelle linee terapeutiche successive alla prima, o in presenza di forme gravi a rapida progressione.

Pertanto, la popolazione oggetto di questa valutazione comprende:

- Adulti (≥ 18 anni) con diagnosi confermata di SMR;
- Pazienti con evidenza di attività di malattia, ovvero almeno una ricaduta clinica recente o lesioni attive alla RM;
- Soggetti candidabili a un trattamento con *Disease-modifying therapy* (DMT), in particolare nei casi in cui sia indicata una strategia ad alta efficacia [1,2].

A0023 – Quante persone appartengono alla popolazione target?

La terza edizione dell'Atlas della sclerosi multipla, pubblicata in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), offre un quadro aggiornato sulla diffusione della malattia e sui servizi disponibili in 115 Paesi, coprendo circa l'87% della popolazione mondiale. Secondo i dati riferiti al 2020, le persone affette da SM nel mondo sono circa 2,8 milioni, con una nuova diagnosi ogni 5 minuti. L'incidenza globale stimata è di 2,1 nuovi casi per 100.000 abitanti all'anno, ma con ampie variazioni tra le diverse nazioni [3].

Il Barometro europeo, pubblicato dalla *European Multiple Sclerosis Platform* (EMSP) nel 2020, riportava una prevalenza di 1,2 milioni di persone con sclerosi multipla nei 35 Paesi europei considerati, inclusa la Federazione Russa. Questo dato, riferito alla sola Europa, evidenzia una possibile sottostima del dato globale riportato dall'Atlas (2,8 milioni di casi a livello mondiale nel 2020), suggerendo che la diffusione reale della malattia a livello mondiale potrebbe essere significativamente superiore a quanto attualmente stimato [4].

In Italia, l'Associazione Italiana di Sclerosi Multipla (AISM) stima che nel 2024 vi siano oltre 140.000 persone con sclerosi multipla. Per quanto riguarda l'incidenza, si calcola che ogni anno vengano diagnosticati circa 3.600 nuovi casi, pari a 6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, con un valore più elevato in Sardegna, dove si raggiungono i 12 nuovi casi per 100.000 abitanti. La mortalità è invece stimata in 0,8 ogni 100.000 persone. Il calcolo della prevalenza per il 2024 è stato ottenuto aggiornando il dato stimato per il 2023 in base all'incidenza annuale. Di conseguenza, la prevalenza media nazionale risulta pari a circa 227 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con una significativa eccezione in Sardegna, dove si stimano circa 420 casi ogni 100.000 abitanti [5]. Sulla base delle stime disponibili, considerando che il 66,4% dei pazienti con sclerosi multipla presenta una forma recidivante trattata con DMT e che, tra questi, il 26,2% è in trattamento con un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, il numero totale di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con ublituximab è pari a 18.236.

Condizione target

A0002 – Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante, infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce prevalentemente giovani adulti, con un'età media di esordio intorno ai 30 anni per le forme recidivanti e circa 42 anni per quelle progressive. La sua eziologia resta ancora parzialmente sconosciuta, ma è evidente una significativa predominanza del sesso femminile, con un rapporto donne-uomini compreso tra 2 e 3, in crescita negli ultimi decenni [1]. Il decorso della malattia è altamente eterogeneo e viene tradizionalmente classificato in quattro principali fenotipi: 1) *Clinically Isolated Syndrome* (CIS), 2) sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), 3) sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) e 4) sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) [1,6]. Tra queste, la SMR rappresenta la forma più comune ed è definita dalla presenza di episodi acuti di attività della malattia, noti come ricadute, seguiti da periodi di remissione. Il termine SMR è spesso usato per includere sia la SMRR che la SMSP con ricadute sovrapposte [6]. I sintomi variano ampiamente da paziente a paziente e possono includere disturbi sensoriali, debolezza muscolare e problematiche visive, con un grado di severità altrettanto variabile [7]. Questa complessità clinica si traduce in un'esperienza vissuta dai pazienti con grande incertezza rispetto all'evoluzione della malattia e alla gestione quotidiana, con ripercussioni significative sulla qualità di vita correlata alla salute (*Health-related quality of life*, HRQoL). Inoltre, le differenze individuali nella manifestazione della SMR portano a preferenze terapeutiche altamente personalizzate, influenzate da fattori clinici, psicologici e sociali [7].

A0003 – Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?

La SM è una malattia cronica multifattoriale in cui una combinazione di fattori ambientali e genetici predispone il sistema immunitario dell'individuo a danneggiare il proprio SNC. Negli ultimi anni, è emerso chiaramente che la predisposizione genetica spiega solo una parte del rischio di sviluppare SM. Fattori ambientali e legati allo stile di vita giocano un ruolo fondamentale nella genesi della malattia, e molti di questi sono modificabili, aprendo interessanti possibilità preventive, soprattutto per chi ha una familiarità con la SM. Tra i fattori più consolidati troviamo l'infezione da virus Epstein-Barr (EBV), il fumo, bassi livelli di vitamina D (spesso correlati a scarsa esposizione solare) e, più recentemente, l'obesità in adolescenza [8,9]. Alcuni fattori meno noti ma potenzialmente rilevanti includono l'esposizione a solventi organici e il lavoro notturno, entrambi associati a un aumento del rischio. Al contrario, il consumo di tabacco orale, l'infezione da citomegalovirus (CMV), l'alcol e il caffè sembrano associarsi a una diminuzione del rischio di sviluppare SM [10]. Una delle osservazioni più interessanti riguarda il periodo adolescenziale, che sembra essere una finestra temporale critica durante la quale l'esposizione a determinati fattori può avere un impatto marcato sul rischio futuro di SM. Inoltre, alcune esposizioni ambientali e comportamentali, in particolare l'infezione da EBV, il fumo e l'obesità, interagiscono con varianti genetiche del complesso HLA, in particolare con l'allele HLA-DRB1*15:01, aumentando sensibilmente il rischio di malattia [11,12]. Queste interazioni rafforzano l'ipotesi secondo cui la SM

sia principalmente una malattia immuno-mediata, nella quale i fattori esterni agiscono modulando l'immunità adattativa. Anche se i fattori genetici non sono modificabili, gli autori sottolineano come la prevenzione primaria della SM sia teoricamente possibile intervenendo su questi elementi ambientali e comportamentali. Ad esempio, smettere di fumare o evitare l'esposizione passiva al fumo potrebbe prevenire una percentuale significativa di casi. Analogamente, evitare turni notturni in età adolescenziale o giovanile, mantenere un peso corporeo sano e garantire un'adeguata esposizione solare possono rappresentare strategie semplici ma potenzialmente efficaci per ridurre il rischio [13].

A0004 – Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?

La SM è una malattia neurologica cronica e degenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata da un decorso clinico altamente variabile. Sebbene si manifesti generalmente come una condizione progressiva, i tassi e le modalità di progressione differiscono notevolmente tra i pazienti e nel tempo. Alcuni soggetti possono avere un'evoluzione lenta e relativamente benigna per molti anni, mentre in altri la disabilità può progredire in modo più rapido e imprevedibile, anche dopo un esordio inizialmente indolente [14].

Nei casi recidivanti, oltre agli attacchi clinici, può verificarsi una progressione della disabilità non correlata direttamente alle ricadute, nota come PIRA. Questa componente rende il decorso della malattia ancora più insidioso, poiché può svilupparsi anche in pazienti apparentemente stabili. Dal punto di vista patologico, la progressione della SM è sostenuta da processi neurodegenerativi e infiammazione cronica compartimentalizzata, confinata all'interno del sistema nervoso centrale. Con il passare del tempo, si osserva una transizione dalla fase infiammatoria acuta, caratterizzata da attacchi e lesioni attive, a una fase dominata dalla perdita assonale, dall'atrofia cerebrale e dal danno alla sostanza grigia e al midollo spinale, con impatti significativi sia sulla disabilità fisica che sulle funzioni cognitive. Uno dei problemi principali nella gestione della progressione è la sua diagnosi tardiva: spesso viene riconosciuta solo dopo mesi o anni di peggioramento clinico, limitando l'efficacia delle strategie terapeutiche. Un concetto emergente è quello della "progressione silenziosa", ovvero un peggioramento neurologico che avviene in assenza di segni infiammatori evidenti. Ciò suggerisce che i meccanismi degenerativi della malattia possano essere attivi anche nei pazienti che non mostrano nuove lesioni o ricadute cliniche, rendendo essenziale un monitoraggio continuo e multidimensionale [15].

Lo studio EPIC, condotto su una coorte di 517 pazienti seguiti per un periodo di dieci anni, ha mostrato che, rispetto ai dati storici, l'evoluzione della disabilità oggi risulta sensibilmente più lenta. A circa 17 anni dall'esordio, solo il 10,7% dei pazienti aveva raggiunto una disabilità grave (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS ≥ 6) e il 18,1% era evoluto in SPMS. In passato, in assenza di DMT, fino al 50% dei pazienti con forma recidivante passava a SPMS entro 15–19 anni. Questi risultati indicano che l'impiego delle DMT ha modificato il decorso naturale della malattia, ritardando la progressione della disabilità. Tuttavia, più della metà dei pazienti continua a mostrare un certo grado di peggioramento nel tempo, sottolineando la necessità di sviluppare trattamenti più efficaci, soprattutto per le forme progressive, e di adottare strumenti più sensibili per il riconoscimento precoce della progressione [16].

A0005 – Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?

Il processo patologico della SM è caratterizzato da processi di demielinizzazione e degenerazione assonale che coinvolgono diverse aree del cervello e del midollo spinale, generando una sintomatologia neurologica complessa e variabile [17]. Le manifestazioni cliniche della SM dipendono dalla localizzazione, dall'estensione e dal carico complessivo delle lesioni, ma non sempre esiste una corrispondenza diretta tra gravità dei sintomi ed evidenze radiologiche, a causa della presenza di meccanismi compensatori come la neuroplasticità e i processi di riparazione.

La sintomatologia può interessare diversi apparati e sistemi, presentandosi con segni motori, sensitivi, cognitivi, psichiatrici, oftalmologici e autonomici. Tra i sintomi motori, la debolezza muscolare, spesso percepita come pesantezza o rigidità, tende a manifestarsi inizialmente agli arti inferiori per poi estendersi bilateralmente. Spesso è associata a spasticità, iperreflessia e tremore, configurando quadri di paraparesi spastica. I disturbi sensitivi includono parestesie, dolore disestesico, formicolii e sensazioni urenti, con coinvolgimento tipico delle colonne posteriori del midollo spinale. Un segno distintivo è il segno di Lhermitte, una sensazione simile a una scossa elettrica che percorre la colonna e gli arti in seguito alla flessione del collo.

Uno dei sintomi più comuni e debilitanti è la fatica cronica (*fatigue*), che può essere accentuata dall'esposizione al calore. Tale condizione è legata a molteplici fattori, tra cui infiammazione cronica, danno assonale e alterazioni neuroendocrine. Sul piano cognitivo, la SM può compromettere memoria, attenzione, ragionamento astratto, capacità visuospatiali e velocità di elaborazione. Il declino cognitivo, che interessa una quota rilevante di pazienti, è stato associato all'atrofia del corpo calloso e alla presenza di lesioni corticali rilevabili con neuroimaging avanzato.

Sono frequenti anche manifestazioni psichiatriche, tra cui depressione, ansia, irritabilità, apatia e, più raramente, disturbi bipolari o tendenze suicide. La depressione può derivare direttamente da processi neuroinfiammatori, costituire una risposta psicologica alla cronicità della malattia o essere indotta da alcuni trattamenti farmacologici, in particolare dagli interferoni beta. Le cause di questo disturbo non sono ancora del tutto chiarite, ma sono stati ipotizzati meccanismi genetici, immuno-infiammatori e neuroendocrini, tra cui l'aumento delle citochine proinfiammatorie, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la riduzione dei fattori neurotrofici.

Dal punto di vista oftalmologico, l'opticoneurite rappresenta spesso la prima manifestazione clinica, con perdita visiva monocolare, dolore retrobulbare e disturbi del campo visivo centrale. Possono inoltre manifestarsi nistagmo, oftalmoplegia internucleare (INO), dismetria saccadica e altri disturbi del movimento oculare. In particolare, l'INO è considerata un segno clinico tipico della SM.

Le lesioni del tronco encefalico sono responsabili di una varietà di sintomi, tra cui diplopia, vertigini, disartria, disfagia e nevralgie del trigemino o del glossofaringeo. Il coinvolgimento midollare, frequentemente sotto forma di mielite trasversa, può determinare deficit motori, sensitivi e autonomici, compresi disturbi urinari e intestinali. Tali manifestazioni possono insorgere precocemente e, in alcuni casi, precedere la diagnosi formale di SM.

Anche il cervelletto è spesso coinvolto, contribuendo all'insorgenza di atassia, tremore e disartria, sintomi correlati a una maggiore disabilità e a un decorso più severo della malattia. Meno comuni, ma possibili, sono le crisi epilettiche, soprattutto in presenza di lesioni corticali, e manifestazioni

parossistiche come spasmi muscolari dolorosi e sintomi sensoriali transitori. Il dolore può derivare da meccanismi sia centrali che periferici, e includere nevralgie, spasmi, emicrania e dolore cronico disestesico, spesso localizzato agli arti inferiori. La sua gestione rappresenta una componente essenziale dell'approccio terapeutico.

Le disfunzioni vescicali, intestinali e sessuali sono molto frequenti e contribuiscono significativamente al deterioramento della qualità di vita. Anche i disturbi del movimento, come tremori, parkinsonismo e distonie, sebbene meno prevalenti, rientrano tra le manifestazioni possibili della malattia [17].

Esistono inoltre presentazioni atipiche, meno frequenti ma clinicamente rilevanti, tra cui convulsioni, esordio improvviso dei sintomi, comparsa in età estrema (<10 o >50 anni), rigidità o distonia sostenuta, disturbi corticali (aprassia, afasia, alessia, negligenza) e demenza a esordio precoce. La neurite ottica, spesso primo sintomo identificato dai pazienti, può raggiungere il picco di gravità entro due o tre settimane dall'esordio [18–20], mentre la fatica cronica si conferma come il sintomo più comune e invalidante [20].

Nel lungo termine, sia le ricadute cliniche che la progressione silenziosa, ovvero il peggioramento dei sintomi in assenza di nuove lesioni infiammatorie visibili, possono condurre a danni neurologici permanenti e a disabilità significative [16].

Infine, il decorso della SM varia considerevolmente tra i pazienti. Alcuni presentano una progressione lenta e relativamente benigna, mentre altri possono sviluppare un peggioramento rapido e imprevedibile, difficilmente prevedibile attraverso i modelli clinici attualmente disponibili. Studi recenti suggeriscono che solo le ricadute nei primi anni dalla diagnosi possano avere valore predittivo sull'evoluzione a lungo termine della malattia, sebbene ciò dipenda fortemente dalla qualità della raccolta dei dati clinici e dalla loro interpretazione [17].

Si stima che oltre l'80% delle persone affette da SM sviluppino una qualche forma di disabilità, con un impatto rilevante sulla qualità della vita (*Quality of life*, QoL), sia dal punto di vista fisico che psicologico.

L'esperienza della malattia coinvolge anche aspetti neuropsichiatrici e psicosociali, con importanti ricadute sul benessere soggettivo e sulla vita quotidiana. La depressione è tra i sintomi più frequenti e significativi, potendo insorgere già nelle fasi iniziali o con l'evoluzione del quadro clinico. Essa si manifesta con sintomi quali umore depresso persistente, anedonia, disturbi del sonno, affaticamento e, nei casi più gravi, pensieri suicidari, in linea con i criteri delle classificazioni ICD-11 e DSM-5. La prevalenza della depressione nella SM è notevolmente più alta rispetto alla popolazione generale e ad altre malattie croniche, e ha subito un ulteriore incremento durante la pandemia da COVID-19.

La depressione ha conseguenze rilevanti: peggiora la qualità della vita, ostacola il normale svolgimento delle attività quotidiane e si associa a un decorso clinico più severo, oltre ad aumentare il rischio di ideazione suicidaria [21]. Tuttavia, non è l'unico fattore extra-neurologico ad avere un impatto significativo sulla QoL. La fatica cronica correlata alla SM (MSF) è un altro sintomo molto diffuso e debilitante, che interessa tra il 53% e il 90% dei pazienti. Come la depressione, può manifestarsi anche in assenza di una grave disabilità fisica e contribuisce in modo determinante al peggioramento della percezione di salute e benessere. Numerosi studi hanno indagato la relazione tra disabilità neurologica e qualità della vita nei pazienti con SM, evidenziando che il deterioramento motorio spiega solo parzialmente la riduzione complessiva

della QoL [22]. Questo indica che altri fattori, come la depressione, la fatica e il contesto psicosociale, giocano un ruolo centrale nell'influenzare la salute percepita (HRQoL). In questo contesto, la letteratura recente ha evidenziato un crescente interesse verso il ruolo dei fattori psicosociali, tra cui il supporto familiare, le strategie di coping e l'autoefficacia, nel modulare l'impatto della malattia. Tali elementi possono attenuare l'effetto negativo dei sintomi, migliorare l'adattamento emotivo e sostenere la gestione autonoma della quotidianità. In sintesi, la SM compromette in profondità la qualità della vita non solo attraverso la disabilità fisica, ma anche mediante sintomi invisibili ma determinanti [23].

Gestione attuale della patologia

A0018 – Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?

La gestione della SMR si basa attualmente su tre principali obiettivi terapeutici: il trattamento delle ricadute acute, il controllo dei sintomi e, soprattutto, la modifica dell'attività biologica della malattia mediante le cosiddette terapie modificanti la malattia. Ognuno di questi approcci gioca un ruolo cruciale nel contenimento dell'evoluzione della malattia e nel miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

La gestione delle ricadute rappresenta un elemento fondamentale, soprattutto nelle forme recidivanti di SM. Quando si verificano episodi acuti di peggioramento neurologico, il trattamento di prima scelta prevede la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi, in particolare metilprednisolone per via endovenosa. Questi farmaci hanno un effetto antinfiammatorio rapido, contribuendo a ridurre la durata e la severità delle ricadute. Nei casi in cui i corticosteroidi non risultino efficaci o siano mal tollerati, si può ricorrere ad alternative come la somministrazione di ormone adrenocorticotropo (ACTH), la plasmaferesi (una procedura che filtra gli anticorpi e altre molecole proinfiammatorie dal sangue), le immunoglobuline per via endovenosa o, in casi selezionati, all'immunoassorbimento, una tecnica che consente di rimuovere selettivamente le immunoglobuline. Quest'ultima può essere particolarmente utile in gravidanza, in quanto preserva alcune proteine plasmatiche essenziali.

Un altro aspetto cardine nella cura della SM è il trattamento sintomatico, che mira a ridurre l'impatto quotidiano dei sintomi persistenti. La SM, infatti, può determinare una vasta gamma di disturbi, come spasticità, dolore neuropatico, affaticamento, disturbi cognitivi e della sfera emotiva, disfunzioni vescicali e intestinali, che compromettono in modo significativo la qualità della vita. Per questo, si fa ricorso a diversi farmaci mirati, come antispastici, analgesici, antidepressivi, ansiolitici e farmaci per la gestione della fatica o dei disturbi cognitivi. A questi trattamenti farmacologici si affiancano interventi non farmacologici, tra cui la riabilitazione fisica, la terapia occupazionale e il supporto psicologico, configurando un approccio olistico e multidisciplinare alla cura del paziente.

Infine, le DMT costituiscono il pilastro del trattamento a lungo termine della SM. L'obiettivo di queste terapie è modificare il decorso della malattia, riducendo la frequenza delle ricadute, rallentando la progressione della disabilità e contenendo l'attività infiammatoria osservabile alla RM. Le DMT disponibili sono numerose e si differenziano per meccanismo d'azione, via di somministrazione e profilo di tollerabilità.

Tra i trattamenti iniettabili si annoverano gli interferoni beta (come Avonex[®], Rebif[®], Betaseron[®], Plegridy[®]) e il glatiramer acetato (Copaxone[®], Glatopa[®]), impiegati da molti anni con efficacia consolidata. Le opzioni orali, introdotte più di recente, comprendono farmaci come teriflunomide (Aubagio[®]), dimetilfumarato (Tecfidera[®]) e il suo derivato diroximel fumarato (Vumerity[®]), oltre ai modulatori dei recettori della sfingosina-1-fosfato, come fingolimod (Gilenya[®]), siponimod (Mayzent[®]), ozanimod (Zeposia[®]) e ponesimod (Ponvory[®]). Una menzione particolare spetta alla cladribina (Mavenclad[®]), che si distingue per il suo regime posologico breve, somministrato solo in due cicli annuali.

Infine, sono disponibili anche terapie somministrate per infusione endovenosa, riservate spesso a forme più aggressive della malattia o a pazienti che non rispondono ad altri trattamenti. Tra queste si annoverano:

- natalizumab (Tysabri[®]);
- alemtuzumab (Lemtrada[®]);
- mitoxantrone;
- ocrelizumab (Ocrevus[®]), attualmente l'unica DMT approvata anche per la forma primaria progressiva della SM e disponibile anche in formulazione sottocutanea;
- ofatumumab (Kesimpta[®]), il quale, pur essendo un anticorpo monoclonale, viene somministrato per via sottocutanea e può essere auto-iniettato a domicilio.

La scelta del trattamento più adeguato deve essere individualizzata, tenendo conto della forma clinica della malattia, dell'attività infiammatoria, delle comorbidità e delle preferenze del paziente. In un contesto terapeutico così articolato, è fondamentale il ruolo del *team* multidisciplinare, che garantisca un monitoraggio continuo e un adattamento dinamico delle strategie terapeutiche nel tempo. In conclusione, la gestione della sclerosi multipla richiede un approccio integrato e personalizzato, che combini il trattamento delle ricadute, il controllo dei sintomi cronici e l'adozione di terapie modificanti la malattia, con l'obiettivo di migliorare il decorso clinico e la qualità della vita dei pazienti [24].

A0024 – Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?

Attualmente, la diagnosi di SM si basa su criteri clinico-radiologici aggiornati nel 2024 noti come criteri di McDonald. Questi criteri permettono di formulare una diagnosi anche dopo un solo episodio clinico, grazie all'uso di marker surrogati che dimostrano la disseminazione nello spazio e nel tempo delle lesioni nel sistema nervoso centrale. Per soddisfare il criterio di disseminazione nello spazio, le lesioni devono coinvolgere almeno due tra quattro sedi specifiche: periventricolare, corticale o giustacorticale, infratentoriale e midollo spinale. La disseminazione nel tempo può essere documentata attraverso la presenza simultanea di lesioni in fase di contrasto e non, oppure tramite la presenza di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale (*Cerebrospinal fluid*, CSF). L'analisi del CSF, tramite puntura lombare, è spesso utilizzata per confermare la diagnosi. Le bande oligoclonali sono presenti nell'80–90% dei pazienti con SM e possono sostituire l'evidenza di disseminazione temporale in caso di primo attacco. Inoltre, i *kappa free light chains* (kFLC) stanno emergendo come biomarcatore alternativo con alta sensibilità.

L'esame di riferimento è la RM, che rappresenta lo standard per l'identificazione delle lesioni demielinizzanti tipiche della SM. Viene raccomandato di effettuare una risonanza cerebrale basale

prima dell'inizio della terapia modificante la malattia, con un secondo esame a 3–6 mesi e successivamente con cadenza annuale. Anche se non raccomandata in modo universale, molti specialisti effettuano anche una risonanza del midollo spinale annuale, dato che alcune lesioni spinali possono essere asintomatiche.

Nella pratica clinica, è fondamentale escludere patologie che possono mimare la SM, come la neuromielite ottica (NMO), a malattia associata agli anticorpi anti-glicoproteina dell'oligodendrocita della mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease*, MOGAD), la neuroborreliosi, le vasculiti del SNC e alcune patologie autoimmuni sistemiche. In presenza di sintomi atipici o lesioni insolite, vengono impiegati test sierologici specifici, quali ad esempio gli anticorpi anti-aquaporina-4 (anti-AQP4), gli anticorpi anti-glicoproteina dell'oligodendrocita della mielina (anti-MOG), e pannelli di anticorpi anti-neuronali.

Infine, un'attenta valutazione clinica dei sintomi è essenziale. Sintomi atipici (es. neurite ottica bilaterale grave, cefalea, disturbi cognitivi acuti) richiedono ulteriori accertamenti per escludere altre patologie [25].

Attualmente, in Italia, la diagnosi di sclerosi multipla si fonda su criteri clinico-strumentali condivisi a livello internazionale, adattati nella pratica clinica italiana dalle linee guida ufficiali pubblicate nel 2022 dal Sistema Nazionale Linee Guida, con il contributo della Società Italiana di Neurologia (SIN). Il processo diagnostico si articola in una sequenza che inizia dall'identificazione dei sintomi caratteristici, passa attraverso esami di laboratorio e strumentali e si conclude con una valutazione specialistica basata sui criteri rivisitati di McDonald del 2024. Questo aggiornamento introduce un approccio più flessibile e biologicamente orientato, che valorizza l'uso di biomarcatori liquorali e di imaging avanzato, riducendo la necessità obbligatoria della dimostrazione della disseminazione nel tempo in presenza di evidenze robuste [26].

Nel sospetto di SM, prima di richiedere una valutazione neurologica, si raccomanda l'esecuzione di esami ematochimici di base che includano emocromo, indici infiammatori, funzionalità epatica e renale, dosaggio di calcio, glucosio, vitamina B12, funzionalità tiroidea e sierologia per HIV. Questi esami servono a escludere altre condizioni che possono mimare la presentazione clinica della SM.

È essenziale sottolineare che la diagnosi non deve basarsi esclusivamente sui reperti di RM. Sebbene la RM rappresenti uno strumento diagnostico fondamentale per identificare la disseminazione delle lesioni nel tempo e nello spazio, è necessaria una valutazione clinica approfondita. Pertanto, la diagnosi di SM deve essere posta esclusivamente da uno specialista neurologo, il quale applicherà i criteri di McDonald aggiornati. Tali criteri prevedono, per la forma a ricadute e remissione, la presenza di almeno due eventi neurologici compatibili con SM in tempi diversi e lesioni localizzate in più aree del sistema nervoso centrale; per la forma secondariamente progressiva, un decorso neurologico peggiorativo dopo una fase di ricadute; mentre per la forma primariamente progressiva è richiesto un deterioramento neurologico costante per almeno un anno.

Nel complesso, il percorso diagnostico delineato nelle linee guida ha l'obiettivo di evitare diagnosi errate o ritardi, garantendo un accesso tempestivo a trattamenti specifici. La diagnosi precoce e accurata consente infatti di avviare rapidamente terapie che possono modificare l'evoluzione della malattia, migliorando la prognosi e la qualità di vita dei pazienti [27].

A0025 – Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?

La gestione della SM presenta importanti convergenze metodologiche e principi condivisi tra le principali linee guida internazionali ed italiane, pur distinguendosi per alcune specificità legate al contesto sanitario di riferimento e all'impostazione metodologica. Le linee guida europee ECTRIMS/EAN del 2018 pongono l'accento su un approccio *evidence-based* al trattamento farmacologico della malattia, privilegiando l'impiego precoce delle DMT, anche nei pazienti con CIS, qualora sia presente evidenza radiologica suggestiva di SM. La raccomandazione a iniziare precocemente la terapia si fonda sull'assunto, supportato da dati di efficacia, che un intervento tempestivo possa ridurre la frequenza delle recidive e ritardare la progressione della disabilità. Le scelte terapeutiche vengono individualizzate in base al fenotipo clinico della malattia, alla gravità dell'attività infiammatoria, al profilo rischio-beneficio dei farmaci, nonché alla tollerabilità, alle comorbidità e alle preferenze espresse dalla persona con SM. Le opzioni farmacologiche includono preparati iniettabili, orali e per infusione endovenosa, con l'indicazione ad adottare terapie ad alta efficacia nei casi di malattia altamente attiva o resistente a precedenti trattamenti [28].

Parallelamente, le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (NG220), in un'ottica multidimensionale, propongono un modello di gestione complesso e centrato sulla persona, che integra il trattamento delle recidive, la gestione sintomatologica, la riabilitazione e il supporto psicologico e sociale. Le DMT vengono raccomandate precocemente per modificare il decorso biologico della malattia, ma il processo decisionale terapeutico è strettamente integrato con la valutazione globale del paziente, includendo parametri neurologici, cognitivi, emotivi e funzionali. La gestione delle ricadute si basa sull'impiego di corticosteroidi ad alto dosaggio, privilegiando la via orale, mentre la valutazione periodica dell'evoluzione clinica e delle necessità assistenziali avviene attraverso una revisione annuale condotta da specialisti esperti in SM. L'approccio NICE evidenzia inoltre la necessità di una presa in carico coordinata e interprofessionale, capace di rispondere alle complesse esigenze delle persone affette da SM nel lungo termine [29].

In Italia, la linea guida pubblicata nel 2022 dall'Istituto Superiore di Sanità, con il coordinamento metodologico della Fondazione GIMBE e il contributo multidisciplinare di diverse società scientifiche e dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, si configura come uno strumento di sintesi e adattamento delle raccomandazioni europee e inglesi al contesto nazionale. Essa articola la gestione della SM in un percorso che comprende diagnosi, trattamento farmacologico e sintomatico, riabilitazione, informazione, supporto e coordinamento dell'assistenza. Particolare rilievo è attribuito alla diagnosi precoce, che deve essere formulata da un neurologo esperto secondo criteri diagnostici aggiornati, e alla personalizzazione del trattamento attraverso l'impiego delle DMT, selezionate in base all'attività clinica e radiologica della malattia. La gestione italiana si distingue per l'enfasi posta sul coordinamento interprofessionale dell'assistenza e sull'omogeneità degli interventi sul territorio nazionale, promuovendo un approccio centrato sulla persona, aggiornato periodicamente in base alle nuove evidenze scientifiche, e volto a garantire equità, qualità e continuità nelle cure [27].

In conclusione, mentre le linee guida ECTRIMS/EAN si focalizzano sull'ottimizzazione del trattamento farmacologico secondo principi di efficacia e tempestività, e le NICE abbracciano una visione integrata del benessere complessivo della persona affetta, le linee guida italiane

rappresentano un punto di convergenza tra queste prospettive, con un adattamento sistemico alle realtà organizzative e assistenziali del SSN, finalizzato a migliorare in modo omogeneo l'assistenza alle persone con sclerosi multipla.

Utilizzo

A0001 – Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?

Ublituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20, capace di indurre la deplezione delle cellule B attraverso un meccanismo di citotossicità anticorpo-dipendente (*Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*).

In virtù del suo bersaglio terapeutico, ublituximab si colloca nella medesima categoria farmacologica di ofatumumab e ocrelizumab, condividendo con quest'ultimo non solo il meccanismo d'azione ma anche la modalità di somministrazione endovenosa e la frequenza semestrale dei cicli terapeutici. Pertanto, si prevede che il ruolo clinico di ublituximab nella gestione della SM sarà sovrapponibile a quello di ocrelizumab, soprattutto nei pazienti con forme recidivanti ad elevata attività.

La scelta di un trattamento anti-CD20 dovrebbe tener conto della disponibilità e accettabilità, da parte del paziente, della via di somministrazione e della frequenza dei trattamenti. Ublituximab può dunque rappresentare un'opzione preferibile per quei pazienti in cui il neurologo esperto ha individuato come più appropriata una strategia terapeutica basata su deplezione delle cellule B e che manifestano una maggiore aderenza o propensione a ricevere il trattamento mediante infusione in ambiente ospedaliero, ogni sei mesi, piuttosto che attraverso somministrazioni autogestite di tipo sottocutaneo con cadenza mensile, come nel caso di ofatumumab. Un ulteriore vantaggio di ublituximab è rappresentato dalla ridotta durata delle infusioni successive alla prima, pari a un'ora, rispetto ai comparatori inclusi nell'analisi [2].

In questo contesto, l'introduzione di ublituximab amplia le opzioni terapeutiche disponibili e contribuisce a rafforzare l'individualizzazione del trattamento nella SM, assecondando le esigenze cliniche e le preferenze soggettive in un'ottica di medicina personalizzata [30,31].

Topic & Issue del dominio

Descrizione delle caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

Tabella 3 – Topic & Issues Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

Topic	Issue	Assessment element ID
Caratteristiche della tecnologia	Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?	B0001
	Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?	B0002
	Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?	B0004
Stato Regulatorio	Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?	A0020
	Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?	A0021
	Che tipo di dati/registri e/o registri sono necessari per monitorare l'uso della tecnologia e del/i comparatore/i?	B0010
Altro	Chi produce la tecnologia?	A0022

Caratteristiche della tecnologia

B0001 – Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?

Ublituximab rappresenta una nuova tecnologia terapeutica basata su un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 di tipo I, specificamente diretto contro l'antigene CD20, una glicoproteina di membrana espressa sui linfociti B dallo stadio pre-B fino alle cellule B della memoria. Tale anticorpo è stato oggetto di una glicoingegnerizzazione mirata ad aumentare l'affinità di legame con il recettore Fc γ R11a, anche in presenza di suoi polimorfismi, rispetto agli altri DMT anti-CD20 disponibili. La somministrazione di ublituximab avviene per via endovenosa secondo un preciso schema posologico. La dose iniziale si compone di due infusioni: la prima prevede la somministrazione di 150 milligrammi (mg) diluiti in 250 millilitro (mL) di soluzione salina allo 0,9%, infusi nell'arco di circa 4 ore. Dopo due settimane, si effettua la seconda infusione da 450 mg, sempre in 250 mL di soluzione salina, con durata di circa 1 ora. Le dosi successive consistono in un'infusione singola da 450 mg ogni 24 settimane (cioè ogni 6 mesi), sempre somministrata in un'ora. È fondamentale rispettare un intervallo minimo di cinque mesi tra una dose e l'altra.

Per ridurre la probabilità e la gravità delle reazioni correlate all'infusione, è necessario effettuare una premedicazione prima di ogni somministrazione di ublituximab. Tale premedicazione prevede la somministrazione di 100 mg di metilprednisolone (oppure di desametasone alla dose di 10–20 mg) e di un antistaminico; entrambi i farmaci possono essere somministrati per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o orale, 30–60 minuti prima dell'infusione. A discrezione del medico, può essere somministrato anche un antipiretico, come il paracetamolo, che può essere assunto anche per via orale.

Durante l'infusione di ublituximab, e per almeno un'ora dopo il completamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'eventuale insorgenza di reazioni correlate all'infusione (*Infusion-related reaction*, IRR). L'osservazione clinica è particolarmente importante in occasione della prima dose, momento in cui tali reazioni si manifestano con maggiore frequenza. A partire dalla terza infusione, in considerazione del profilo di sicurezza e della gestione generalmente agevole del farmaco, non è generalmente necessario alcun monitoraggio post-infusione, salvo nei casi in cui siano state precedentemente osservate IRR e/o fenomeni di ipersensibilità [2,30,32].

Per quanto riguarda i comparatori, il confronto viene effettuato principalmente con altri due anticorpi monoclonali anti-CD20 già impiegati nel trattamento della sclerosi multipla recidivante: ocrelizumab e ofatumumab.

- Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1, anch'esso diretto contro l'antigene CD20, che esercita la sua azione attraverso un insieme di meccanismi effettori comprendenti ADCC, la citotossicità complemento-dipendente (*Complement-Dependent Cytotoxicity*, CDC), la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*, ADCP) e induzione di apoptosi. È somministrato per via endovenosa o sottocutanea ogni sei mesi, e richiede premedicazione sistemica per ridurre il rischio di IRR. A livello clinico, ocrelizumab è indicato sia per la sclerosi multipla recidivante che per la forma primariamente progressiva, offrendo un'opzione terapeutica consolidata nella pratica clinica per pazienti con fenotipi a maggiore attività [33].
- Ofatumumab, invece, è un anticorpo monoclonale completamente umano, anch'esso appartenente alla classe IgG1, con elevata affinità per un epitopo distinto del CD20. A differenza di ublituximab e ocrelizumab, ofatumumab è somministrato per via

sottocutanea e destinato all'autosomministrazione da parte del paziente. Il suo meccanismo d'azione si basa principalmente sulla CDC, con un contributo minore da parte dell'ADCC. L'inizio della terapia prevede tre somministrazioni settimanali seguite da un regime di mantenimento mensile. La tollerabilità complessiva è buona, con bassa incidenza di reazioni sistemiche gravi e senza necessità routinaria di premedicazione [34].

Oltre a questi, sono stati presi in considerazione per il confronto ponesimod e cladribina. Il primo è un modulatore del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1PR), che blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico. Il meccanismo mediante il quale ponesimod esercita i suoi effetti terapeutici sulla SM può includere una riduzione della migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale. Il secondo è un analogo della deossadenosina. All'interno delle cellule, alte concentrazioni di cladribina aumentano l'espressione della deossicitidina chinasi (*Deoxycytidine kinase*, DCK), portando all'apoptosi dei linfociti.

Entrambi i farmaci vengono somministrati per via orale [35,36].

B002 - Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?

Ublituximab appartiene alla classe degli anticorpi monoclonali anti-CD20 ed ha specifiche proprietà farmacologiche che ne differenziano il profilo rispetto ai comparatori attualmente disponibili. Il beneficio dichiarato della molecola risiede principalmente nella combinazione tra efficacia immunologica, rapidità d'azione, profilo di tollerabilità e ottimizzazione logistica della somministrazione.

Dal punto di vista farmacodinamico, ublituximab esercita la sua attività terapeutica prevalentemente attraverso l'ADCC, meccanismo che consente una deplezione rapida e marcata della popolazione linfocitaria B CD20+, con una riduzione pari a circa il 96% già a 24 ore dalla prima somministrazione. Questo effetto è favorito da un processo di glicoingegnerizzazione che aumenta l'affinità di legame con i recettori Fc γ RIIIa, anche nei soggetti portatori di varianti genetiche associate a una minore reattività. In questo modo, l'anticorpo riesce a interagire in modo più efficace e stabile con i recettori rispetto ad altri anticorpi anti-CD20, superandoli in termini di forza e qualità dell'interazione molecolare con il bersaglio. Al contrario, la CDC, tradizionalmente associata a una maggiore incidenza di IRR, risulta meno marcata con ublituximab, il che si traduce in un potenziale vantaggio clinico in termini di tollerabilità e riduzione delle IRR [2,30,31].

Rispetto a ocrelizumab, con cui condivide la modalità di somministrazione per via endovenosa e la frequenza semestrale del mantenimento, ublituximab presenta una durata di infusione significativamente inferiore. Tale aspetto non solo rende la terapia meno onerosa in termini di tempo per il paziente, ma contribuisce anche a una maggiore efficienza nell'organizzazione delle risorse nei centri clinici deputati alla somministrazione del farmaco, migliorando così l'accessibilità e la sostenibilità del trattamento. Inoltre, il regime di monitoraggio post-infusione è ottimizzato: mentre con ocrelizumab è previsto un monitoraggio di almeno un'ora dopo ogni infusione, ublituximab, grazie alla ridotta incidenza di IRR, non richiede più tale sorveglianza a partire dalla terza infusione, qualora il paziente non abbia manifestato reazioni nelle precedenti somministrazioni. Questo consente una riduzione stimata del 60% delle ore di monitoraggio il

primo anno e una completa eliminazione delle stesche dal secondo anno in poi, parallelamente a una riduzione del tempo complessivo di infusione del 60% dal secondo anno [2,30].

Infine, una recente *network* metanalisi ha confermato che ublituximab possiede un profilo clinico di efficacia e sicurezza comparabile, se non superiore, agli altri anticorpi monoclonali anti-CD20 attualmente rimborsati in Italia. In particolare, per quanto riguarda il tasso annualizzato di ricadute (*Annualized Relapse Rate*, ARR), ublituximab si colloca tra le tre terapie più efficaci rispetto al placebo, con un *rate ratio* (RR) di 0,31 (*Credible Interval*, CI 95%: 0,21–0,45), risultato sovrapponibile a quello di alemtuzumab e ofatumumab, e più favorevole rispetto ad altri anti-CD20 come ocrelizumab (RR 0,34). Per quanto concerne invece la progressione della disabilità (misurata come *3-month* e *6-month Confirmed Disability Progression*, 3mCDP e 6mCDP), ublituximab non risulta tra i primi tre trattamenti più efficaci. Il suo *hazard ratio* (HR) rispetto al placebo è pari a 0,59 (CI 95%: 0,31–1,08) per la 3mCDP e 0,52 (CI 95%: 0,25–1,08) per la 6mCDP: valori numericamente favorevoli, ma non statisticamente significativi, poiché gli intervalli di confidenza includono l'unità. Al contrario, ocrelizumab, alemtuzumab e ofatumumab mostrano una riduzione della progressione clinicamente rilevante e statisticamente significativa [6]. Tali caratteristiche rendono ublituximab una strategia terapeutica potenzialmente vantaggiosa soprattutto sul piano organizzativo, grazie alla breve durata infusionale e alla buona tollerabilità. Sebbene i dati sull'efficacia siano positivi, il profilo complessivo risulta in linea con altri farmaci della stessa classe, suggerendo una maggiore valorizzazione in termini di appropriatezza d'uso.

B0004 – Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?

Nel contesto della SM, la decisione di adottare nuove tecnologie terapeutiche, come ublituximab, è affidata a neurologi specialisti operanti in centri autorizzati. Questi professionisti valutano l'appropriatezza del trattamento basandosi su evidenze cliniche, profilo di rischio del paziente, comorbidità e preferenze individuali. La prescrizione di farmaci innovativi è regolamentata da normative specifiche, come la Nota 65 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che limita la prescrizione a centri specializzati secondo modalità adottate dalle Regioni e Province autonome [37]. Inoltre, l'utilizzo di ublituximab è subordinato al rispetto dei criteri di eleggibilità clinica stabiliti da AIFA e riportati nella relativa scheda di prescrizione, che definisce le condizioni per la rimborsabilità e l'appropriatezza terapeutica [38].

Le linee guida italiane, elaborate dalla SIN e pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare nella gestione della SM. Questo approccio coinvolge diverse figure professionali, tra cui neurologi, fisiatristi, psicologi e terapisti occupazionali, per garantire una presa in carico globale del paziente [27].

Inoltre, modelli organizzativi come la *SM Care Unit* promuovono una gestione integrata e centrata sul paziente, evidenziando la necessità di un coordinamento efficace tra le diverse figure sanitarie coinvolte. Pertanto, l'introduzione e l'utilizzo di nuove tecnologie terapeutiche nella SM richiedono un processo decisionale condiviso, basato su evidenze scientifiche e realizzato all'interno di strutture sanitarie accreditate, con il supporto di un'*équipe* multidisciplinare esperta [39].

Stato regolatorio

A0020 – Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?

Ublituximab ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA per il trattamento di pazienti adulti affetti da SMR, caratterizzate da attività di malattia evidenziata mediante criteri clinici o radiologici. In seguito alla valutazione positiva rapporto Beneficio/Rischio, la Commissione Europea (CE) ha formalmente concesso l'autorizzazione alla commercializzazione il 31 maggio 2023, nell'ambito della procedura centralizzata europea [2].

Successivamente, il medicinale, commercializzato con il nome BRIUMVI[®], è stato inserito nell'elenco dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata e destinati esclusivamente all'ambito ospedaliero, come previsto dalla Determina n. 90 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 175 del 28 luglio 2023, in conformità alla sezione C(nn) dell'allegato relativo ai medicinali soggetti a particolari condizioni di prescrizione e dispensazione [40].

L'utilizzo di ublituximab è regolato da una scheda AIFA dedicata, che definisce i criteri di eleggibilità clinica e le modalità di monitoraggio da parte dei centri prescrittori, nell'ambito dei programmi nazionali finalizzati al controllo dell'appropriatezza e della rimborsabilità dei farmaci per la sclerosi multipla. Il riconoscimento della rimborsabilità da parte del SSN è stato ufficializzato con la pubblicazione della Determina AIFA n.3 del 10 gennaio 2025, apparsa nella Gazzetta Ufficiale n. 17 del 22 gennaio 2025, sancendo la piena accessibilità terapeutica del farmaco Briumvi sul territorio nazionale secondo le modalità previste dalla normativa vigente. La prescrizione e l'erogazione del medicinale sono subordinate all'attivazione del Piano Terapeutico *Webcare*, riservato alle linee di trattamento successive alla prima o alle forme gravi ad evoluzione rapida, e richiedono il rispetto della relativa scheda di monitoraggio AIFA, che include sia i criteri di eleggibilità sia la valutazione periodica della risposta clinica [41].

A0021 – Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?

La tecnologia terapeutica rappresentata da ublituximab, commercializzata con il nome BRIUMVI[®] ha ottenuto in Italia la classificazione in classe di rimborsabilità H, riservata ai medicinali erogabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili. Tale classificazione è stata ufficializzata mediante la Determina AIFA n.3/2025, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 17 del 22 gennaio 2025. La formulazione autorizzata corrisponde a un concentrato per soluzione per infusione da 150 mg (25 mg/ml), confezionato in flaconcini da 6 ml. Il contratto di rimborsabilità ha validità pari a ventiquattro mesi a decorrere dalla data di efficacia della determina [41].

B0010 – Che tipo di dati/registri e/o registri sono necessari per monitorare l'uso della tecnologia e del/i comparatore/i?

L'uso di ublituximab nella gestione della SMR è monitorato attraverso un sistema di raccolta dati che consenta di verificare l'appropriatezza prescrittiva, la sicurezza e l'efficacia clinica del trattamento, in linea con la normativa italiana e le indicazioni AIFA. La prescrizione del farmaco è

infatti subordinata all'attivazione di una scheda AIFA specifica, che definisce i criteri clinici di eleggibilità del paziente, le modalità di monitoraggio clinico e prevede valutazioni periodiche della risposta terapeutica. Tale monitoraggio include il controllo di parametri clinici, neurologici e di laboratorio, nonché il *follow-up* radiologico, con la compilazione e l'aggiornamento della scheda per ciascun paziente trattato [38].

Altro

A0022 – Chi produce la tecnologia?

La tecnologia in oggetto, ublituximab (BRIUMVI®), è prodotta da Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L., la quale detiene l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) per questo medicinale. Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L. è responsabile della produzione, distribuzione e commercializzazione di ublituximab sul mercato italiano, assicurando la conformità del prodotto ai requisiti normativi vigenti e garantendo la disponibilità del farmaco per il trattamento della SMR [42].

Topic & Issue del dominio

Sicurezza (SAF)

Tabella 4 – Topic & Issues Sicurezza (SAF)

Topic	Issue	Assessment element ID
Sicurezza del paziente	Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	C0008
	I danni sono correlati al dosaggio o alla frequenza di applicazione della tecnologia?	C0002
	Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso della tecnologia?	C0005
	La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?	C0007

Sicurezza del paziente

C0008 – Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?

Il profilo di sicurezza di ublituximab è risultato complessivamente accettabile e coerente con quello atteso per la classe degli anticorpi monoclonali anti-CD20. Negli studi clinici pivotal ULTIMATE I e II, ublituximab ha mostrato un'incidenza di eventi avversi (*adverse event*, AE) simile o inferiore rispetto al comparatore teriflunomide. La percentuale di pazienti che ha sperimentato almeno un AE è stata comparabile tra i due gruppi in entrambi gli studi, mentre gli eventi avversi severi (*severe adverse event*, SAE) sono risultati globalmente in linea con quelli osservati con teriflunomide. In particolare, è stato registrato un lieve aumento delle infezioni, soprattutto a carico dell'apparato respiratorio, come atteso per i farmaci di questa classe, mentre non sono emerse infezioni opportunistiche in nessuno dei due bracci.

Le IRR hanno rappresentato l'evento più caratteristico del trattamento con ublituximab, con una frequenza complessiva di circa il 47,7% e con picchi fino al 50% dei pazienti durante la prima infusione. Tali reazioni sono state prevalentemente di grado lieve o moderato e tendono a ridursi con le somministrazioni successive, ma restano non trascurabili dal punto di vista organizzativo e della *compliance*, in quanto richiedono premedicazione e un attento monitoraggio clinico, almeno nelle fasi iniziali del trattamento. Nel confronto indiretto con altri anticorpi anti-CD20, come ocrelizumab e ofatumumab, il profilo di rischio di ublituximab non mostra vantaggi sostanziali. La frequenza e la gravità delle reazioni infusionali sono simili a quelle già note per ocrelizumab, mentre il rischio di infezioni appare sovrapponibile.

Dal punto di vista immunologico, sono state rilevate differenze nei livelli di immunoglobuline, in particolare una maggiore incidenza di ipogammaglobulinemia (soprattutto IgM) nei pazienti trattati con ublituximab. Analogamente agli altri anticorpi anti-CD20, esiste un rischio teorico di immunosoppressione cumulativa, con possibili infezioni opportunistiche e progressiva riduzione dei livelli immunoglobulinici nel lungo termine, sebbene i dati disponibili non abbiano evidenziato emergenze di particolare rilievo e restino tuttora insufficienti per trarre conclusioni definitive.

Per quanto riguarda la sicurezza oncologica, nei *trial* a breve termine non sono emersi segnali specifici di aumento del rischio di neoplasie. Tuttavia, la numerosità limitata dei pazienti e la durata relativamente breve del *follow-up* non consentono di escludere completamente rischi sul lungo periodo, già noti come potenziali rischi di classe per gli anticorpi anti-CD20.

I dati dello studio di estensione open label (*open-label extension*, OLE) hanno confermato la stabilità del profilo di sicurezza di ublituximab per oltre cinque anni di trattamento, senza l'emergere di nuovi segnali di rischio. Inoltre, il tasso di AE totali, inclusi quelli correlati al trattamento e le infezioni, è risultato inferiore nel periodo in doppio cieco (*double-blind period*, DBP) rispetto al periodo prolungato (DBP + OLE) suggerendo un miglioramento della tollerabilità nel tempo.

Di recente, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) ha tuttavia riconosciuto una possibile associazione causale tra ublituximab e l'insorgenza di encefalite, meningite o meningoencefalite sulla base dei dati disponibili provenienti da sperimentazioni cliniche e da segnalazioni spontanee. Pertanto, è stato raccomandato che le informazioni di prodotto dei medicinali contenenti ublituximab vengano

aggiornate di conseguenza. Sebbene l'incidenza sia considerata bassa o medio-bassa, l'evento sottolinea l'importanza di un monitoraggio continuo e sistematico, soprattutto nei pazienti fragili o polimorbidi, spesso sottorappresentati nei *trial* clinici, per i quali il profilo di rischio non può dirsi completamente caratterizzato [2]. Ublituximab è, dunque, sottoposto a monitoraggio addizionale, che implica la necessità di una farmacovigilanza rafforzata per la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Tuttavia, non sono richiesti programmi di *risk management* addizionali rispetto agli standard già applicati agli altri anticorpi anti-CD20 [2].

Nel confronto con i comparatori anti-CD20 già approvati, come ocrelizumab e ofatumumab, pur mancando confronti diretti negli studi ULTIMATE, il profilo di sicurezza di ublituximab appare complessivamente sovrapponibile e coerente con quello della classe, confermandone l'adeguatezza e la prevedibilità nella gestione clinica [2,43-45].

Tra i comparatori considerati nell'analisi, ponesimod, modulatore selettivo del recettore 51P1 somministrato per via orale, ha mostrato nei *trial* registrativi un profilo di sicurezza globalmente favorevole e coerente con la classe degli 51P-modulatori. Nello studio OPTIMUM, l'incidenza complessiva di AE e SAE è stata simile a quella di teriflunomide, sebbene le interruzioni di trattamento siano risultate più frequenti nel braccio ponesimod, suggerendo una tollerabilità meno costante nel tempo. Gli eventi avversi più comuni sono stati nasofaringite (30%), cefalea (24%) e infezioni respiratorie superiori (21%), generalmente di grado lieve-moderato. L'uso di ponesimod richiede attenzione agli effetti di classe, quali bradicardia e alterazioni della funzione respiratoria, pur con una gestione clinica consolidata [46].

Il profilo di sicurezza delle compresse di cladribina, invece, viene descritto nei *trial* CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE-MS e nel registro PREMIERE, dove i principali eventi avversi sono stati cefalea e alterazioni ematologiche (linfopenia, leucopenia e neutropenia). La linfopenia di grado 3 si è verificata nel 25% dei pazienti e quella di grado 4 in meno dell'1%, con recupero entro i due anni successivi. Le infezioni, comprese quelle gravi e opportunistiche, si sono verificate con frequenza simile al placebo, con un modesto aumento di herpes zoster, generalmente benigno. Non sono emersi segnali di aumento del rischio di neoplasie, neppure a lungo termine, né di tumori ematologici o linfoproliferativi [47].

Il confronto indiretto tra le tre terapie evidenzia differenze legate al meccanismo d'azione e alla modalità di somministrazione. Ublituximab si associa più frequentemente a reazioni da infusione e a modificazioni immunoglobuliniche, con un rischio infettivo che richiede sorveglianza a lungo termine e un recente aggiornamento regolatorio di potenziali eventi neuroinfiammatori. Ponesimod presenta un profilo di eventi avversi prevalentemente lieve-moderato, con buona gestibilità clinica, ma con tassi di interruzione superiori, suggerendo un impatto maggiore sulla tollerabilità quotidiana. Cladribina, infine, si distingue per un profilo di sicurezza caratterizzato soprattutto da linfopenia, in gran parte reversibile, con basso tasso di infezioni gravi o neoplasie e con vantaggi in termini di *compliance* legati alla somministrazione intermittente [36]. Nel complesso, pur in assenza di studi comparativi diretti, si può concludere che tutti e tre i farmaci presentano un profilo di sicurezza accettabile, ma con criticità peculiari che devono essere attentamente considerate nella pratica clinica, anche in relazione alle caratteristiche del singolo paziente e al bilancio rischio-beneficio.

C0002 - I danni sono correlati al dosaggio o alla frequenza di applicazione della tecnologia?

Nell'ambito del trattamento della SMR, l'esperienza clinica con dosi superiori a quella endovenosa (EV) approvata risulta essere limitata. In particolare, la dose massima testata nei pazienti affetti da SMR è stata di 600 mg, come riportato in uno studio di fase II volto alla determinazione della dose ottimale. Le reazioni avverse osservate a tale dosaggio sono risultate complessivamente in linea con il profilo di sicurezza emerso dagli studi cardine su ublituximab, suggerendo che, almeno entro i limiti delle dosi testate, non si evidenzia una chiara correlazione dose-dipendente con un aumento della tossicità.

In caso di sovradosaggio non è disponibile un antidoto specifico, e la raccomandazione clinica è quella di interrompere immediatamente l'infusione e monitorare attentamente il paziente per l'insorgenza di IRR, che possono includere sintomi quali ipertensione, brividi, cefalea, tachicardia, nausea, dolore addominale, irritazione della gola, eritema e, nei casi più gravi, reazione anafilattica. Per minimizzare la frequenza e la severità delle IRR, è prevista una premedicazione obbligatoria con corticosteroidi e antistaminico, eventualmente accompagnata da un antipiretico come il paracetamolo. Inoltre, viene raccomandato il monitoraggio del paziente durante le infusioni, in particolare per almeno un'ora dopo il completamento delle prime due somministrazioni, mentre per le infusioni successive il monitoraggio è richiesto solo in presenza di precedenti episodi di IRR o ipersensibilità. Sebbene queste precauzioni indichino una maggiore attenzione nelle fasi iniziali del trattamento, non emergono dati che documentino una correlazione sistematica tra la frequenza di somministrazione e un aumento del rischio di eventi avversi. In sintesi, i dati attualmente disponibili non evidenziano una correlazione inequivocabile tra il dosaggio o la frequenza di applicazione di ublituximab e l'insorgenza di danni, pur richiedendo cautela in caso di dosi elevate e nelle prime somministrazioni. Tuttavia, si sottolinea che l'esperienza clinica con dosaggi superiori a quello approvato è ancora limitata, e pertanto non è possibile escludere in maniera definitiva un potenziale rischio dose-correlato [2].

C0005 – Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso della tecnologia?

L'uso di ublituximab può comportare rischi significativi per determinati gruppi di pazienti, motivo per cui nei *trial* clinici registrativi sono stati definiti stringenti criteri di esclusione a tutela della sicurezza e dell'efficacia del trattamento. Non sono stati inclusi nei *trial* soggetti con SMPP, donne in gravidanza o allattamento, pazienti con durata di malattia superiore a 10 anni e con punteggio EDSS inferiore a 2,0, nonché individui con controindicazioni alla risonanza magnetica o al gadolinio, altre patologie neurologiche che potessero mimare la SM, infezioni croniche di rilievo clinico (tubercolosi, epatiti, HIV), neoplasie in atto, malattie linfoproliferative o trapianto di midollo. Sono stati inoltre esclusi pazienti già trattati con altri farmaci diretti contro le cellule B, come alemtuzumab, natalizumab, teriflunomide, leflunomide, o con trapianto di cellule staminali, così come soggetti che non avessero rispettato i tempi di *wash-out* previsti o che assumessero farmaci non compatibili (es. fenitoina, warfarin, colestiramina, erba di San Giovanni). La partecipazione è stata preclusa anche a persone con patologie epatiche gravi, citopenie clinicamente significative, immunodeficienze congenite o acquisite, insufficienza renale avanzata, disfunzioni midollari,

allergie a corticosteroidi, difenidramina o anticorpi murini/chimerici, e a chi avesse gravi patologie cardiache, vascolari o sistemiche non controllate (es. aritmie con QTc lungo, angina instabile, scompenso cardiaco). Infine, sono stati esclusi anche i pazienti privi di immunità alla varicella o recentemente vaccinati con virus vivi attenuati, così come coloro che erano già coinvolti in altri studi interventistici. È importante sottolineare che i pazienti inclusi nei *trial* erano prevalentemente giovani-adulti, in buone condizioni generali e privi di comorbidità rilevanti, limitando la possibilità di estendere direttamente i dati di sicurezza alla popolazione *real-world*, che include soggetti anziani, immunocompromessi o con patologie concomitanti.

Nella pratica clinica, sono individuabili ulteriori gruppi suscettibili, nei quali il trattamento con ublituximab è controindicato o richiede estrema cautela. Rientrano in questa categoria i pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, soggetti con infezioni gravi in corso o immunocompromissione marcata, e persone affette da neoplasie maligne attive. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti con pregressi episodi di IRR, che necessitano di monitoraggio prolungato almeno durante le prime due somministrazioni. I pazienti immunocompromessi, in particolare quelli con linfopenia o neutropenia severa, sono a maggior rischio di infezioni gravi potenzialmente letali. Durante gli studi clinici, sono stati riportati casi fatali di encefalite da virus del morbillo, polmonite e salpingite postoperatoria in pazienti trattati con ublituximab. Inoltre, il trattamento con anticorpi anti-CD20 è stato, seppur raramente, associato allo sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) da virus JC, in particolare in presenza di fattori predisponenti come età avanzata, linfopenia persistente e terapia immunosoppressiva concomitante. I pazienti con positività per virus dell'epatite B devono essere sottoposti a *screening* approfondito, poiché la terapia può indurre la riattivazione del virus con esiti anche fatali, come epatite fulminante o insufficienza epatica. Ublituximab non deve essere somministrato in presenza di infezione attiva da HBV.

Un'ulteriore categoria a rischio è costituita dai neonati esposti in utero al farmaco, nei quali può persistere una deplezione linfocitaria significativa, con rischio aumentato in caso di somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati. In questi casi è raccomandato monitorare i livelli di cellule B CD19+ prima della vaccinazione e valutare la risposta immunitaria in collaborazione con uno specialista [2,48].

C0007 – La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?

Per ublituximab, i principali danni dipendenti dall'utente riguardano le IRR; per limitarle è indispensabile la premedicazione e l'osservazione del paziente durante e dopo la somministrazione, con eventuale necessità di rallentare o interrompere l'infusione. Rientrano in questa categoria anche il rischio di infezioni gravi, compresa la riattivazione dell'epatite B, e la controindicazione alla somministrazione di vaccini vivi: tali rischi impongono *screening* preventivo e sorveglianza clinica costante [2].

Analogamente, ocrelizumab e ofatumumab, due anticorpi anti-CD20, condividono molte delle stesse criticità: le reazioni da infusione (ocrelizumab) o da iniezione sottocutanea (ofatumumab) richiedono premedicazione, monitoraggio clinico durante e dopo la somministrazione e gestione attenta di eventuali sintomi acuti. Inoltre, anche in questi casi, il rischio di infezioni gravi,

riattivazione di epatite B e controindicazione a vaccini vivi rende necessario uno screening completo e una sorveglianza continua, con eventuale rinvio della somministrazione in presenza di condizioni cliniche a rischio [33,34].

Per ponesimod, i danni evitabili dipendono soprattutto da una gestione inadeguata dell'inizio della terapia: la possibile bradicardia o bradiaritmia richiede titolazione graduale e, in alcuni casi, monitoraggio della prima dose; è inoltre fondamentale considerare le interazioni con farmaci che riducono la frequenza cardiaca, così come monitorare la funzionalità epatica e respiratoria per prevenire epatotossicità, riduzione del *Forced Expiratory Volume in 1 second* (FEV₁) e edema maculare [35].

Per cladribina, i rischi dipendenti dall'utente riguardano la somministrazione senza un'adeguata valutazione delle condizioni cliniche, come infezioni attive o gravidanza, e soprattutto il mancato monitoraggio della conta linfocitaria: la cladribina può indurre linfopenia dose-dipendente (grado 3 nel 20–25% dei pazienti e grado 4 in meno dell'1%), il che impone controlli ematologici prima, durante e dopo i cicli, eventuale rinvio del trattamento se i linfociti sono troppo bassi, vaccinazione anti-varicella-zoster virus (VZV) nei soggetti sieronegativi e profilassi o monitoraggio per le infezioni [36].

In sintesi, ublituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ponesimod e cladribina condividono il fatto che potenziali danni possono derivare da errori di somministrazione, dall'omissione di *screening* e monitoraggi o dal mancato rispetto di controindicazioni e misure preventive; si tratta tuttavia di rischi in larga parte prevedibili e mitigabili mediante il rispetto rigoroso delle procedure cliniche standard.

Topic & Issue del dominio **Efficacia clinica (EFF)**

Tabella 5 – Topic & Issues Efficacia clinica (EFF)

Topic	Issue	Assessment element ID
Morbilità	In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?	D0005
	In che modo la tecnologia modifica l'entità e la frequenza della morbidità?	D0032
	In che modo la tecnologia influisce sulla progressione (o sulla recidiva) della malattia o della condizione di salute?	D0006
Funzione	Qual è l'effetto della tecnologia sulle funzioni corporee dei pazienti?	D0011
	Come influisce l'uso della tecnologia sulle attività della vita quotidiana?	D0016
Qualità di vita correlata alla salute	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?	D0012
	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?	D0013
Soddisfazione del paziente	I pazienti erano soddisfatti della tecnologia?	D0017
Bilancio benefici-danni	Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?	D0029

Morbilità

D0005 – In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?

Sulla base dei dati degli studi registrativi di fase III ULTIMATE I e II, ublituximab ha mostrato un effetto rilevante sulla riduzione dell'attività infiammatoria e della frequenza delle recidive nei pazienti con SMR. I due studi sono *Randomized Controlled Trial* (RCT) multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, con un *follow-up* di 96 settimane, e hanno confrontato ublituximab con teriflunomide. L'*endpoint* primario era l'ARR, mentre gli *endpoint* secondari includevano 3mCDP e 6mCDP, l'assenza di evidenza di attività di malattia (NEDA) e gli *outcome* radiologici (lesioni attive in T1 e nuove/ingrandite in T2).

In termini di riduzione delle ricadute, ublituximab ha determinato una riduzione relativa dell'ARR del 59% nello studio ULTIMATE I e del 49% nello studio ULTIMATE II rispetto a teriflunomide. L'ARR è risultato pari a 0,08 e 0,09 nei gruppi trattati con ublituximab, contro 0,19 nei gruppi teriflunomide ($p < 0,001$ in entrambi gli studi). Questi risultati indicano un marcato effetto nella prevenzione degli episodi acuti di malattia, tra i principali responsabili del peggioramento temporaneo dei sintomi neurologici e della qualità di vita [43]. Una *network meta-analysis* (Samjoo et al., 2023) che confronta le terapie modificanti la malattia per SMR, colloca ublituximab tra i tre trattamenti più efficaci sulla riduzione dell'ARR (RR vs placebo 0,31 [CI 0,21–0,45]), insieme ad alemtuzumab e ofatumumab, e lievemente superiore a ocrelizumab [6].

Ublituximab ha determinato anche una riduzione significativa dell'attività infiammatoria cerebrale misurata tramite RM. Alla settimana 96, il numero di lesioni T1 captanti gadolinio si è ridotto del 97% (ULTIMATE I e II, mentre le lesioni nuove o ingrandite in T2 sono diminuite del 92% e 90%, rispettivamente ($p < 0,001$ per entrambi gli endpoint). Questi risultati documentano un controllo efficace e duraturo dell'attività di malattia a livello neuroinfiammatorio, coerente con i benefici osservati sulla progressione e sul miglioramento della disabilità nei dati dello studio di estensione a lungo termine [44]. Per quanto riguarda la progressione della disabilità, valutata tramite 3mCDP e 6mCDP, non sono emerse differenze statisticamente significative tra ublituximab e teriflunomide; tuttavia, la proporzione di pazienti con peggioramento è risultata numericamente inferiore nel braccio ublituximab. Questa assenza di significatività va interpretata alla luce del ridotto numero di eventi di progressione osservati complessivamente, inclusa la popolazione trattata con teriflunomide, che nel complesso ha mostrato una bassa tendenza alla progressione. In un contesto di limitata progressione assoluta, risulta quindi più difficile dimostrare differenze tra i trattamenti, un'osservazione coerente anche con i dati della *network meta-analysis* di Samjoo et al. del 2023 [6]. La percentuale di pazienti che ha raggiunto uno stato di NEDA tra la settimana 24 e la settimana 96 è risultata significativamente superiore con ublituximab (44,6% e 43,0% negli studi ULTIMATE I e II) rispetto a teriflunomide (15,0% e 11,4%), con *odds ratio* (OR) altamente favorevoli (OR 5,44 e 7,95; $p < 0,001$). Il NEDA rappresenta un *endpoint* composito che include assenza di ricadute, progressione della disabilità e attività radiologica, e il risultato ottenuto conferma il buon controllo globale della malattia durante il periodo di osservazione.

Gli *outcome* riportati dai pazienti (*patient-reported outcomes*), come *fatigue*, dolore, disturbi cognitivi e qualità di vita, non hanno mostrato differenze clinicamente significative rispetto a teriflunomide né agli altri anticorpi anti-CD20. Sebbene la riduzione delle recidive possa portare

a un miglioramento dei sintomi acuti, non vi è evidenza di un beneficio diretto su sintomi cronici o qualità della vita. La valutazione della funzione cognitiva tramite *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) ha mostrato percentuali simili di peggioramento cognitivo tra i gruppi (29–31%) [44].

D0032 – In che modo la tecnologia modifica l'entità e la frequenza della morbidità?

Ublituximab, come altri anti-CD20 di alta efficacia, riduce in modo significativo la frequenza delle recidive (morbidità acuta) rispetto a teriflunomide e ai DMT di moderata efficacia. Questo comporta:

- Meno episodi acuti di peggioramento neurologico (ricadute) nel tempo;
- Minore necessità di accessi ospedalieri urgenti o trattamenti di rescue (es. steroidi EV);
- Migliore stabilità clinica tra una visita e l'altra.

Nonostante il beneficio sulle recidive, non si osserva una riduzione statisticamente significativa nella progressione della disabilità (cioè, della morbidità "cumulativa" e irreversibile). In altri termini, il rischio che il paziente sviluppi una disabilità permanente o peggiori nel tempo non risulta ridotto rispetto a quanto osservato con teriflunomide o rispetto agli altri anti-CD20, secondo le analisi di *trial* e metanalisi. L'entità della morbidità correlata agli eventi acuti diminuisce (ricadute più rare), ma l'entità della morbidità a lungo termine (disabilità accumulata) rimane sostanzialmente invariata rispetto agli altri farmaci della stessa classe.

Ublituximab consente un controllo marcato dell'attività di malattia, con una riduzione significativa e sostenuta della frequenza delle ricadute [43]. Inoltre, i dati a lungo termine dell'*OLE* mostrano una minore incidenza di progressione confermata della disabilità, e una quota rilevante di miglioramento clinico, in particolare nei pazienti trattati precocemente. Per quanto riguarda la qualità della morbidità residua, inclusi il tipo di sintomi persistenti, il recupero post-ricaduta e l'impatto sulle funzioni motorie e cognitive, non emergono differenze sostanziali rispetto agli standard di elevata efficacia, in assenza di evidenze comparative dedicate [43,44].

D0006 – In che modo la tecnologia influisce sulla progressione (o sulla recidiva) della malattia o della condizione di salute?

Ublituximab influisce in modo significativo sia sulla progressione della malattia sia sul rischio di recidiva, agendo attraverso una marcata deplezione delle cellule B CD19+ già nelle prime 24 ore dal trattamento, con una riduzione superiore al 96% mantenuta fino a 96 settimane. Nei *trial* registrativi di fase 3 ULTIMATE I e II, la terapia ha determinato una riduzione significativa dell'ARR rispetto a teriflunomide (0,08 vs 0,19 nello studio ULTIMATE I; 0,09 vs 0,18 nello studio ULTIMATE II), corrispondente a una riduzione relativa compresa tra il 49% e il 59%. Parallelamente, è stata osservata una marcata soppressione dell'attività infiammatoria di malattia alla risonanza magnetica, con una riduzione del numero medio di lesioni captanti gadolinio fino al 96% e delle nuove o ingrandite lesioni T2 fino al 92% rispetto al comparatore. Inoltre, una quota maggiore di pazienti trattati con ublituximab ha raggiunto il NEDA tra la settimana 24 e la 96 (44,6% vs 15,0% nello studio ULTIMATE I; 43,0% vs 11,4% nello studio ULTIMATE II) [43].

Per quanto concerne la progressione della disabilità, l'analisi combinata dei due studi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi nella percentuale di pazienti con peggioramento della disabilità confermato a 12 settimane (5,2% con ublituximab vs 5,9% con teriflunomide; HR 0,84; $p = 0,51$) o a 24 settimane (3,3% vs 4,8%; HR 0,66). Tuttavia, nei sottopunti esploratori, una percentuale più elevata di pazienti trattati con ublituximab ha mostrato un miglioramento della disabilità confermato a 12 settimane (12,0% vs 6,0%; HR 2,16) e a 24 settimane (9,6% vs 5,1%; HR 2,03), suggerendo un potenziale effetto neuroprotettivo da approfondire con *follow-up* prolungati [44].

Funzione

D0011 – Qual è l'effetto della tecnologia sulle funzioni corporee dei pazienti?

Ublituximab agisce principalmente riducendo l'attività infiammatoria responsabile delle recidive nella SMR, con un impatto diretto sulle funzioni corporee. Il beneficio più evidente si manifesta nella diminuzione della frequenza degli episodi acuti di peggioramento neurologico, che consente una migliore conservazione della funzionalità motoria e sensoriale nel breve termine. Il controllo delle recidive rappresenta infatti un fattore cruciale per evitare danni neurologici cumulativi e per preservare l'autonomia del paziente nella quotidianità.

L'impatto di ublituximab sulla disabilità emerge soprattutto nell'analisi degli esiti a lungo termine. I dati dell'OLE mostrano una riduzione della progressione confermata della stessa e una quota di miglioramento clinico, con risultati più evidenti nei pazienti trattati precocemente. Queste evidenze suggeriscono che il trattamento, oltre a ridurre le recidive, possa contribuire a preservare nel tempo la funzionalità neurologica e a influenzare favorevolmente l'evoluzione complessiva della malattia. Nel complesso, ublituximab contribuisce a preservare la funzionalità neurologica riducendo l'attività clinica e radiologica della malattia, sebbene non dimostri un impatto superiore rispetto agli altri anticorpi monoclonali anti-CD20 nella prevenzione della disabilità cronica e della perdita progressiva di autonomia, sottolineando l'importanza di strategie terapeutiche integrate anche a sostegno della neuroprotezione e della riabilitazione [2,43].

D0016 – Come influisce l'uso della tecnologia sulle attività della vita quotidiana?

Sulla base dei dati emersi dagli studi ULTIMATE I e II, l'uso di tecnologie terapeutiche avanzate come l'anticorpo monoclonale ublituximab sembra avere un impatto favorevole sulle attività della vita quotidiana nei pazienti affetti da SMR. Il principale contributo di ublituximab si manifesta nella significativa riduzione della frequenza delle recidive, che costituiscono la principale causa di peggioramento funzionale acuto nella SMR. Episodi ricorrenti di infiammazione acuta possono compromettere temporaneamente funzioni fondamentali per la vita autonoma, come la deambulazione, l'equilibrio, la vista o le capacità motorie fini, determinando una perdita transitoria dell'autonomia personale e influenzando negativamente sulla partecipazione sociale, sul lavoro e sullo studio. Riducendo l'incidenza di queste recidive, ublituximab contribuisce quindi a

un maggior livello di stabilità funzionale nel breve e medio termine, limitando le interruzioni nella routine quotidiana e riducendo il ricorso a ricoveri ospedalieri o trattamenti con corticosteroidi.

Gli studi hanno mostrato anche un miglioramento numerico, in parte statisticamente significativo, nei punteggi riferiti dai pazienti in vari domini della qualità della vita, come quelli rilevati attraverso il *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQoL-54) e i sottodomini dello *Short Form* (SF-36). In particolare, i pazienti trattati con ublituximab riportano una migliore percezione del funzionamento fisico, meno limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici e un aumento dell'energia e della vitalità, parametri che riflettono indirettamente un miglior controllo dei sintomi e una maggiore capacità di mantenere le proprie attività abituali.

Tuttavia, nonostante questi segnali positivi, non emergono evidenze di un impatto superiore di ublituximab rispetto ad altri trattamenti ad alta efficacia, in particolare rispetto ad altri anticorpi monoclonali anti-CD20, nel rallentare la progressione della disabilità o nel prevenire la perdita di autonomia nel lungo termine. I dati relativi alla disabilità confermata non mostrano differenze statisticamente significative nei confronti dei comparatori, e le metanalisi disponibili non indicano vantaggi aggiuntivi in termini di prevenzione della disabilità cronica o di miglioramento sostenuto della qualità della vita globale. In questo senso, i miglioramenti osservati nei *patient-reported outcomes* sembrano essere strettamente correlati al miglior controllo dell'attività infiammatoria acuta piuttosto che a un effetto neuroprotettivo a lungo termine.

Infine, sebbene in uno dei due studi sia stato osservato un numero assoluto maggiore di ore lavorative perse nel gruppo trattato con ublituximab, la percentuale relativa di ore perse rispetto al totale disponibile è risultata inferiore rispetto al gruppo teriflunomide, suggerendo una maggiore stabilità della partecipazione lavorativa nel tempo. In sintesi, ublituximab contribuisce a migliorare la qualità della vita quotidiana dei pazienti con SMR grazie a un efficace controllo delle recidive, ma senza evidenze di un beneficio superiore nella prevenzione della disabilità residua rispetto agli standard terapeutici di alta efficacia già disponibili [2,44,45].

Qualità della vita correlata alla salute

D0012 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?

Nei *trial* clinici ULTIMATE I e II, l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale ublituximab ha mostrato un miglioramento della qualità di vita generica correlata alla salute rispetto al trattamento con teriflunomide, così come misurato dalla scala SF-36. In entrambi gli studi, le differenze nei punteggi hanno riguardato principalmente il funzionamento fisico, la vitalità, le limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici e la sintesi della salute fisica, con valori statisticamente significativi o numericamente favorevoli nei pazienti trattati con ublituximab. Questi miglioramenti sono attribuibili in gran parte alla riduzione delle recidive e alla minore attività infiammatoria, che comportano un impatto meno pronunciato degli eventi acuti sulle capacità fisiche e sul benessere percepito nel breve termine.

Tuttavia, il beneficio aggiuntivo di ublituximab sulla qualità di vita rispetto ad altri trattamenti ad alta efficacia della stessa classe, come ocrelizumab e ofatumumab, non è stato dimostrato. Le evidenze attuali non indicano differenze clinicamente rilevanti sugli score di HRQoL, come SF-36 o EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D), tra i diversi anticorpi monoclonali anti-CD20.

D0013 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?

Sulla base dei risultati degli studi ULTIMATE I e II, l'effetto di ublituximab sulla qualità di vita specifica per la SM, valutata attraverso le scale MSQoL-54 e *Fatigue Impact Scale* (FIS), è risultato generalmente favorevole rispetto a teriflunomide, pur con alcune differenze tra i due studi e tra le diverse dimensioni considerate.

Nello studio ULTIMATE I, le differenze medie dei minimi quadrati (*least squares means*, *LS means*) nei punteggi compositi MSQoL-54 relativi alla salute fisica e mentale sono risultate numericamente a favore di ublituximab, con valori rispettivamente di 2,246 e 2,306, sebbene non tutte le differenze abbiano raggiunto la significatività statistica. Per quanto riguarda la scala FIS, che misura l'impatto della fatica in ambito fisico, cognitivo e sociale, ublituximab ha mostrato differenze medie LS tendenzialmente inferiori rispetto a teriflunomide: -3,788 per il punteggio totale, -0,520 per la dimensione fisica, -1,495 per quella cognitiva (statisticamente significativa) e -1,514 per quella sociale. Questi risultati suggeriscono un miglioramento soggettivo della fatica, in particolare di quella cognitiva, nei pazienti trattati con ublituximab.

Nello studio ULTIMATE II, il punteggio composito MSQoL-54 per la salute fisica ha mostrato una differenza media LS di 2,891 a favore di ublituximab, confermando un beneficio in termini di qualità di vita percepita. Tuttavia, per il punteggio FIS totale e per le tre dimensioni specifiche, le differenze medie LS, pur numericamente favorevoli a ublituximab, non hanno raggiunto significatività statistica, con valori di -2,423 per il totale, -0,203 per la dimensione fisica, -1,131 per quella cognitiva e -1,144 per quella sociale.

Nel complesso, ublituximab ha dimostrato nei *trial* clinici un effetto positivo su vari indicatori di qualità di vita specifici per la SM, con particolare riferimento alla riduzione dei sintomi fisici (affaticamento, debolezza, disturbi della deambulazione) e psicologici (ansia, depressione), nonché delle limitazioni funzionali quotidiane. Tali esiti sono stati ulteriormente confermati attraverso scale validate come la *Multiple Sclerosis Impact Scale-29* (MSIS-29), che ha evidenziato un miglioramento medio nei punteggi percepiti dai pazienti durante il trattamento.

Questo miglioramento della qualità di vita appare strettamente associato alla capacità del farmaco di ridurre l'ARR e l'attività infiammatoria alla risonanza magnetica, piuttosto che a un effetto diretto sulla neurodegenerazione progressiva. Tuttavia, rispetto agli altri anticorpi anti-CD20 disponibili (ocrelizumab e ofatumumab), ublituximab non ha mostrato vantaggi clinicamente significativi in termini di qualità di vita, con miglioramenti di ampiezza e durata sovrapponibili. Inoltre, i dati finora disponibili non indicano un impatto rilevante sulla progressione della disabilità a lungo termine, suggerendo che il beneficio di ublituximab sulla qualità di vita sia principalmente legato al controllo delle manifestazioni infiammatorie acute, senza evidenza di prevenzione del peggioramento funzionale nel lungo periodo [44].

Soddisfazione del paziente

D0017 – I pazienti erano soddisfatti della tecnologia?

Nei *trial* pivotal ULTIMATE I e II su ublituximab, non è stato utilizzato un questionario validato e standardizzato per la valutazione diretta della soddisfazione del paziente. Tuttavia, è possibile dedurre un livello di soddisfazione favorevole in modo indiretto attraverso diversi indicatori secondari. In primo luogo, i tassi di *retention* nello studio e le basse percentuali di *discontinuation* suggeriscono una buona accettabilità del trattamento. Inoltre, nei sottogruppi analizzati, i pazienti hanno espresso un apprezzamento per la rapidità del tempo infusionale, che rappresenta una delle principali innovazioni del profilo di somministrazione di ublituximab. Anche i tassi elevati di completamento del ciclo terapeutico e i risultati relativi alla QoL, valutati mediante strumenti generici e specifici per la SM, supportano un'esperienza generalmente positiva con la tecnologia. Sebbene manchi una misura strutturata e validata di soddisfazione, l'insieme di questi elementi indiretti è coerente con un buon livello di accettazione da parte dei pazienti [44].

Bilancio benefici-danni

D0029 – Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?

Sulla base dei risultati emersi dagli studi clinici ULTIMATE I e II, ublituximab ha mostrato benefici clinicamente rilevanti nei pazienti con sclerosi multipla recidivante, in comparazione con teriflunomide. Il trattamento con ublituximab ha determinato una significativa riduzione del tasso annualizzato di recidive, con un rischio relativo di circa 0,51, confermando un profilo di efficacia simile a quello degli altri anticorpi anti-CD20 ad alta efficacia. Anche i parametri di attività di malattia valutati tramite risonanza magnetica hanno evidenziato effetti favorevoli, con una riduzione marcata del numero medio di lesioni T1 con captazione di gadolinio e delle lesioni T2 nuove o in espansione, evidenziando un controllo sostanziale dell'infiammazione. Le percentuali di pazienti con NEDA erano significativamente superiori con ublituximab rispetto a teriflunomide, attestandosi tra il 44 e il 48% rispetto al 12% del gruppo comparatore. Per quanto riguarda il 3mCDP ed il 6mCDP, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi, con il rischio di progressione della disabilità complessivamente simile tra ublituximab e teriflunomide.

Per quanto concerne la sicurezza, ublituximab presenta un profilo coerente con quello degli anticorpi monoclonali anti-CD20. Gli eventi avversi più frequenti includono reazioni correlate all'infusione, citopenie e infezioni, con evidenza di un rischio aumentato di eventi avversi gravi e talvolta fatali legati a infezioni, comprese infezioni del sistema nervoso centrale e da SARS-CoV-2 [2]. Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC sui *Periodic Safety Update Report* (PSUR) relativi a ublituximab, le conclusioni scientifiche del PRAC indicano che, alla luce dei dati disponibili su encefalite, meningite e meningoencefalite provenienti da studi clinici e segnalazioni spontanee, inclusi sette casi con stretta correlazione temporale, esiste almeno una possibilità ragionevole di relazione causale tra ublituximab e questi eventi. Il PRAC ha pertanto raccomandato la modifica delle informazioni sul prodotto, raccomandazione che il *Committee for*

Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha condiviso, confermando tuttavia che il rapporto rischio-beneficio complessivo dei medicinali contenenti ublituximab rimane invariato.

Topic & Issue del dominio

Costi e valutazione economica (ECO)

Tabella 6 – Topic & Issues Costi e valutazione economica (ECO)

Topic	Issue	Assessment element ID
Utilizzo delle risorse	Quali tipi di risorse vengono utilizzate per la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	E0001
	Quali sono le quantità di risorse utilizzate per la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?	E0002
	Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	E0009
	Come la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?	D0023
	Quali sono i probabili impatti sul budget dell'implementazione delle tecnologie a confronto?	G0007
Stima dei costi e outcomes	Quali sono le differenze stimate in termini di costi ed esiti tra la tecnologia e i suoi comparatori?	E0006
Caratterizzazione dell'incertezza	Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni/i economica/e della tecnologia e dei suoi comparatori?	E0010

Utilizzo delle risorse

E0001 – Quali tipi di risorse vengono utilizzate per la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?

Al fine di valutare l'impatto economico-finanziario derivante dall'introduzione di ublituximab nel contesto sanitario italiano, è stata condotta un'analisi di impatto sul budget (*Budget Impact Analysis*, BIA). All'interno dell'analisi è stata utilizzata la prospettiva del SSN, includendo pertanto le risorse sanitarie dirette attribuibili al trattamento della condizione. Più nel dettaglio, l'analisi ha ricompreso al suo interno i costi relativi all'acquisizione ed alla somministrazione del farmaco.

E0002 – Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?

All'interno dell'analisi, coerentemente con la prospettiva del SSN, sono state valorizzate le risorse dirette sanitarie utilizzate per la somministrazione di ublituximab e dei suoi comparatori.

Più nel dettaglio, ublituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con SMR attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche [2]. Ogni flaconcino contiene 150 mg di ublituximab in 6 mL a una concentrazione di 25 mg/mL. Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da figure professionali per la gestione di eventuali reazioni severe, come reazioni gravi correlate a infusione. La prima dose di ublituximab viene somministrata come infusione endovenosa da 150 mg (prima infusione), seguita da un'infusione endovenosa da 450 mg (seconda infusione) 2 settimane più tardi. Le dosi successive vengono somministrate come singola infusione endovenosa da 450 mg ogni 24 settimane.

Nel contesto italiano, tra le alternative attualmente impiegate, l'analisi prende in considerazione ocrelizumab (nella formulazione endovenosa e sottocutanea) e ofatumumab, anticorpi monoclonali anti-CD20 che riportano la stessa indicazione terapeutica di ublituximab.

Nel dettaglio, in riferimento ad ocrelizumab, la formulazione commerciale endovenosa (EV) contiene 300 mg di medicinale in 10 mL a una concentrazione di 30 mg/mL. La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi. In seguito, le dosi successive di ocrelizumab vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi. Per quanto riguarda la formulazione sottocutanea (SC), la dose raccomandata è pari a 920 mg, somministrata mediante singola iniezione sottocutanea ogni 6 mesi [33]. Ofatumumab è invece somministrato mediante una soluzione sottocutanea, disponibile in soluzione da 20 mg in siringa o penna preriempita. La dose raccomandata è di 20 mg con una somministrazione iniziale alle settimane 0, 1 e 2, seguita da una somministrazione a cadenza mensile a partire dalla 4^o settimana [34].

E009 – Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?

Coerentemente con la prospettiva del SSN, all'interno della BIA le categorie di costo considerate includono:

- Costi di acquisizione delle terapie;
- Costi di somministrazione delle terapie.

Più nel dettaglio, in termini di costo di acquisizione delle terapie, all'interno dell'analisi sono stati considerati i prezzi *ex-factory* per confezione dei singoli trattamenti oggetto di valutazione, associati al relativo contenuto di principio attivo. In particolare, ofatumumab presenta un prezzo *ex-factory* pari a € 1.233,21 per confezione, con un contenuto complessivo di 20 mg di principio attivo. Ocrelizumab, nella formulazione endovenosa, è caratterizzato da un prezzo *ex-factory* pari a € 5.640,63 per confezione, associato a un contenuto di 300 mg, mentre nella formulazione sottocutanea il prezzo *ex-factory* è pari a € 11.281,25 per confezione, corrispondente a una dose da 920 mg. Infine, ublituximab mostra un prezzo *ex-factory* di € 3.070,31 per confezione, con un contenuto di 150 mg di principio attivo [49].

Maggiori dettagli in riferimento al costo di acquisto per mg e ai costi totali annui associati alla somministrazione dei trattamenti sono riportati nella **Tabella 7** di seguito. Nello specifico, la tabella riporta i costi di acquisizione annuali dei farmaci, pesati per il numero di mg annui, sulla base di quanto indicato nei rispettivi documenti "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (RCP).

Tabella 7 – Tabella riassuntiva del dosaggio annuale e dei costi totali annuali associati ai trattamenti

Trattamenti	Prezzo ex-factory/mg	Dosaggio primo anno (mg)	Dosaggio anni successivi (mg)	Costo totale anno 1	Costo totale anni successivi
ofatumumab	€ 61,66	280	240	€ 17.264,94	€ 14.798,52
ocrelizumab (EV)	€ 18,80	1.200	1.200	€ 22.562,52	€ 22.562,52
ocrelizumab (SC)	€ 12,26	1.840	1.840	€ 22.562,50	€ 22.562,50
ublituximab	€ 20,47	1.050	900	€ 21.492,17	€ 18.421,86

Dai risultati emerge che i costi stimati al primo anno per ofatumumab, ocrelizumab EV, ocrelizumab SC, e ublituximab sono rispettivamente pari a € 17.264,94, € 22.562,52, € 22.562,50 e € 21.492,17. Dal secondo anno in poi, il costo di ocrelizumab rimane invariato, mentre per ofatumumab e ublituximab si osserva una riduzione, attestandosi rispettivamente a € 14.798,52 e € 18.421,86.

In aggiunta al costo di somministrazione della terapia, all'interno dell'analisi è stato considerato un costo di €10,00 per singola somministrazione, in accordo al Tariffario nazionale di specialistica ambulatoriale (codice 99.12.3) [50]. Maggiori dettagli sono riportati in **Tabella 8**.

Tabella 8 – Tabella riassuntiva delle somministrazioni annuali e dei costi totali annuali associati alla somministrazione dei trattamenti

Trattamenti	N° somministrazioni primo anno	N° somministrazioni anni successivi	Costo totale anno 1	Costo totale anni successivi
ofatumumab	14	12	0,00 €	0,00 €
ocrelizumab (EV)	3	2	30,00 €	20,00 €
ocrelizumab (SC)	2	2	0,00 €	0,00 €
ublituximab	3	2	30,00 €	20,00 €

Sulla base dei costi di acquisizione e di somministrazione precedentemente descritti, sono stati stimati i costi annui complessivi dei trattamenti farmacologici considerati. Per ofatumumab, i costi risultano invariati rispetto al solo costo di acquisizione della terapia, attestandosi a € 17.264,94 nel primo anno e a € 14.798,52 negli anni successivi, senza ulteriori oneri di somministrazione, in quanto il trattamento prevede l'auto-somministrazione da parte del paziente. Simili considerazioni si applicano anche ad ocrelizumab SC, il quale non comporta costi aggiuntivi di somministrazione. Di fatto, il costo complessivo annuo risulta pari a € 22.562,50 sia nel primo anno che negli anni successivi. Al contrario, per ocrelizumab EV e ublituximab, i costi nel primo anno di trattamento ammontano rispettivamente a € 22.592,52 e € 21.522,17, riducendosi negli anni successivi a € 22.582,52 e € 18.441,86.

Nel complesso, considerando complessivamente i costi di somministrazione e di acquisizione, l'analisi evidenzia per ublituximab un profilo di costo più favorevole rispetto ai comparatori, ed in particolare rispetto ad ocrelizumab (EV ed SC), con un minore impatto sulla spesa complessiva.

D0023 – Come la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?

La somministrazione di ublituximab si inserisce come alternativa farmacologica per i pazienti affetti da SMR con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche. La sua introduzione non comporta una modifica dell'utilizzo delle risorse rispetto ai comparatori, ma permette di ottimizzare lo schema posologico, riducendo il numero di somministrazioni rispetto a ofatumumab e le quantità, invece, rispetto a ocrelizumab. Infatti, nel primo caso, per ofatumumab, è indicata una somministrazione alla settimana 0,1 e 2, e in seguito una frequenza a cadenza mensile, a partire dal secondo mese. Ocrelizumab e ublituximab, invece, sono da somministrare alla settimana 0 e 2, mentre le infusioni seguenti a cadenza semestrale, a partire dal settimo mese. In tutte e tre le alternative è previsto un trattamento premedicale, al fine di ridurre le complicazioni da IRR.

G0007 – Quali sono i probabili impatti sul budget dell'implementazione delle tecnologie a confronto?

La BIA è finalizzata a stimare l'impatto, in termini di risorse assorbite, derivante dall'introduzione di ublituximab rispetto alle alternative attualmente disponibili per la gestione dei pazienti affetti SMR con malattia attiva, definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche. L'analisi è stata condotta considerando un orizzonte temporale di 3 anni. I risultati dell'analisi si basano sul confronto tra due scenari alternativi:

- Un primo scenario (Scenario "AS IS") basato sull'ipotesi dell'assenza di ublituximab nel mercato, con il conseguente utilizzo esclusivo delle alternative terapeutiche disponibili nel contesto assistenziale italiano;
- Uno scenario alternativo (Scenario "TO BE") che prevede l'introduzione della strategia terapeutica basata sul ricorso ad ublituximab nel contesto sanitario italiano per il trattamento dei pazienti affetti dalla patologia oggetto di analisi.

I risultati dell'analisi sono espressi in termini di assorbimento di risorse totale associato ai due scenari oggetto di analisi nonché in termini di differenziale di spesa dato dal confronto tra gli stessi.

Inoltre, al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei risultati ottenuti dalla BIA, è stata realizzata un'analisi di sensibilità deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis*, DSA), in cui è stato ipotizzato un grado di incertezza per i parametri considerati all'interno del modello pari al 20% del loro valore considerato nello scenario base. Tale analisi ha consentito di determinare i *driver* la cui variazione comporta lo scostamento maggiore dai risultati ottenuti nello scenario di riferimento.

Popolazione eleggibile

Per la determinazione della popolazione target, eleggibile ai trattamenti oggetto di analisi, è stata in primo luogo definita la popolazione italiana con età superiore ai 18 anni, facendo riferimento ai dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) del 2024 [51], stratificata sulla base della prevalenza e dell'incidenza della SM [5], sulla base del tasso di mortalità annuale [52] e sul tasso di popolazione affetta dalla patologia eleggibile per ricevere un trattamento con anticorpi anti-CD20. In **Tabella 9** è riportato il *patient funnel* definito.

Market Share

Le quote di mercato utilizzate nella BIA sono suddivise per Scenario "AS IS", ovvero lo scenario senza ublituximab, e lo Scenario "TO BE", ovvero lo scenario che prevede un'introduzione incrementale di ublituximab.

La **Tabella 10** descrive la previsione di ricorso ai diversi tipi di anticorpi monoclonali per il trattamento della SMR, suddivisa tra i due scenari nell'orizzonte temporale considerato.

In particolare, nello scenario AS IS, si prevede che il ricorso a ocrelizumab EV diminuisca progressivamente dal 69,00% nel primo anno, al 63,00% nell'anno 2, fino al 57,00% nell'ultimo anno. Contrariamente, si ipotizza una progressiva diffusione di ocrelizumab SC che passa dall'1,00% nel primo anno al 3,00% nel terzo anno. Infine, ofatumumab aumenta dal 30,00% nell'anno 1, al 35,00% nel secondo anno, fino al 40,00%.

Nello scenario TO BE si assume che l'implementazione di ublituximab eroda le quote di mercato sia di ocrelizumab EV che di ofatumumab. Nello specifico, la nuova alternativa si assume raggiungere 1,00% nel primo anno, 3,00% nel secondo anno, fino al 7,00% nel terzo anno. Ocrelizumab EV ha pertanto un decremento più significativo delle quote di mercato, passando dal 68,00% del primo anno al 54,00% dell'ultimo anno. Ofatumumab, invece, mostra un incremento meno marcato che nello scenario AS IS, con 30,00% nell'anno 1, fino al 36,00% nell'anno 3.

Tabella 9 – Patient funnel

Parametro	Stima (%)	Stima (n)
Popolazione totale di età ≥ 18 anni	-	50.040.752 [51]
Prevalenza SM	0,27% [5]	136.944
Incidenza SM	0,006% [5]	3.002
Mortalità SM	0,74% [52]	1.013
Tasso di diagnosi	95,55%	130.850
Tasso di trattamento	80,00%	104.680
Pazienti SMR trattati con mAbs, Inj. non-mAbs, Orali		
Anno 1	66,40%	69.508
Anno 2	69,40%	72.648
Anno 3	70,00%	73.276
Popolazione con SMR eleggibile per ricevere un anti-CD20	85,00%	88.978
Quota di mercato degli anti-CD20		
Anno 1	26,24%	18.239
Anno 2	28,70%	20.850
Anno 3	30,30%	22.203

Abbreviazioni:

Inj. non-mAbs: Iniettabili non-anticorpi monoclonali (in inglese, *injections of non-monoclonal antibody*)

MABs: anticorpi monoclonali (In inglese, *monoclonal antibodies*)

Tabella 10 – Market share "Scenario AS IS" e "Scenario TO BE"

Scenario AS IS			
Trattamento	Anno 1	Anno 2	Anno 3
ublituximab	0,00%	0,00%	0,00%
ocrelizumab (EV)	69,00%	63,00%	57,00%
ocrelizumab (SC)	1,00%	2,00%	3,00%
ofatumumab	30,00%	35,00%	40,00%
Totale	100,00%	100,00%	100,00%
Scenario TO BE			
Trattamento	Anno 1	Anno 2	Anno 3
ublituximab	1,00%	3,00%	7,00%
ocrelizumab (EV)	68,00%	61,00%	54,00%
ocrelizumab (SC)	1,00%	2,00%	3,00%
ofatumumab	30,00%	34,00%	36,00%
Totale	100,00%	100,00%	100,00%

In **Tabella 11** è riportata la suddivisione della popolazione, in base alle *market share*.

Tabella 11 - Popolazione in base alle *Market share*

Scenario AS IS			
Trattamento	Anno 1	Anno 2	Anno 3
ublituximab	0	0	0
ocrelizumab (EV)	12.585	13.303	12.986
ocrelizumab (SC)	182	422	683
ofatumumab	5.472	7.391	9.113
Totale	18.239	21.116	22.783
Scenario TO BE			
Trattamento	Anno 1	Anno 2	Anno 3
ublituximab	182	633	1.595
ocrelizumab (EV)	12.402	12.881	12.303
ocrelizumab (SC)	182	422	683
ofatumumab	5.472	7.180	8.202
Totale	18.239	21.116	22.783

Stima dei costi e *outcomes*

E0006 – Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?

Sulla base della popolazione eleggibile e dei tassi di *uptake* previsti per ogni anno dell'orizzonte temporale, l'analisi ha consentito di stimare l'assorbimento di risorse associato ai due scenari. In particolare, nello scenario "AS IS", si registra un generale incremento nel costo dei trattamenti, che passa da € 382.903.716,96 nel primo anno a € 450.323.048,81 nel terzo anno, per un valore totale del mercato nell'orizzonte temporale indagato pari € 1.256.218.973,64. Tale incremento è dovuto principalmente all'aumento dell'incidenza dei pazienti eleggibili al trattamento (**Tabella 12**).

Nello specifico, ocrelizumab (in entrambe le formulazioni), partendo da € 288.436.343,91 nel primo anno, mostra un aumento rispetto all'assorbimento di spesa sanitaria fino a € 308.719.882,82 nell'ultimo anno. Similmente ofatumumab, passa da € 94.467.373,05 nel primo anno a € 141.603.165,99 nel terzo anno.

Nello scenario TO BE si registra un incremento progressivo della spesa complessiva, pari a circa € 1.252.341.316,80 nell'arco temporale considerato. In particolare, l'introduzione di ublituximab determina un aggravio di € 3.925.378,76 nel primo anno, che cresce fino a circa € 31.375.867,56 nell'ultimo anno. Tale incremento risulta tuttavia compensato dalla riduzione delle quote di mercato, e quindi dell'assorbimento di risorse, delle alternative terapeutiche incluse nell'analisi. Nel dettaglio, ocrelizumab (in entrambe le formulazioni), partendo da circa € 284.315.746,49 nel primo anno, mostra un aumento rispetto all'assorbimento di spesa sanitaria fino a € 293.258.496,67 nell'ultimo anno. Similmente ofatumumab, passa da € 94.467.373,05 nel primo anno a € 123.397.044,65 nel terzo anno.

L'analisi differenziale tra i due scenari evidenzia, sin dal primo anno dell'orizzonte temporale, variazioni significative. L'introduzione di ublituximab comporta, infatti, una riduzione sia dei costi di acquisizione dei farmaci, che dei costi di somministrazione in ciascun anno considerato. In particolare, il costo dei trattamenti registra un decremento totale di circa € 3.874.445,00, mentre i costi di somministrazione mostrano un complessivo decremento pari a € 3.211,84.

In definitiva, l'introduzione dell'anticorpo monoclonale ublituximab nello scenario assistenziale italiano per la gestione dei pazienti con SMR comporta un risparmio in termini di risorse economiche in tutti gli anni dell'analisi presi in analisi.

Nel dettaglio, i risultati dell'analisi della BIA sono illustrati in forma tabellare nelle **Tabella 12** - **Tabella 13**, ed in forma grafica nella **Figura 1**.

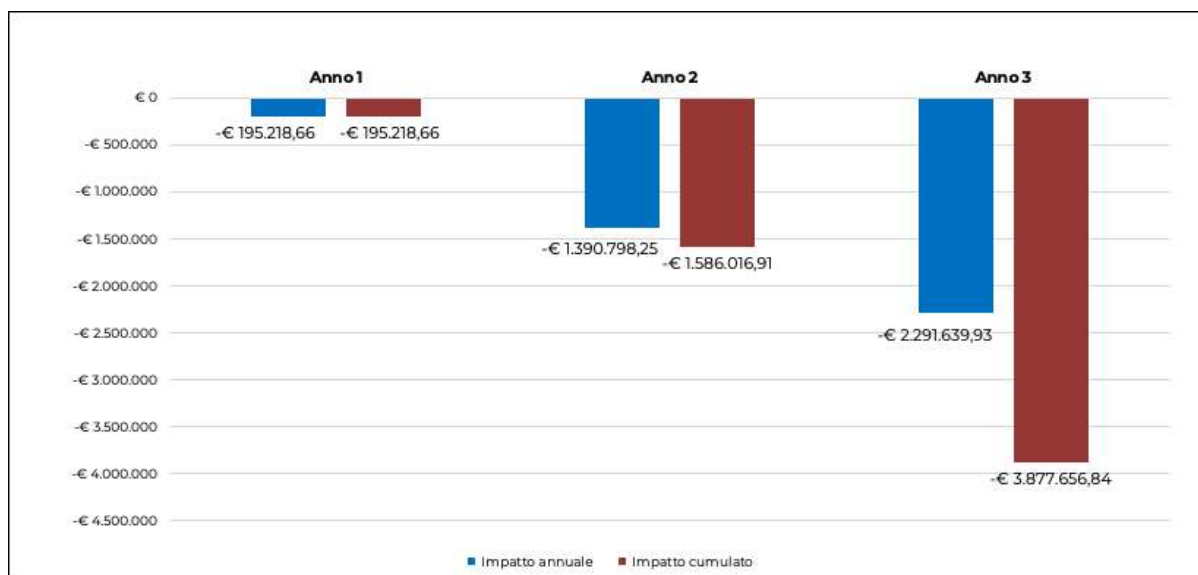
Tabella 12 – Risultati Scenario AS IS e Scenario TO BE

Scenario AS IS			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costo Farmaco ex-factory			
<i>ublituximab</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
<i>ocrelizumab (EV)</i>	€ 283.943.679,26	€ 300.154.081,04	€ 293.000.154,40
<i>ocrelizumab (SC)</i>	€ 4.115.122,14	€ 9.528.692,54	€ 15.421.047,09
<i>ofatumumab</i>	€ 94.467.373,05	€ 113.016.763,52	€ 141.603.165,99
Totale – Costo farmaco ex factory	€ 382.526.174,46	€ 422.699.537,10	€ 450.024.367,48
Costo Somministrazione			
<i>ublituximab</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
<i>ocrelizumab (EV)</i>	€ 377.542,51	€ 292.670,76	€ 298.681,33
<i>ocrelizumab (SC)</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
<i>ofatumumab</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Totale – Costo di somministrazione	€ 377.542,51	€ 292.670,76	€ 298.681,33
TOTALE Scenario AS IS	€ 382.903.716,96	€ 422.992.207,86	€ 450.323.048,81
Scenario TO BE			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costo Farmaco ex-factory			
<i>ublituximab</i>	€ 3.919.907,13	€ 12.253.499,30	€ 31.337.592,61
<i>ocrelizumab (EV)</i>	€ 279.828.553,48	€ 290.625.380,06	€ 277.579.093,64
<i>ocrelizumab (SC)</i>	€ 4.115.122,14	€ 9.528.692,54	€ 15.421.047,09
<i>ofatumumab</i>	€ 94.467.373,05	€ 108.902.328,35	€ 123.397.044,65
Totale – Costo farmaco ex factory	€ 382.330.955,80	€ 421.309.900,25	€ 447.734.777,99
Costo Somministrazione			
<i>ublituximab</i>	€ 5.471,63	€ 14.570,19	€ 38.274,95
<i>ocrelizumab (EV)</i>	€ 372.070,88	€ 276.939,17	€ 258.355,94
<i>ocrelizumab (SC)</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
<i>ofatumumab</i>	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Totale – Costo di somministrazione	€ 377.542,51	€ 291.509,36	€ 296.630,89
TOTALE Scenario TO BE	€ 382.708.498,31	€ 421.601.409,61	€ 448.031.408,88

Tabella 13 – Risultati Analisi differenziale Scenario AS IS e Scenario TO BE

Analisi differenziale (Δ)			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costo Farmaco ex-factory			
ublituximab	€ 3.919.907,13	€ 12.253.499,30	€ 31.337.592,61
ocrelizumab (EV)	-€ 4.115.125,79	-€ 9.528.700,99	-€ 15.421.060,76
ocrelizumab (SC)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
ofatumumab	€ 0,00	-€ 4.114.435,17	-€ 18.206.121,34
Totale – Costo farmaco ex-factory	-€ 195.218,66	-€ 1.389.636,86	-€ 2.289.589,49
Costo Somministrazione			
ublituximab	€ 5.471,63	€ 14.570,19	€ 38.274,95
ocrelizumab (EV)	-€ 5.471,63	-€ 15.731,58	-€ 40.325,40
ocrelizumab (SC)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
ofatumumab	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Totale – Costo di somministrazione	€ 0,00	-€ 1.161,39	-€ 2.050,44
TOTALE Analisi differenziale	-€ 195.218,66	-€ 1.390.798,25	-€ 2.291.639,93

Figura 1 – Rappresentazione grafica dell'analisi differenziale - impatto annuale e impatto cumulato



Caratterizzazione dell'incertezza

E0010 – Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?

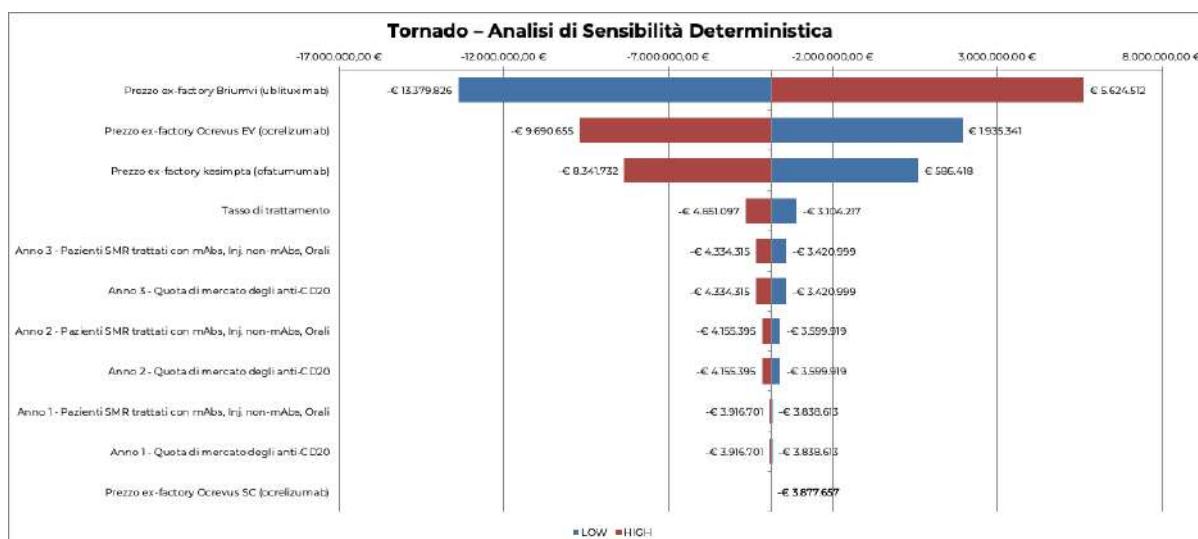
Nel contesto delle valutazioni economiche delle tecnologie sanitarie, la DSA rappresenta uno strumento ampiamente utilizzato per valutare la robustezza dei risultati ottenuti. Tale metodologia consente di affrontare e quantificare le incertezze intrinseche che caratterizzano le valutazioni economiche associate all'introduzione di nuove tecnologie sanitarie.

In particolare, la DSA univariata permette di analizzare l'effetto delle variazioni di singoli parametri di input sull'outcome economico complessivo. Questo approccio consente di identificare in modo chiaro i parametri maggiormente influenti sulla spesa totale, supportando il processo decisionale attraverso una migliore comprensione dei principali driver di costo.

In linea con tali presupposti, l'analisi ha incluso una DSA univariata che ha considerato variazioni dei parametri analizzati entro un intervallo pari a $\pm 20\%$ rispetto al valore base. L'obiettivo è stato quello di esplorare l'incertezza associata ai risultati ottenuti in termini di impatto sulla spesa sanitaria, derivante dall'introduzione di ublituximab rispetto alla terapia standard nel contesto assistenziale italiano.

I risultati dell'analisi sono rappresentati graficamente nel grafico a tornado (**Figura 2**), dal quale emerge come il parametro maggiormente influente è il prezzo di acquisizione di ublituximab, seguito dai costi di acquisizione dei comparatori ofatumumab e ocrelizumab.

Figura 2 – Rappresentazione grafica dei risultati dell'analisi di sensibilità deterministica univariata



Abbreviazioni:

Inj. non-mAbs: Iniettabili non-anticorpi monoclonali (in inglese, *injections of non-monoclonal antibody*)
MAbs: anticorpi monoclonali (In inglese, *monoclonal antibodies*)

Topic & Issue del dominio

Aspetti Organizzativi (ORG)

Tabella 14 – Topic and Issue Aspetti organizzativi (ORG)

Topic	Issue	Assessment element ID
Sviluppo del processo di cura	Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?	G0001
	Quale tipo di collaborazione e comunicazione delle attività deve essere mobilitato?	G0004
	Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?	G0100
Management	Quali sono i problemi gestionali e le opportunità legati a questa tecnologia?	G0008
	Chi decide quali persone hanno diritto a usufruire della tecnologia e su quali basi?	G0009

Sviluppo del processo di cura

G0001 – Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?

L'introduzione di ublituximab determina un impatto significativo sull'organizzazione e sulla gestione dei processi lavorativi all'interno dei centri dedicati alla sclerosi multipla. In primo luogo, la tecnologia consente una razionalizzazione dei tempi di somministrazione: l'infusione endovenosa di ublituximab richiede circa un'ora, a fronte delle 2–3,5 ore necessarie per altre terapie anti-CD20 [2,43]. Inoltre, il monitoraggio post-infusione, che costituisce una fase critica nei protocolli di trattamento, è richiesto esclusivamente per le prime due somministrazioni [2]. Questo comporta una riduzione sostanziale delle attività di osservazione clinica, con un conseguente alleggerimento del carico di lavoro per il personale sanitario.

Tali caratteristiche incidono positivamente sull'efficienza dei centri SM, i quali possono ottimizzare l'impiego delle postazioni infusione e delle risorse infermieristiche, ampliando la capacità di presa in carico senza un incremento proporzionale del personale. In un contesto nazionale caratterizzato da una cronica carenza di risorse umane nel settore sanitario, ublituximab rappresenta pertanto un'opportunità per migliorare l'allocazione del capitale umano e ridurre i colli di bottiglia organizzativi [53,54].

Permangono tuttavia alcuni elementi di complessità gestionale: la somministrazione deve avvenire in ambiente ospedaliero sotto la supervisione di specialisti, con il supporto di premedicazioni farmacologiche (corticosteroidi, antistaminici, antipiretici) e l'utilizzo di linee endovenose dedicate. A ciò si aggiunge la necessità di garantire condizioni specifiche di conservazione del farmaco (catena del freddo, protezione dalla luce), che continuano a richiedere un adeguato supporto organizzativo a livello di farmacia ospedaliera.

In conclusione, ublituximab modifica in senso migliorativo i processi lavorativi esistenti, riducendo tempi e carichi operativi e favorendo una maggiore efficienza organizzativa, pur mantenendo la necessità di competenze specialistiche e di una cornice ospedaliera strutturata per la sua corretta gestione.

G0004 – Quale tipo di collaborazione e comunicazione delle attività deve essere mobilitato?

L'introduzione di ublituximab, pur semplificando alcuni aspetti gestionali, richiede un modello di collaborazione multidisciplinare e una comunicazione strutturata tra i diversi attori coinvolti nella presa in carico del paziente con SM.

In primo luogo, il trattamento deve essere avviato e supervisionato da specialisti neurologi con esperienza nella gestione della SM e nella somministrazione di terapie complesse. È quindi necessaria una stretta collaborazione tra neurologi, infermieri specializzati e farmacisti ospedalieri, per garantire l'appropriatezza clinica, la corretta preparazione e conservazione del farmaco (catena del freddo, protezione dalla luce) e la gestione delle infusioni [2].

Fondamentale è anche il coordinamento con il personale infermieristico responsabile del monitoraggio intra- e post-infusione (soprattutto nelle prime due somministrazioni), così come con il team di emergenza per la gestione di eventuali reazioni correlate all'infusione. La collaborazione interprofessionale deve includere anche i medici di medicina generale e i

caregiver, al fine di mantenere una comunicazione continua sul decorso clinico del paziente, sull'aderenza alla terapia e sulla comparsa di eventi avversi.

Infine, la tecnologia richiede una comunicazione organizzativa interna ed esterna ben strutturata:

- interna, tra i diversi reparti ospedalieri (neurologia, farmacia, *day hospital* infusione) per assicurare la continuità del processo;
- esterna, verso i pazienti e le associazioni di riferimento, per favorire una corretta informazione su tempi, modalità di somministrazione e benefici della terapia, aumentando così l'aderenza e la soddisfazione dei pazienti.

La tecnologia rende possibile un alleggerimento dei processi clinici e organizzativi, ma questo risultato è raggiungibile solo attraverso una collaborazione multidisciplinare efficace e una comunicazione integrata, che coinvolga specialisti, personale sanitario, farmacisti, pazienti e *caregiver*.

G0100 – Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?

L'introduzione della tecnologia comporta un flusso paziente semplificato e più sostenibile per i centri di SM, con una gestione che rimane ospedaliera ma con una minore intensità di utilizzo delle risorse rispetto alle terapie comparabili.

Il percorso inizia con la valutazione specialistica neurologica, necessaria per la diagnosi di forma recidivante di sclerosi multipla e per la definizione del piano terapeutico (PT). Il trattamento deve infatti essere avviato e supervisionato da medici specialisti in neurologia, con accesso a un supporto medico idoneo alla gestione di eventuali reazioni infusionali gravi.

Successivamente, definito il piano terapeutico, il paziente accede al *day hospital* infusione o ad altra struttura ospedaliera autorizzata, dove avvengono le infusioni endovenose secondo lo schema posologico previsto: una prima infusione di 150 mg, una seconda di 450 mg dopo due settimane e, successivamente, una singola infusione di 450 mg ogni 24 settimane.

Le prime due infusioni richiedono un monitoraggio post-somministrazione di almeno un'ora, con osservazione clinica da parte del personale infermieristico; le infusioni successive non necessitano di tale monitoraggio in assenza di eventi avversi, determinando una semplificazione del flusso e una riduzione dei tempi di permanenza del paziente in struttura.

Dal punto di vista logistico, il flusso coinvolge anche la farmacia ospedaliera, responsabile della conservazione del farmaco (in catena del freddo, tra 2°C e 8°C, protetto dalla luce) e della preparazione della soluzione infusione [2].

Dopo la somministrazione, il paziente viene rivalutato periodicamente dal neurologo per il monitoraggio dell'attività di malattia e la programmazione della successiva infusione, con un intervallo di circa sei mesi tra un accesso e l'altro.

Il flusso paziente associato a ublituximab si caratterizza per:

- un numero ridotto di accessi annuali (due dopo la fase iniziale);
- tempi di permanenza più brevi nel *setting* infusione;
- minor necessità di monitoraggio post-trattamento;

- un coordinamento multidisciplinare stabile tra neurologia, farmacia e personale infermieristico.

Nel complesso, la nuova tecnologia trasforma il percorso assistenziale da un modello ad alta intensità di tempo e risorse a uno più snello, periodico e programmabile, migliorando l'efficienza organizzativa e la continuità assistenziale per il paziente con SM.

G0008 – Quali sono i problemi gestionali e le opportunità legati a questa tecnologia?

L'introduzione di nuove terapie nel trattamento di pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla, in cui il paziente ha delle riacutizzazioni (ricadute) seguite da periodi con sintomi più lievi o assenti, non si limita a offrire ulteriori possibilità farmacologiche, ma modifica in profondità anche il modo in cui vengono organizzate le cure e impiegate le risorse. Ublituximab pur appartenendo alla stessa classe degli anticorpi monoclonali anti-CD20 già utilizzati nella pratica clinica, porta con sé una serie di innovazioni che incidono concretamente sulla gestione quotidiana dei pazienti e dei centri. Una delle differenze più rilevanti riguarda i tempi di infusione: solo un'ora contro le 3,5 ore di ocrelizumab, con una riduzione progressiva anche del monitoraggio post-trattamento [2,44]. Questo si traduce non solo in un vantaggio per i pazienti, che trascorrono meno tempo in ospedale, ma anche per i centri SM, che possono gestire più infusioni nella stessa giornata e alleggerire il carico su personale e strutture. È un aspetto di grande rilevanza se si considera che la maggior parte dei centri italiani, pur rappresentando il principale punto di riferimento per oltre il 90% dei pazienti [31], si trova spesso a dover affrontare problemi logistici ed organizzativi, legati alla scarsità di personale o alla limitata disponibilità di spazi e attrezzature [53].

Naturalmente, accanto a queste opportunità collegate all'utilizzo del farmaco, rimangono delle sfide gestionali. La prescrizione dei farmaci e il *follow-up* dei pazienti sono infatti centralizzati in centri specialistici autorizzati, il che può creare disparità territoriali e difficoltà di accesso, soprattutto per chi vive lontano dalle grandi città. Inoltre, il carattere cronico e complesso della SM impone un approccio multidisciplinare e personalizzato, che richiede il coordinamento costante di neurologi, infermieri e altri professionisti lungo tutto il percorso di cura. In questo senso, ogni nuova tecnologia deve essere inserita in una rete di servizi già esistenti, cercando di ottimizzare non solo l'efficacia clinica, ma anche la sostenibilità gestionale.

Ulteriore elemento da considerare riguarda il ruolo centrale delle preferenze dei pazienti. Come evidenziato da diverse indagini [31], la modalità di somministrazione condiziona in modo significativo l'esperienza di cura: molti pazienti apprezzano le infusioni ospedaliere, perché consentono un contatto regolare con i clinici e con altri pazienti, favorendo così il senso di supporto e l'aderenza alla terapia [55]. Altri, invece, prediligono modalità più autonome, come quelle sottocutanee, che permettono una gestione indipendente ma possono far sentire il paziente meno assistito in caso di difficoltà. Ublituximab, grazie alla sua combinazione di efficacia elevata, tempi di infusione ridotti e minore necessità di monitoraggio, sembra porsi come una soluzione in grado di mediare tra queste esigenze: garantisce la regolarità e la sicurezza tipica della somministrazione infusione, ma con un impegno temporale minore e una migliore integrazione nella vita quotidiana dei pazienti.

G0009 – Chi decide quali persone hanno diritto a usufruire della tecnologia e su quali basi?

In Italia, la decisione su chi ha diritto a usufruire delle terapie per la sclerosi multipla, incluse quelle di nuova generazione come ublituximab, è affidata all'AIFA, che stabilisce i criteri di rimborsabilità attraverso strumenti regolatori come la Nota 65 e le schede di prescrizione cartacea per specifiche classi di farmaci [37,56]. Questi criteri si basano principalmente su parametri clinici quali la forma di SM (SMRR o SMR), il livello di attività della malattia (recidive, carico lesionale), la gravità e la rapidità di progressione, nonché la tollerabilità o la sicurezza di precedenti trattamenti. L'accesso al farmaco non è quindi universale, ma vincolato a precise condizioni di eleggibilità che garantiscono un uso appropriato e sostenibile delle risorse del SSN. La prescrizione spetta esclusivamente ai centri specialistici per la SM, autorizzati dalle Regioni, dove neurologi esperti valutano la situazione clinica del singolo paziente integrando i criteri normativi con la storia della malattia, la risposta ai trattamenti precedenti e, sempre più, le preferenze e le aspettative della persona con SM [27,31]. In questo modo, la decisione è il risultato di un equilibrio tra linee regolatorie nazionali, valutazione clinica individuale e coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura.

Topic & Issue del dominio

Analisi etica, legale e sociale (ETH – SOC – LEG)

Tabella 15 – Topic and Issues Analisi etica, legale, sociale (ETH – SOC – LEG)

Topic	Issue	Assessment element ID
Rapporto rischi-benefici	Quali sono i benefici e i rischi, noti o stimati, per i pazienti nel caso di implementazione o di non implementazione della tecnologia?	F0010
	Quali sono i benefici e i rischi collegati all'uso della tecnologia per i familiari, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, la società, ecc.?	F0011
Autonomia	La tecnologia è utilizzata per individui particolarmente vulnerabili?	F0005
	L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla capacità e sulla possibilità del paziente di esercitare la propria autonomia?	F0004
	Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?	F0006
Giustizia ed equità	In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?	F0012
	Esistono fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a una persona di accedere alla tecnologia?	H0012
Prospettiva del paziente	Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?	H0100
	Quale carico per i <i>caregivers</i> ?	H0002
Questioni legate alla comunicazione	Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne l'aderenza?	H0203
Aspetti relativi ai gruppi sociali	Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?	H0201

Rapporto rischi-benefici

F0010 – Quali sono i benefici e i rischi, noti o stimati, per i pazienti nel caso di implementazione o di non implementazione della tecnologia?

Nel valutare l'eticità dell'impiego di un intervento sanitario, è fondamentale considerare due principi cardine dell'etica medica: il principio di non maleficenza e il principio di beneficenza. Il principio di non maleficenza impone di minimizzare i rischi, cercando di evitare qualsiasi effetto negativo per i pazienti. Ogni decisione terapeutica dovrebbe essere attentamente analizzata per evitare di causare sofferenze inutili o di peggiorare la qualità della vita dei pazienti coinvolti. Questo significa che il rischio di complicazioni, effetti collaterali o danni a lungo termine deve essere ridotto al minimo.

Parallelamente, il principio di beneficenza richiede che l'intervento sanitario produca un beneficio tangibile per il paziente, che può consistere nel miglioramento dello stato di salute, nella prevenzione di una patologia o nel sollievo da una condizione cronica [51,52].

Perché un intervento medico sia eticamente accettabile, i benefici attesi devono superare i possibili effetti negativi. Il bilancio tra benefici e danni deve essere valutato con attenzione e deve tener conto di una vasta gamma di fattori, tra cui le condizioni di salute preesistenti del paziente, il contesto clinico e le alternative disponibili.

Negli studi clinici ULTIMATE I e II, ublituximab ha mostrato benefici significativi nei pazienti con SMR rispetto a teriflunomide. Il farmaco ha ridotto di circa il 50% il numero medio di ricadute annuali, confermando un livello di efficacia paragonabile agli altri anticorpi anti-CD20 ad alta efficacia. Ha inoltre garantito un controllo marcato dell'attività infiammatoria alla risonanza magnetica, con meno lesioni cerebrali nuove o attive, e una maggiore percentuale di pazienti liberi da attività di malattia (circa il 45% contro il 12% del gruppo di controllo).

Rispetto a ocrelizumab, disponibile sia in formulazione endovenosa con somministrazione semestrale sia in formulazione sottocutanea, ublituximab mantiene la somministrazione endovenosa ma si caratterizza per infusioni più brevi (circa un'ora) e per un monitoraggio post-infusione semplificato, con conseguenti potenziali vantaggi logistici per i pazienti.

Dal punto di vista funzionale, ublituximab riduce in modo significativo la frequenza delle recidive, principale causa di peggioramento temporaneo della funzione motoria, visiva e cognitiva, contribuendo a mantenere la stabilità funzionale e a limitare i ricoveri o i trattamenti. I pazienti riportano anche un miglioramento della qualità di vita come indicato dai punteggi MSQoL-54 e SF-36. Nel complesso, ublituximab ha dimostrato nei *trial* clinici un effetto positivo su vari indicatori di qualità di vita specifici per la SM, con particolare riferimento alla riduzione dei sintomi fisici (affaticamento, debolezza, disturbi della deambulazione) e psicologici (ansia, depressione), nonché delle limitazioni funzionali quotidiane.

Relativamente alla progressione della disabilità, ublituximab riduce le ricadute, rallentando in modo rilevante l'aggravamento a lungo termine della malattia.

Il profilo di sicurezza è coerente con quello della classe anti-CD20: gli eventi più comuni sono reazioni infusionali, citopenie e infezioni, talvolta gravi. Sono stati segnalati rari casi di encefalite e meningite, che hanno portato le autorità europee (PRAC e CHMP) ad aggiornare le informazioni di sicurezza, confermando comunque che il rapporto complessivo beneficio-rischio di

ublituximab rimane favorevole.

Sulla base dei dati disponibili, il bilancio complessivo tra benefici e rischi risulta dunque favorevole: ublituximab offre benefici e una buona tollerabilità, con rischi generalmente prevedibili e gestibili attraverso un adeguato monitoraggio clinico. Pertanto, la sua somministrazione può essere considerata eticamente accettabile, in quanto rispetta i principi di beneficenza e non maleficenza.

F0011 – Quali sono i benefici e i rischi collegati all'uso della tecnologia per i familiari, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, la società, ecc.?

Dal punto di vista familiare e sociale, la riduzione dei tempi di infusione (circa un'ora) e l'ottimizzazione del monitoraggio post-trattamento consentono ai pazienti di trascorrere meno tempo in ospedale, con un impatto positivo sulla qualità di vita dell'intero nucleo familiare. I *caregiver* possono ridurre il numero di giornate dedicate all'accompagnamento e all'attesa durante le terapie, migliorando la conciliazione tra assistenza, vita lavorativa e impegni personali. Un trattamento più rapido e prevedibile favorisce inoltre la stabilità del contesto familiare, riducendo il carico psicologico ed economico connesso alla gestione continuativa della malattia cronica [53].

Per le organizzazioni sanitarie, ublituximab consente una razionalizzazione dei processi di cura grazie a infusioni più brevi e meno frequenti e a una minore necessità di monitoraggio intensivo. Ciò permette di ottimizzare l'utilizzo delle postazioni infusionali e delle risorse infermieristiche, ampliando la capacità di presa in carico dei centri SM senza un incremento proporzionale del personale. Si tratta di un vantaggio rilevante in un sistema sanitario caratterizzato da carenza di risorse umane e crescente domanda di trattamenti cronici.

Permangono tuttavia alcuni rischi organizzativi, legati alla necessità di mantenere la somministrazione in ambiente ospedaliero, garantire la catena del freddo e condizioni di conservazione specifiche, e assicurare un coordinamento efficace tra neurologi, infermieri e farmacisti. Nonostante queste complessità, il bilancio complessivo tra benefici e rischi appare favorevole: ublituximab contribuisce a rendere il percorso terapeutico più efficiente, sostenibile e meno gravoso per pazienti, familiari e strutture sanitarie.

Autonomia

F0005 – La tecnologia è utilizzata per individui particolarmente vulnerabili?

Ublituximab è impiegato nel trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di SMR, una patologia cronica e potenzialmente invalidante che colpisce persone spesso nel pieno della vita lavorativa e familiare. Questa popolazione può essere considerata vulnerabile sotto il profilo clinico, psicologico e sociale.

Dal punto di vista clinico, i pazienti con SMR sono esposti a un rischio costante di ricadute e di progressione della disabilità, con possibili compromissioni motorie, visive e cognitive che incidono profondamente sull'autonomia e sulla qualità della vita.

Sul piano psicosociale, la natura cronica e imprevedibile della malattia genera fragilità emotive, difficoltà di adattamento e un notevole impatto sulla vita quotidiana e sulle relazioni familiari. Per questo motivo, l'impiego della tecnologia deve essere accompagnato da un supporto multidisciplinare continuo e da una comunicazione empatica e informata tra *équipe* curante e paziente [54].

In sintesi, ublituximab è destinato a una popolazione con vulnerabilità clinica e psicosociale e richiede un approccio terapeutico fondato sulla prudenza, sulla personalizzazione del trattamento e sul rispetto dei principi di autonomia e protezione del paziente.

F0004 – L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla capacità e sulla possibilità del paziente di esercitare la propria autonomia?

L'implementazione di ublituximab può influire positivamente sulla capacità del paziente di esercitare la propria autonomia, pur mantenendo alcune limitazioni legate alla natura della terapia infusionale.

Da un lato, la riduzione della frequenza delle ricadute e la stabilizzazione del quadro clinico consentono ai pazienti una maggiore continuità nella vita quotidiana, lavorativa e sociale, rafforzando la loro autonomia funzionale e decisionale. La terapia, infatti, riduce gli episodi acuti di disabilità temporanea e permette una migliore pianificazione delle attività personali e familiari.

Anche dal punto di vista organizzativo, ublituximab offre vantaggi in termini di tempi di infusione più brevi (circa un'ora) e minor numero di accessi ospedalieri rispetto ad altre terapie, riducendo così l'impatto della malattia sul tempo libero e sulle relazioni sociali. Questi elementi contribuiscono a migliorare la percezione di controllo e di autodeterminazione del paziente nel proprio percorso di cura.

D'altro canto, la necessità di somministrazione in ambiente ospedaliero sotto supervisione specialistica limita, almeno in parte, la possibilità di una gestione completamente autonoma del trattamento, a differenza di altri tipi di formulazione. Tuttavia, il coinvolgimento attivo del paziente nelle decisioni terapeutiche, la disponibilità di informazioni chiare e la relazione continuativa con l'*équipe* curante rappresentano strumenti fondamentali per preservare e valorizzare la sua autonomia.

In sintesi, pur richiedendo un *setting* clinico controllato, l'uso di ublituximab favorisce l'autonomia personale e decisionale dei pazienti grazie alla maggiore stabilità clinica, alla riduzione del carico assistenziale e alla possibilità di mantenere una vita più regolare e indipendente.

F0006 – Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l’informativa al fine di rispettare l’autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?

Un elemento fondamentale dell’eticità di qualsiasi intervento sanitario è il rispetto dell’autonomia del paziente, che si realizza attraverso una corretta applicazione del consenso informato. Oltre ai principi di non maleficenza e beneficenza, l’agire medico deve ispirarsi al principio secondo cui ogni persona ha il diritto di partecipare consapevolmente alle decisioni riguardanti la propria salute.

Nel caso di ublituximab, il processo di consenso informato deve includere una comunicazione chiara, completa e comprensibile sui benefici attesi, sui rischi potenziali (inclusi gli eventi avversi legati alle infusioni e il rischio di infezioni gravi), nonché sulle alternative terapeutiche disponibili, come altri anticorpi anti-CD20 o trattamenti con diversa modalità di somministrazione. È necessario inoltre informare il paziente sulle modalità di somministrazione del farmaco (infusione endovenosa ospedaliera, tempi, necessità di premedicazioni e monitoraggio post-infusione), affinché egli possa valutare in modo autonomo e realistico l’impatto del trattamento sulla propria vita quotidiana.

Il personale sanitario deve adottare un linguaggio adeguato al livello di comprensione del paziente, verificare che le informazioni siano effettivamente comprese e favorire un dialogo aperto e bidirezionale, rispondendo a dubbi e preoccupazioni. Questo approccio non solo rafforza il principio di autonomia, ma contribuisce anche a consolidare la fiducia nel rapporto di cura.

In sintesi, l’utilizzo di ublituximab richiede un processo di informazione e consenso specifico, libero e consapevole, basato su comunicazione trasparente e partecipazione attiva del paziente alle decisioni terapeutiche. Solo in questo modo è possibile garantire un uso eticamente corretto della tecnologia.

Giustizia ed equità

F0012 – In che modo l’implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?

Un ulteriore criterio etico nella valutazione dell’uso di una tecnologia sanitaria riguarda il suo impatto sulla distribuzione equa ed efficiente delle risorse all’interno del sistema sanitario [55-56]. Poiché i budget pubblici destinati alla sanità sono limitati e devono rispondere a bisogni assistenziali sempre più complessi, è fondamentale che ogni nuova tecnologia contribuisca a un impiego responsabile e sostenibile delle risorse disponibili.

Nel caso di ublituximab, la sua introduzione non modifica l’utilizzo delle risorse rispetto ai comparatori, ma consente di ottimizzare lo schema terapeutico, riducendo il numero di somministrazioni rispetto a ofatumumab e le quantità complessive di farmaco rispetto a ocrelizumab.

Le analisi di impatto economico evidenziano che l’uso di ublituximab determina un risparmio complessivo di risorse per il SSN lungo tutto l’orizzonte temporale considerato, migliorando la sostenibilità economica del trattamento. Questo consente di liberare risorse che possono essere destinate ad altri ambiti assistenziali o a pazienti affetti da patologie di pari o maggiore

complessità.

In sintesi, l'implementazione di ublituximab ha un effetto positivo sulla distribuzione delle risorse, promuovendo un uso più efficiente dei fondi pubblici e contribuendo a garantire un accesso equo e sostenibile alle cure per i pazienti con SMR.

H0012 – Esistono fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a una persona di accedere alla tecnologia?

Esistono fattori che possono limitare o rendere più difficoltoso l'accesso a ublituximab per alcuni gruppi di pazienti, principalmente di natura organizzativa, territoriale e socio-economica.

Poiché il farmaco deve essere somministrato in ambiente ospedaliero sotto la supervisione di personale specializzato, l'accesso è riservato ai centri per la sclerosi multipla autorizzati, spesso concentrati nei grandi poli urbani. Questo può creare disparità territoriali, penalizzando i pazienti che vivono in aree rurali o periferiche, i quali potrebbero dover affrontare spostamenti frequenti, tempi di attesa più lunghi o difficoltà logistiche per raggiungere la struttura di riferimento.

Ulteriori barriere possono derivare da fattori socio-economici, come la disponibilità di un *caregiver*, le risorse necessarie per sostenere gli spostamenti o la compatibilità dei tempi di trattamento con l'attività lavorativa. Anche barriere linguistiche, culturali o comunicative possono influire negativamente sulla comprensione delle informazioni relative al trattamento e ridurre la possibilità di una scelta realmente consapevole.

In sintesi, i principali ostacoli all'accesso a ublituximab sono legati a disuguaglianze territoriali, condizioni logistiche e fattori socio-economici, che richiedono interventi mirati a garantire equità, prossimità e continuità assistenziale per tutti i pazienti che necessitano del trattamento.

Prospettiva del paziente

H0100 – Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?

La letteratura disponibile sulle aspettative/preferenze dei pazienti segnala come esse siano altamente personalizzate risentendo di elementi clinici, psicologici e sociali [7]. In particolare riguardano la modalità di somministrazione delle terapie [6]. Infatti, per un verso, come evidenziato nel capitolo sugli aspetti organizzativi del presente report, molti pazienti apprezzano le infusioni ospedaliere, perché consentono un contatto regolare con i clinici e con altri pazienti, favorendo così il senso di supporto e l'aderenza alla terapia. Altri, invece, prediligono modalità più autonome, come quelle sottocutanee, che permettono una gestione indipendente ma possono far sentire il paziente meno assistito in caso di difficoltà. In generale è auspicabile che le aspettative dei pazienti possano integrarsi con la valutazione della situazione clinica individuale e la risposta ai trattamenti precedenti attraverso un coinvolgimento attivo dei malati da parte dei medici curanti, in una logica di medicina personalizzata [30,31]. Contestualmente, i pazienti vanno adeguatamente supportati attraverso programmi formativi che li aiutino a gestire al meglio il trattamento ai fini di una migliore aderenza terapeutica.

In definitiva ublituximab, grazie alla sua combinazione di efficacia elevata, tempi di infusione ridotti e minore necessità di monitoraggio, sembra porsi come una soluzione in grado di mediare tra queste esigenze: garantire la regolarità e la sicurezza tipica della somministrazione infusionale, ma con un impegno temporale minore e una migliore integrazione nella vita quotidiana dei pazienti.

H0002 – Quale carico per i *caregivers*?

In generale, il termine *caregiver* si riferisce a “chi dà assistenza a una persona non autosufficiente” [57]. Spesso tale ruolo è svolto da un familiare. “Per le persone con SM, nel 52% dei casi è il coniuge, o compagno, che si fa carico di supportare e sostenere il proprio partner nei diversi ambiti della vita quotidiana, nel 25% sono figli o genitori” [58]. Le incombenze dei *caregiver* dipendono dal grado di autosufficienza del paziente e dalla disponibilità di reti di supporto attorno al nucleo familiare interessato dalla patologia. Tali compiti possono riguardare igiene personale e alimentazione, aspetti logistici della vita quotidiana, organizzazione domestica, trasferimenti/mobilità.

Tenuto conto che il vissuto di ogni *caregiver* è “unico”, dipendendo dalla propria personalità, dalla situazione clinica del paziente che accudisce e dall’ambiente familiare e sociale, sono tuttavia ricorrenti fattori che inducono difficoltà e stress: eccessivo carico di compiti e responsabilità; poco tempo per sé stessi, per la cura della propria persona, per il proprio tempo libero; imprevedibilità dell’andamento clinico della malattia; gestione dei sintomi, segnatamente disturbi cognitivi/mnemonici; gestione dell’organizzazione delle cure e dell’assistenza; carenza informativa. Peraltro, il carico può essere affrontato curando i seguenti ambiti: tenersi informati e confrontarsi con esperti o con altri familiari; prendersi cura di sé stessi; appoggiarsi alla rete familiare e sociale [58].

Venendo alla tecnologia in oggetto, come si legge nell’analisi organizzativa del presente report, ublituximab “rende possibile un alleggerimento dei processi clinici e organizzativi, ma questo risultato è raggiungibile solo attraverso una collaborazione multidisciplinare efficace e una comunicazione integrata, che coinvolga specialisti, personale sanitario, farmacisti, pazienti e *caregiver*”.

Questioni legate alla comunicazione

H0203 – Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne l’aderenza?

È indispensabile che pazienti e/o *caregiver* vengano adeguatamente informati ed aggiornati in modo puntuale, chiaro e realistico in ordine alla terapia con ublituximab, così come al profilo efficacia/sicurezza, e ad ogni ulteriore relativa informazione, facilitando l’esercizio responsabile della autonomia del soggetto e la conseguente espressione di un libero, consapevole e volontario consenso/aderenza alla terapia.

Il tema della comunicazione riguarda due livelli fondamentali:

1. La persona (*salute individuale*). I bisogni e le preferenze dei pazienti eligibili alla terapia con ublituximab fanno riferimento in generale alla singolarità di ogni individuo e,

pertanto, alla capacità di costruire una “alleanza terapeutica” efficace con il medico curante, richiedendosi così un ruolo proattivo del paziente. La comunicazione dovrebbe focalizzarsi:

- a. sul fatto che l'utilizzo di ublituximab mostra un profilo rischio/beneficio positivo, sempre aggiornabile alla luce dei periodici rapporti di farmacovigilanza;
 - b. sul confronto con gli altri trattamenti disponibili, fornendo una panoramica sia delle opzioni terapeutiche sia delle raccomandazioni sanitarie attuali;
 - c. sulla consapevolezza del paziente in merito a rigorosi e costanti controlli di sicurezza (studi laboratorio, studi post-marketing) cui vanno incontro tutti i farmaci durante tutto il loro “life-cycle”, tenendo conto degli standard previsti dalle autorità regolatorie internazionali e nazionali finalizzati ad assicurare che i farmaci siano sicuri ed efficaci prima di essere somministrati ai pazienti così come di prendere misure adeguate nel caso si manifestino eventi avversi seri;
 - d. su programmi formativi/informativi per i pazienti (e per i *caregiver*), finalizzati alla gestione ottimale del trattamento contribuendo così a migliorare l'aderenza terapeutica.
2. La comunità civile (*salute pubblica*). Va promossa e mantenuta la consapevolezza sociale della realtà della sclerosi multipla e delle sue attuali possibilità di gestione clinica ottenibile attraverso campagne mirate di comunicazione sociale da parte degli organismi istituzionali, in collaborazione con le associazioni dei pazienti.

Aspetti relativi ai gruppi sociali

H0201 – Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?

Il principio di giustizia secondo i principi ispiratori del SSN giustifica in linea di principio la disponibilità universale di farmaci efficaci e sicuri per il trattamento della SMR assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti.

Allo stato, la documentazione/letteratura disponibile mostra fattori a carattere territoriale (i centri specialistici sono perlopiù concentrati nei grandi centri urbani e questo può penalizzare pazienti dislocati in aree geograficamente distanti); organizzativo/logistico (nella gestione degli spostamenti richiesti dalle terapie), e socio-economico (disponibilità di un *caregiver*, risorse necessarie per sostenere gli spostamenti, compatibilità dei tempi di trattamento con l'attività lavorativa) potenzialmente limitanti l'accesso tempestivo ad ublituximab, come evidenziato nei capitoli ORG ed ETH del presente *report*. Si tratta di fattori superabili con iniziative finalizzate ad assicurare la continuità assistenziale e la prossimità, tenendo conto che il paziente, dopo la fase iniziale, richiede solo due accessi annui alla tecnologia in oggetto, come pure supporti a sostegno logistico e della mobilità dei pazienti nel caso siano territorialmente dislocati rispetto ai centri erogatori della terapia.

Conclusioni

L'analisi multidimensionale condotta nel presente HTA evidenzia come ublituximab rappresenti una valida opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti adulti con SMR attiva nel contesto italiano.

Le evidenze cliniche disponibili indicano un'elevata efficacia nel controllo delle ricadute e dell'attività infiammatoria di malattia, con risultati complessivamente comparabili a quelli osservati con gli altri anticorpi monoclonali anti-CD20 attualmente disponibili. Il profilo di sicurezza risulta in linea con quello della classe terapeutica, con eventi avversi generalmente noti e monitorabili nell'ambito della pratica clinica specialistica. Dal punto di vista organizzativo, le caratteristiche di somministrazione della tecnologia, in particolare i tempi di infusione ridotti e il limitato numero di accessi annuali nella fase di mantenimento, possono contribuire a migliorare l'efficienza dei percorsi assistenziali nei centri per la sclerosi multipla, favorendo una più razionale allocazione delle risorse disponibili e una riduzione del carico organizzativo per strutture sanitarie, pazienti e caregiver. Inoltre, l'analisi economica evidenzia un impatto favorevole sulla sostenibilità del SSN, con risparmi progressivi associati all'introduzione della tecnologia nel mercato delle terapie anti-CD20.

Nel complesso, ublituximab si configura come una tecnologia clinicamente efficace, economicamente sostenibile, e dal punto di vista organizzativo compatibile con le peculiarità del SSN. Il suo valore risiede non solo nell'ampliamento delle opzioni terapeutiche disponibili e nella possibilità di supportare strategie di trattamento maggiormente personalizzate, ma anche nel potenziale contributo all'efficientamento dei percorsi assistenziali e all'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse nei centri specialistici.

In tale prospettiva, l'introduzione di ublituximab nel panorama terapeutico italiano della SMR può rappresentare un'opportunità per rafforzare l'appropriatezza e l'efficienza del percorso assistenziale, contribuendo al contempo a migliorare la gestione clinica della malattia e l'utilizzo sostenibile delle risorse del SSN.

Bibliografia

1. Rommer PS, Ellenberger D, Hellwig K, Haas J, Pöhlau D, Stahmann A, Zettl UK. Relapsing and progressive MS: the sex-specific perspective. *Ther Adv Neurol Disord*. 1 gennaio 2020;13:1756286420956495.
 2. Briumvi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citato 19 maggio 2025]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/briumvi>
 3. Coetzee T, Thompson AJ. Atlas of MS 2020: Informing global policy change. *Mult Scler J*. 1 dicembre 2020;26(14):1807–8.
 4. European Multiple Sclerosis Platform. MS Barometer 2020: Assessing the gaps in care for people with multiple sclerosis across Europe. The Health Policy Partnership [Internet]. 2021 [citato 19 maggio 2025]. Disponibile su: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/MS-Barometer-2020.pdf>
 5. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della sclerosi multipla e patologie correlate (2024) [Internet]. 2024 [citato 19 maggio 2025]. Disponibile su: https://agenda.aism.it/2024/download/Barometro_della_Sclerosi_Multipla_2024.pdf
 6. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, Häring DA, Klotz L, Adlard N, Banhazi J. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. luglio 2023;12(7):e230016.
 7. Tatlock S, Sully K, Batish A, Finbow C, Neill W, Lines C, Brennan R, Adlard N, Backhouse T. Individual Differences in the Patient Experience of Relapsing Multiple Sclerosis (RMS): A Multi-Country Qualitative Exploration of Drivers of Treatment Preferences Among People Living with RMS. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res*. 1 luglio 2023;16(4):345–57.
 8. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 13 gennaio 2011;6(1):e16149.
 9. DeLorenze GN, Munger KL, Lennette ET, Orentreich N, Vogelmann JH, Ascherio A. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis: Evidence of Association From a Prospective Study With Long-term Follow-up. *Arch Neurol*. 1 giugno 2006;63(6):839–44.
 10. Massa J, O'Reilly E, Munger K, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 1 gennaio 2013;19(1):53–8.
 11. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, Middeldorp JM, the NeuroproMiSe EBV Working Group. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain*. 1 settembre 2011;134(9):2772–86.
 12. Nielsen T, Rostgaard K, Askling J, Steffensen R, Oturai A, Jersild C, Koch-Henriksen N, Sørensen P, Hjalgrim H. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 1 aprile 2009;15(4):431–6.
 13. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. gennaio 2017;13(1):25–36.
-

14. Scott TF, Laforet G, You X. Aggressive relapsing multiple sclerosis characterized by rapid disability progression. *Mult Scler Relat Disord*. 1 ottobre 2013;2(4):370–6.
15. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira À, Schoonheim MM, Solari A, Stankoff B, Rocca MA. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. *Ann Neurol*. 2020;88(3):438–52.
16. University of California SFMET, Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499–510.
17. Clinical Manifestations of Multiple Sclerosis: An Overview. In: *Multiple Sclerosis* [Internet]. Academic Press; 2016 [citato 7 gennaio 2026]. p. 1–12. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128007631000014>
18. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 1 febbraio 2012;11(2):157–69.
19. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 1 aprile 2017;389(10076):1336–46.
20. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*. 1 agosto 2010;33(8):1061–7.
21. Kołtuniuk A, Pawlak B, Krówczyńska D, Chojdak-Łukasiewicz J. The quality of life in patients with multiple sclerosis – Association with depressive symptoms and physical disability: A prospective and observational study. *Front Psychol* [Internet]. 6 gennaio 2023 [citato 7 gennaio 2026];13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2022.1068421/full>
22. Benito-León J, Manuel Morales J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2 dicembre 2003;25(23):1291–303.
23. Göksel Karatepe A, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Çe P, Gedizlioglu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res*. dicembre 2011;34(4):290.
24. Manjunatha RT, Habib S, Sangaraju SL, Yepez D, Grandes XA, Manjunatha RT, Habib S, Sangaraju SL, Yepez D, Grandes X. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus* [Internet]. 10 maggio 2022 [citato 7 gennaio 2026];14(5). Disponibile su: <https://cureus.com/articles/96005-multiple-sclerosis-therapeutic-strategies-on-the-horizon>
25. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. *J Clin Neurol*. 1 maggio 2023;19(3):217–29.

26. Rovira À, Barkhof F. Redefining multiple sclerosis diagnosis: the expanding role of MRI in the 2024 McDonald Criteria revisions. *Eur Radiol* [Internet]. 19 novembre 2025 [citato 27 gennaio 2026]; Disponibile su: <https://doi.org/10.1007/s00330-025-12043-9>
 27. Istituto Superiore di Sanità (ISS) SI di N (SIN). Diagnosi e terapia della sclerosi multipla nell'adulto [Internet]. 2022 [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-340-SIN_SM
 28. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 20 gennaio 2018 [citato 7 gennaio 2026]; Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517751049>
 29. Overview | Multiple sclerosis in adults: management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>
 30. Fox E. J., Steinman, L., Hartung, H.-P., & Avtzon, E. A. B-Cell Depletion and Return in Participant Subgroups of the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies of Ublituximab Versus Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis [Internet]. TG Therapeutics. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.tgtherapeutics.com/publications/b-cell-depletion-and-return-in-participant-subgroups-of-the-phase-3-ultimate-i-and-ii-studies-of-ublituximab-versus-teriflunomide-in-participants-with-relapsing-multiple-sclerosis/>
 31. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della sclerosi multipla e patologie correlate (2023) - Terapie infusionali e terapie domiciliari [Internet]. 2023 [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.aism.it/sites/default/files/2023-10/barometro_2023_web.pdf
 32. Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs*. 1 marzo 2024;84(3):285–304.
 33. Ocrevus | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>
 34. Kesimpta | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta>
 35. Ponvory | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory>
 36. Mavenclad | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>
 37. Nota 65 [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/nota-65>
 38. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 9 gennaio 2025: Aggiornamento della scheda di prescrizione cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida (Determina n. 5/2025) [Internet]. [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dat
-

aPubblicazioneGazzetta=2025-01-
22&atto.codiceRedazionale=25A00312&elenco30giorni=false

39. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler J.* aprile 2019;25(5):627–36.
40. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 19 luglio 2023: Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di ublituximab, «Briumvi» (Determina n. 90/2023) [Internet]. [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1942901/DETERMINA_90-2023_BRIUMVI.pdf
41. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 10 gennaio 2025: Riclassificazione del medicinale per uso umano «Briumvi», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (Determina n. 3/2025) [Internet]. *Gazzetta Ufficiale.* [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2025-01-22&atto.codiceRedazionale=25A00311&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario&action=deselect-all
42. Neuraxpharm announces the first launch of BRIUMVI® (ublituximab) in Europe for the treatment of relapsing multiple sclerosis [Internet]. Neuraxpharm. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.neuraxpharm.com/news/neuraxpharm-announces-the-first-launch-of-briumvi/>
43. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Ublituximab-xiyy as a treatment option for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2 dicembre 2023;23(12):1053–61.
44. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, Robertson D, Huang D, Selmaj K, Wynn D, Cutter G, Mok K, Hsu Y, Xu Y, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Lee L, Miskin HP, Cree BAC. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 24 agosto 2022;387(8):704–14.
45. Cree B. et al. Five Years of Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the OpenLabel Extension of ULTIMATE I and II Studies [Internet]. TG Therapeutics. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.tgtherapeutics.com/publications/five-years-of-ublituximab-in-relapsing-multiple-sclerosis-results-from-the-openlabel-extension-of-ultimate-i-and-ii-studies/>
46. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments. *CNS Drugs.* 1 agosto 2022;36(8):803–17.
47. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 aprile 2019;29:157–67.
48. Papathanasiou A, Hibbert A, Tallantyre E, Harding K, Selvam AP, Morgan M, Quainton C, Talaei M, Arun T, Ingram G, Law GR, Evangelou N. Real-world annualized relapse rates from contemporary multiple sclerosis clinics in the UK: a retrospective multicentre cohort study. *Neurol Sci.* 1 ottobre 2023;44(10):3629–35.

49. Elenchi farmaci di classe A e H [Internet]. [citato 22 dicembre 2025]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>
 50. Ministero della Salute. Nomenclatori e tariffe nazionali delle prestazioni del SSN [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/assistenza-ospedaliera/principali-caratteristiche-diagnosis-related-groups-drg/>
 51. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente (2024) [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://demo.istat.it/app/?i=POS>
 52. Bezzini D, Kundisova L, Gori F, Martini A, Giovannetti L, Stoppa G, Chellini E, Ulivelli M, Nante N, Messina G, Battaglia MA. Mortality trend for multiple sclerosis in Italy during the period 1980–2015. *Mult Scler Relat Disord.* 1 settembre 2020;44:102240.
 53. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della sclerosi multipla e patologie correlate (2023) - Caratteristiche e dotazione dei Centri clinici [Internet]. 2023 [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.aism.it/sites/default/files/2023-10/barometro_2023_web.pdf
 54. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Barometro della sclerosi multipla e patologie correlate (2023) - I Centri clinici e la presa in carico neurologica [Internet]. 2023 [citato 21 maggio 2025]. Disponibile su: https://www.aism.it/sites/default/files/2023-10/barometro_2023_web.pdf
 55. Roche. New data for Roche's OCREVUS (ocrelizumab) reinforce significant benefit on slowing disease progression in relapsing and primary progressive multiple sclerosis [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-16>
 56. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la Sclerosi Multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://share.google/PAQjumbzmeww9GU5f>
 57. Treccani, il portale del sapere [Internet]. Treccani. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: <https://www.treccani.it/>
 58. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Chi assiste le persone con sclerosi multipla (caregiver) [Internet]. [citato 7 gennaio 2026]. Disponibile su: https://www.aism.it/sclerosi_multipla_caregiver
-