

Horizon Scanning Of Therapeutic Alternatives For Generalized Myasthenia Gravis And Five-Year Healthcare Expenditure Forecast Model

Silvia Adami¹, Paolo Emilio Alboini², Adriano Cristinziano³, Concetta La Seta⁴,
Andrea Marinozzi⁵, Emanuele Colalillo⁶, Rossella Bitonti⁶

¹ Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione Veneto, Italy

² Neurology Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

³ P.O. Monaldi, A.O. Ospedali Dei Colli, Napoli, Italy

⁴ UOC of Pharmacy, A.O. Universitaria Policlinico 'Paolo Giaccone', Palermo, Italy

⁵ UOC of Pharmacy, ASL4, Teramo, Italy

⁶ PharmaLex Italy S.p.A., Milano, Italy

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of the analysis was to assess and quantify the economic impact of generalized Myasthenia Gravis (gMG) in Italy over the next five years (2025—2029) using Horizon Scanning and expenditure forecasting methodologies.

METHODS: The analysis is characterized by conducting Horizon Scanning of therapies for gMG that will be reimbursed in the Italian market over the next five years (2025—2029), followed by the development of a disease expenditure model for the same time frame. The Horizon Scanning methodology for gMG included research on ClinicalTrials.gov to identify relevant Phase 2 or 3 studies. A forecasting model was developed to evaluate the impact of new therapies for gMG from the perspective of the Italian National Health Service, considering total patient management costs. The analysis included acquisition and administration costs of treatments, as well as costs for managing exacerbations and myasthenic crises. The assumptions were validated by an expert panel.

RESULTS: Horizon Scanning identified 14 new drugs for gMG in clinical development, with 7 of these expected to enter the Italian market between 2025 and 2029. The expenditure forecast analysis results indicate a slight increase in gMG treatment costs, stable administration costs and a slight reduction in costs for managing exacerbations and myasthenic crises. Total expenditure is projected to rise by 10.3%, from approximately €126 million in 2025 to €139 million in 2029.

CONCLUSIONS: Through the Horizon Scanning and expenditure forecasting, it was estimated that, with the arrival of new therapeutic alternatives for gMG on the market, despite the high initial cost of these new treatments, their greater effectiveness could reduce the costs for managing exacerbations and myasthenic crises. This analysis provides essential information to improve the clinical management of the disease, optimize the allocation of healthcare resources and ultimately enhance the quality of life of patients with gMG.

Keywords

Myasthenia Gravis; Horizon Scanning; Healthcare Expenditure Forecast Model

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

La miastenia grave (MG) è un raro e grave disturbo autoimmune cronico che provoca faticabilità muscolare fluttuante che colpisce la muscolatura volontaria (esempio, respirazione, deglutizione, mobilità) e che può evolvere fino all'insufficienza respiratoria [1,2]. I dati epidemiologici indicano una prevalenza della MG in Italia di circa 41,4/100.000 abitanti e un'incidenza di 4 nuovi casi per 100.000 individui al 2021 [3]. In particolare, le donne nelle fasce di età più giovani presentano un'alta incidenza, mentre si osserva una predominanza maschile a partire dai 60 anni [3]. Inoltre, i dati sulla mortalità suggeriscono un tasso di mortalità quasi 3 volte superiore tra la popolazione con MG rispetto alla popolazione generale [3]. I trattamenti convenzionali (corticosteroidi e immunosoppressori) possono portare a

Corresponding author

Rossella Bitonti
Rossella.Bitonti@pharmalex.com

Received 23 April 2025
Accepted 20 June 2025
Published 05 August 2025

numerosi effetti collaterali (diabete, osteoporosi, infezioni, alterazioni epatiche o renali); gli immunosoppressori non steroidei, inoltre, mostrano un'insorgenza ritardata dell'azione (6-12 mesi) [2-4]. Fino al 50% dei pazienti affetti da MG continua a manifestare sintomi gravi e/o problemi di tollerabilità [5]. I pazienti affetti da MG severa con scarsa risposta alla terapia hanno maggiori probabilità di utilizzare risorse sanitarie intensive, con un conseguente onere economico elevato [5,6]. Circa 1 paziente su 4 va incontro a un'esacerbazione che richiede un intervento medico, nonostante i trattamenti *standard*, determinando una morbilità significativa, il ricorso all'ospedalizzazione, inclusa la necessità di una terapia di salvataggio [2,7,8]. Inoltre, la qualità della vita dei pazienti è influenzata negativamente, con una sostanziale compromissione dell'attività lavorativa [9]. Strategie di trattamento più efficaci consentirebbero ai pazienti di condurre una vita regolare e potrebbero avere un impatto sulle decisioni relative al lavoro e carriera [9]. Difatti, i pazienti affetti da miastenia grave generalizzata (gMG) con sintomi persistenti e/o eventi avversi correlati al trattamento necessitano di terapie mirate ed efficaci con una rapida insorgenza d'azione che riducano al minimo i sintomi e il rischio di esacerbazioni [1,2].

Negli ultimi anni, i ricercatori hanno indagato strategie terapeutiche innovative che si focalizzano su specifiche componenti del sistema immunitario coinvolte nella patogenesi della MG [10]. Numerosi studi clinici sono stati recentemente completati o sono attualmente in corso [10]. Questi nuovi farmaci sono progettati per offrire una maggiore efficacia, una minore tossicità, un'azione più rapida e un miglior controllo a lungo termine della malattia rispetto alle immunoterapie tradizionali per la MG [10].

Questa analisi, tramite l'utilizzo di metodologie di *Horizon Scanning* e di previsione di impatto sulla spesa farmaceutica, ha l'obiettivo di identificare le tendenze emergenti e pre-

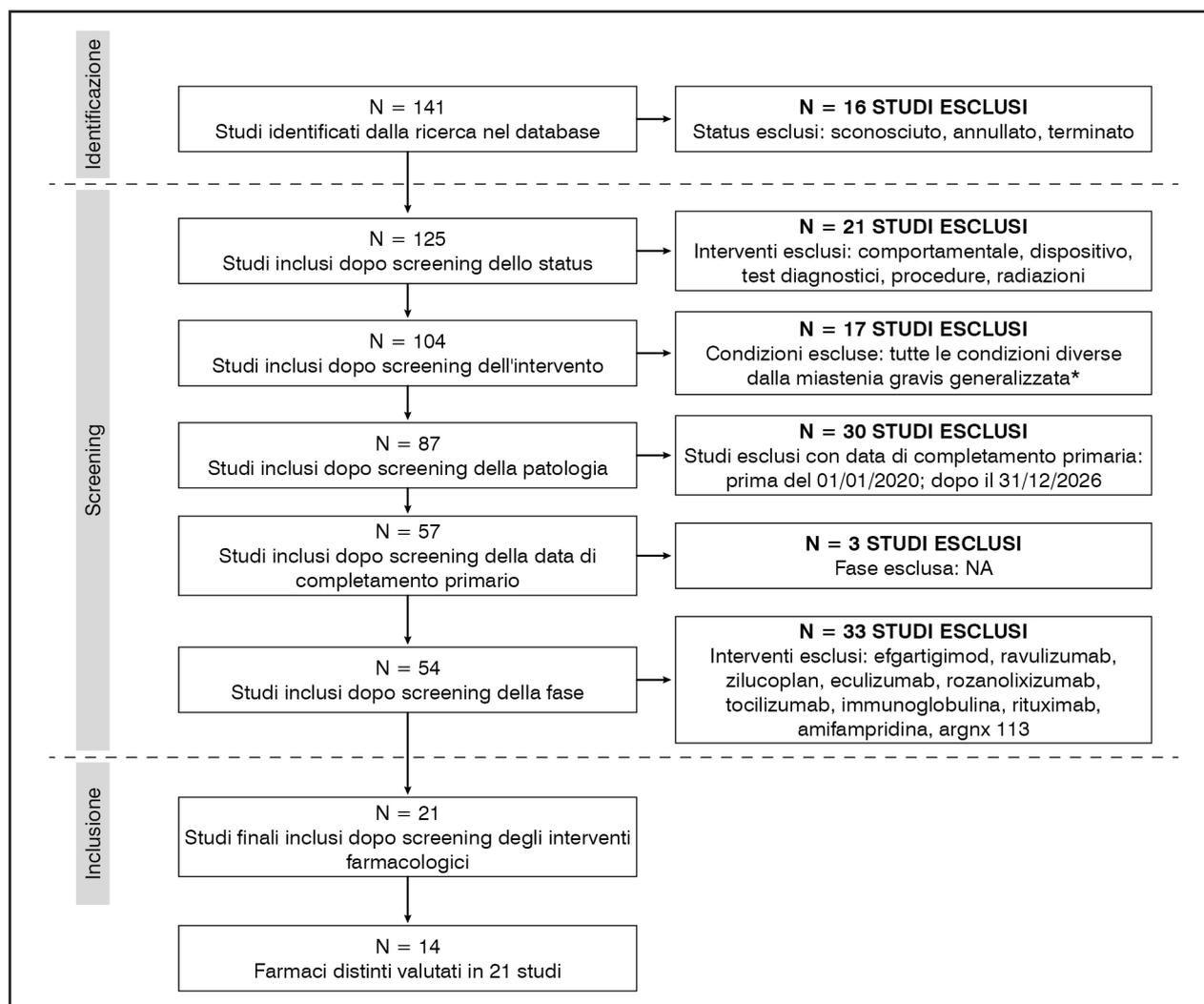


Figura 1. Screening degli studi clinici

*Patologie escluse: miastenia gravis oculare, sindrome miastenica di Lambert-Eaton, miastenia gravis sistemica, miosite, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, miastenia autoimmune, inversione del blocco neuromuscolare, sindromi miasteniche congenite.

vedere i costi futuri associati alla gestione della gMG. Queste metodologie sono cruciali per informare le politiche sanitarie e favorire una corretta allocazione delle risorse economiche del SSN, garantendo che i trattamenti e le tecnologie emergenti siano efficacemente integrati nella pratica clinica e messe a disposizione dei pazienti.

Identificando precocemente le tecnologie sanitarie in arrivo, i sistemi sanitari potranno prepararsi meglio per l'integrazione delle terapie innovative, migliorando la gestione della malattia, ottimizzando le risorse sanitarie, migliorando la qualità della vita dei pazienti e riducendo l'onere economico per il SSN.

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata suddivisa in due fasi: a) conduzione di un *Horizon Scanning* delle terapie per la gMG che saranno rimborsate nel mercato italiano nei prossimi cinque anni (2025-2029); b) creazione di un modello di previsione di spesa per la malattia nei prossimi cinque anni (2025-2029).

Horizon Scanning

La metodologia adottata per condurre l'*Horizon Scanning* nella MG è stata articolata in diversi *step*, seguendo le indicazioni riportate nel "Manuale metodologico per l'identificazione e la valutazione di tecnologie sanitarie nuove o emergenti" [11]. In primo luogo, è stata effettuata una ricerca sul sito *web* ClinicalTrials.gov utilizzando la parola chiave "*myasthenia gravis*" per identificare gli studi rilevanti. La ricerca ha specificamente mirato a studi in fase avanzata, in particolare a quelli in Fase 2 o 3, per garantire l'inclusione di terapie più vicine alla potenziale autorizzazione alla commercializzazione. La Figura 1 illustra la metodologia di *screening* utilizzata per condurre l'*Horizon Scanning*. Tutti i risultati si riferiscono alla data del 1° ottobre 2024.

Dalla ricerca preliminare sono stati identificati un totale di 141 studi. È stata data maggiore importanza agli studi interventistici che valutano nuovi farmaci, in quanto questi hanno una maggiore probabilità di apportare contributi significativi alle future opzioni terapeutiche.

Tutti gli studi identificati attraverso la ricerca sono stati sistematicamente estratti e analizzati per raccogliere informazioni dettagliate sui loro obiettivi, metodologie e risultati.

Sono stati applicati criteri di esclusione per filtrare gli studi non pertinenti all'ambito dell'*Horizon Scanning*, garantendo che solo gli studi più rilevanti fossero inclusi nell'analisi finale. I criteri di esclusione applicati includono: i) lo stato dello studio (cancellato, ritirato, sconosciuto); ii) fase dello studio sconosciuta; iii) interventi valutati diversi da quelli farmacologici (comportamentali, dispositivi medici, test diagnostici, e procedure); iv) indicazioni in patologie diverse dalla MG (sindrome di Lambert-Eaton, miastenia oculare, miastenia grave sistemica, miosite, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, miastenia autoimmune, inversione del blocco neuromuscolare, sindromi miasteniche); v) farmaci già approvati nel mercato europeo (efgartigimod, ravulizumab, zilucoplan, eculizumab, rozanolixizumab, tocilizumab, rituximab, immunoglobuline, amifampridina). Inoltre, è stato applicato un criterio di esclusione che tiene conto del tempo trascorso tra la fine dello studio di Fase 2 e la data della Gazzetta Ufficiale Italiana relativa al rimborso dei farmaci già autorizzati per il trattamento della gMG (~5,5 anni) [12–18]. Di conseguenza, sono stati esclusi gli studi con una data di completamento dell'analisi primaria antecedente al 1° gennaio 2020 e successiva al 31 dicembre 2026. Seguendo questa procedura di *screening*, sono stati identificati 21 studi relativi a 14 farmaci. Sulla base dei tempi medi di approvazione dei farmaci attualmente autorizzati per la MG, le date stimate di approvazione del rimborso in Italia per le alternative identificate nell'*Horizon Scanning* sono state calcolate come segue: i) per i farmaci in Fase 2 (o dove lo studio di Fase 2 è completato, ma lo studio di Fase 3 non è ancora iniziato), sono stati aggiunti circa 5 anni alla data prevista di completamento dell'analisi primaria dello studio; ii) per i farmaci in Fase 3 o che hanno completato lo studio di Fase 3, sono stati aggiunti circa 3 anni alla data prevista di completamento dell'analisi primaria dello studio.

Modello di previsione di spesa

È stato sviluppato un modello di previsione della spesa per stimare l'impatto dell'ingresso nel mercato delle nuove opzioni terapeutiche per la gMG, su un orizzonte temporale di cinque anni (2025-2029). L'analisi è stata condotta considerando la prospettiva del SSN italiano, utilizzando un modello realizzato *ad hoc* in ambiente *Microsoft Excel*[®]. Sono stati calcolati i costi complessivi di gestione dei pazienti adulti con gMG, nei 5 anni d'analisi. Le alternative terapeutiche considerate nell'analisi includono: i) le terapie attualmente rimborsate, ii) le terapie autorizzate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ma in attesa di rimborsabilità

| | Valore | | Fonte |
|--|------------|--------|---------|
| Popolazione italiana (N) - adulti (≥ 18 anni) | 50.061.225 | | [19] |
| Crescita annuale popolazione (%) | 0,01% | | - |
| Prevalenza o incidenza della MG (N per 100.000 soggetti) | 41 | 20.525 | [3] |
| Mortalità MG (%) | 1,48% | 20.221 | [3] |
| Pazienti con fenotipo generalizzato (%) | 80% | 16.177 | [20] |
| Pazienti in trattamento (%) | 80% | 12.942 | [3] |
| Pazienti positivi all'anticorpo anti-AChR (%) | 85% | 11.000 | [21] |
| Pazienti positivi all'anticorpo anti-MuSK (%) | 10% | 1.294 | [22–24] |
| Pazienti trattati con almeno 3 farmaci (%) | 21% | 2.619 | [3] |

Tabella I. Pazienti eleggibili al trattamento

AChR: recettore dell'acetilcolina; MG: miastenia grave; MuSK, tirosin-chinasi muscolo-specifica

al momento della conduzione della presente analisi e iii) quelle che si prevede entreranno nel mercato italiano nei prossimi cinque anni, individuate tramite *Horizon Scanning*. Per ciascuna opzione terapeutica sono stati valutati e quantificati i seguenti costi diretti sanitari:

- costi di acquisizione dei trattamenti;
- costi di somministrazione dei trattamenti;
- costi di gestione delle crisi e delle esacerbazioni.

Le assunzioni incluse nell'analisi sono state validate tramite un *panel* di esperti composto da farmacisti ospedalieri e neurologi.

Dati di input

La popolazione inclusa nel modello considera i pazienti adulti affetti da gMG con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) positivi. Attualmente, si stima che 2.619 pazienti all'anno siano eleggibili al trattamento con i farmaci approvati per la gMG, in Italia, come descritto in Tabella I.

Distribuzione delle quote di mercato

Le alternative terapeutiche considerate nell'analisi includono le terapie attualmente rimborsate in Italia per il trattamento della gMG (eculizumab, efgartigimod alfa, ravulizumab, zilucoplan rimborsato recentemente) [18] e in attesa di rimborsabilità al momento della conduzione della presente analisi (rozanolixizumab) e quelle che si prevede entreranno nel mercato italiano nei prossimi cinque anni, individuate tramite *Horizon Scanning*.

La distribuzione delle quote di mercato delle alternative terapeutiche, nel corso dei cinque anni di analisi, è stata stimata sulla base delle tendenze di mercato e successivamente validata tramite il parere di esperti del settore [25]. In particolare, è stato ipotizzato che, nel primo anno di analisi, l'80% dei pazienti venga trattato con terapie quali immunoglobuline endovenose (IVIg), plasmateresi (PE), *standard* di cura (SOC) e rituximab usato *off-label* (d'ora in avanti definiti cumulativamente come "altri trattamenti") [25]. Si prevede che questa percentuale possa diminuire progressivamente negli anni successivi, grazie all'introduzione di nuove terapie innovative sul mercato, fino a raggiungere il 65% nel quinto anno di analisi [25]. Le ipotesi relative alla quota di mercato di eculizumab indicano una quota pari a circa il 5% nel primo anno di analisi, una diminuzione nel secondo anno di analisi e una stabilizzazione dal secondo anno in poi, attestandosi al 2,6% [25]. La quota di mercato delle altre opzioni terapeutiche è stata calcolata sottraendo la quota di mercato delle opzioni "altri trattamenti" e di eculizumab, assumendo una segmentazione omogenea del mercato [25].

Costi di acquisizione dei trattamenti

Nel modello sono stati considerati i costi annuali di trattamento delle alternative attualmente rimborsate. Questi costi sono stati calcolati tenendo conto dei prezzi netti per confezione, ricavati dalle aggiudicazioni delle gare per la fornitura ospedaliera di questi farmaci [26], e delle rispettive posologie riportate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ogni farmaco [27-31]. Per le alternative non ancora rimborsate, che entreranno nel mercato italiano nei prossimi 5 anni, il costo annuale di trattamento è stato calcolato tenendo conto delle seguenti assunzioni [32]:

- effetto innovazione, prevede che i farmaci considerati innovativi rispetto alle alternative in analisi (ad esempio, farmaci in procedura PRIME EMA) abbiano un costo di terapia superiore del 15% rispetto al costo medio dei comparatori (*premium price*);

- effetto concorrenza/erosione prezzo, ipotizza una riduzione del costo di terapia del 15% (con un *range* dal -20% al -10%) per i farmaci che non rientrano nella categoria precedente, rispetto al costo medio dei comparatori;
- effetto rinegoziazione, prevede una riduzione del 15% del costo di terapia a seguito di una rinegoziazione, a partire dall'anno successivo alla scadenza del contratto, con una sola rinegoziazione prevista nell'orizzonte temporale di cinque anni del modello.

Queste assunzioni sono state validate con un *panel* di esperti. Inoltre, non è stato considerato un effetto di riduzione del costo medio dell'originatore dovuto all'introduzione di biosimilare/generico, poiché le scadenze di brevetto delle strategie terapeutiche considerate risultano essere successive all'orizzonte temporale d'analisi.

Costi di somministrazione delle alternative in analisi

Per i farmaci a somministrazione endovenosa e sottocutanea è stato considerato un costo unitario di somministrazione pari alla tariffa associata al codice di prestazione ambulatoriale 99.21 (iniezione di altre sostanze terapeutiche, €7,15) [33]. Per i farmaci a somministrazione orale è stato considerato un costo di somministrazione pari a €0. Per zilucoplan e efgartigimod SC (somministrazione sottocutanea) è stata quantificata solo la prima somministrazione, poiché, come indicato in RCP, per entrambi i farmaci è prevista l'autosomministrazione in seguito ad un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea [28,30].

Costi di gestione delle esacerbazioni e delle crisi miasteniche

Nel modello, sono stati inclusi i costi di gestione delle esacerbazioni e delle crisi miasteniche per le alternative in analisi. Questi costi sono stati calcolati tenendo conto del costo unitario di gestione delle crisi e delle esacerbazioni, dei tassi annuali delle esacerbazioni e delle crisi a paziente (suddivise per pazienti *responder* e *non-responder*) e delle percentuali di pazienti *responder* e *non-responder* per ogni alternativa in analisi (Tabella II, Tabella III). I costi unitari di gestione delle crisi e delle esacerbazioni sono pari, rispettivamente, a €36.201 e €8.850 e sono state ricavate da un'analisi di *micro-costing* [33–39]. I tassi annuali delle esacerbazioni e delle crisi miasteniche sono stati ricavati da fonti di letteratura [7,38,40]. Le percentuali di pazienti *responder* e *non-responder*, per le alternative attualmente rimborsate in Italia e incluse nell'analisi, sono state ricavate da una *network* metanalisi [41–52]. Le percentuali di pazienti *responder* e *non-responder*, per le alternative che arriveranno nel mercato italiano nei prossimi 5 anni, sono state assunte pari alla media delle medesime percentuali delle alternative a oggi rimborsate (Tabella II, Tabella III).

| Alternative terapeutiche | Pazienti <i>responder</i> (%) | Pazienti <i>non-responder</i> (%) |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Eculizumab | 56,10 | 43,90 |
| Efgartigimod alfa EV | 72,80 | 27,20 |
| Efgartigimod alfa SC | 72,80 | 27,20 |
| Ravulizumab | 59,70 | 40,30 |
| Zilucoplan | 63,70 | 36,30 |
| Rozanolixizumab | 74,80 | 25,30 |
| Alternative in arrivo (da HS) | 66,70 | 33,30 |
| Altri trattamenti | 37,20 | 62,80 |

Tabella II. Pazienti *responder* e pazienti *non-responder* alle alternative terapeutiche in analisi

EV: somministrazione endovenosa; HS: *Horizon Scanning*; SC: somministrazione sottocutanea

| | Pazienti <i>responder</i> | Pazienti <i>non-responder</i> |
|---|---------------------------|-------------------------------|
| Tasso annuale esacerbazioni, per paziente | 0,118 | 0,332 |
| Tasso annuale crisi, per paziente | 0,058 | 0,163 |

Tabella III. Tassi annuali delle esacerbazioni e delle crisi miasteniche

RISULTATI

Horizon Scanning

L'*Horizon Scanning* ha consentito di individuare 14 nuovi farmaci in arrivo sul mercato europeo e italiano per il trattamento della gMG, come mostrato in Figura 1. Di questi, 6 risultavano avere studi in Fase 2, alla data del 1° Ottobre 2024 (Tabella IV), mentre gli altri 8 farmaci risultavano avere studi in Fase 3 (Tabella V). Tra i farmaci con studi in Fase 2, mezagitamab è l'unico per cui è stata completata l'analisi primaria. Tuttavia, mezagitamab non è stato incluso nel modello di previsione di spesa, poiché non vi sono evidenze dell'avvio di uno studio di Fase 3. Inoltre, l'azienda produttrice ha deciso di interrompere lo sviluppo di mezagitamab per il trattamento della MG, concentrandosi su altre indicazioni terapeutiche [53]. Per i restanti 5 farmaci con studi in Fase 2, in base alla data stimata di completamento dell'analisi primaria e alle assunzioni utilizzate per stimare la data di rimborso da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stato possibile ipotizzare che nessuno di essi entrerà nel mercato italiano

| Farmaco | Titolo dello studio | Completamento primario | Meccanismo d'azione | Data prevista per il rimborso AIFA |
|--------------|---|------------------------|--|------------------------------------|
| Mezagitamab* | <i>A Study of TAK-079 in People With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 12/07/2022 | Anticorpo monoclonale IgG1 anti-CD38 | - |
| Descartes-08 | <i>Descartes-08 CAR-T Cells in Generalized Myasthenia Gravis (MG)</i> | 31/03/2025 | Terapia mRNA CAR-T autologa anti-BCMA | Q3 2030 |
| DAS-001 | <i>Study of Pyridostigmine With Ondansetron in Subjects With Anti-AchR Positive Myasthenia Gravis</i> | 30/07/2025 | Combinazione di piridostigmina con un antagonista degli effetti collaterali gastrointestinali della piridostigmina | Q1 2031 |
| NMD670 | <i>Safety and Efficacy of 3 Dose Levels of NMD670 in Adult Patients With Myasthenia Gravis</i> | 01/11/2025 | Inibitore selettivo del canale ionico del cloro CIC-1 del muscolo scheletrico | Q2 2031 |
| DNTH103 | <i>A Phase 2 Study to Evaluate DNTH103 in Adults With Generalized Myasthenia Gravis (MAGIC)</i> | 31/12/2025 | Anticorpo monoclonale selettivo per la forma attiva del complemento C1s | Q2 2031 |
| KYV-101 | <i>KYSA-6: A Study of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, in Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis</i> | 31/05/2026 | Terapia cellulare CAR-T autologa anti-CD19 | Q4 2031 |

Tabella IV. Farmaci in Fase 2 per il trattamento della gMG

*Mezagitamab non è stato incluso nel modello di previsione di spesa.

AChR: recettore dell'acetilcolina; AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; BCMA: antigene di maturazione delle cellule B; CAR-T: recettore antigenico chimerico delle cellule T; Ig: immunoglobulina; MG: miastenia grave; mRNA: RNA messaggero; Q1: primo trimestre; Q2: secondo trimestre; Q3: terzo trimestre; Q4: quarto trimestre.

prima della fine del 2029, ultimo anno considerato nel modello di spesa. Di conseguenza, questi farmaci non sono stati inclusi tra le alternative terapeutiche di quest'ultimo.

Tra gli 8 farmaci con studi in Fase 3 (Tabella V), satralizumab non è stato incluso nel modello di previsione della spesa per la gMG. Sebbene satralizumab abbia dimostrato un profilo di sicurezza coerente con le sue indicazioni precedenti, non ha raggiunto il livello di beneficio clinico atteso nei pazienti con gMG. Di conseguenza, l'azienda produttrice ha deciso di interrompere il suo sviluppo clinico [54]. Per le altre alternative identificate, sono state applicate le assunzioni precedentemente descritte per stimare la data di rimborsabilità in Italia. Si prevede che il primo farmaco a entrare nel mercato sarà nipocalimab (Q4 2026), mentre l'ultimo sarà iptacopan (fine 2029). Quest'ultimo è l'unico farmaco a somministrazione orale.

Degli 8 farmaci con studi in Fase 3, 2 farmaci (nipocalimab e batoclimab) agiscono bloccando il recettore Fc neonatale (FcRn). Due farmaci (satralizumab e telitacicept) sono terapie *target* dei *pathway* che coinvolgono chemochine e citochine. Inebilizumab è un anticorpo monoclonale anti-CD19. I rimanenti farmaci (pozelimab + cemdisiran, gefurulimab e iptacopan) agiscono inibendo il sistema del complemento.

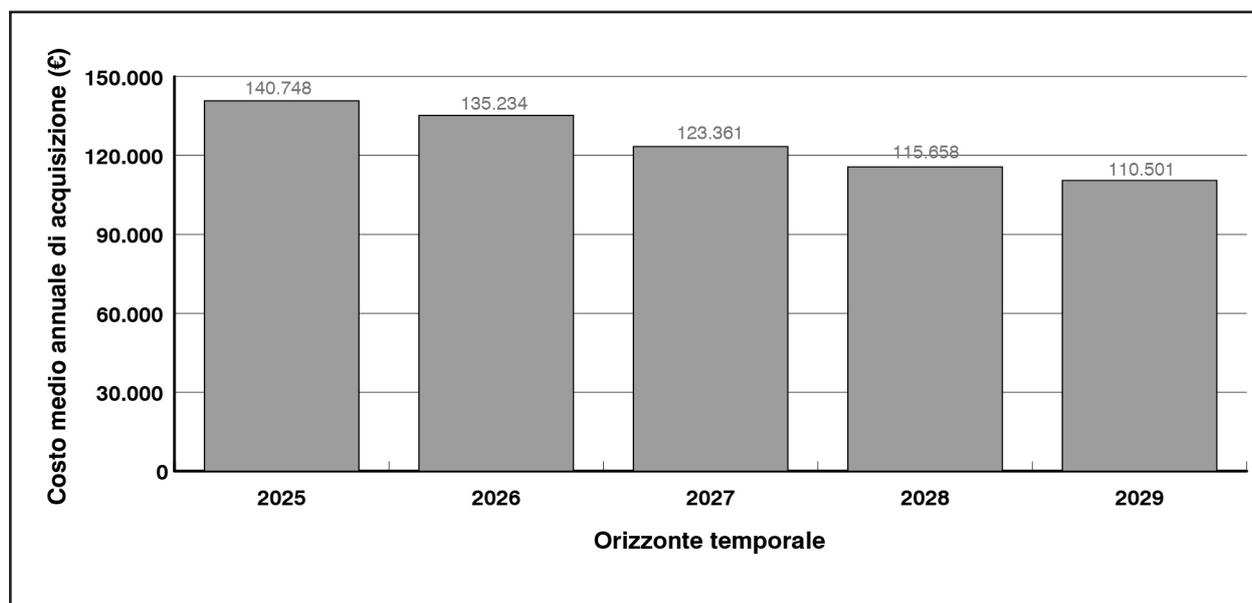
Modello di previsione della spesa

I risultati dell'analisi (Tabella VI) mostrano un *trend* in lieve crescita nei costi di trattamento della gMG, mentre i costi di somministrazione e degli eventi, quali esacerbazioni e crisi miasteniche, rimangono relativamente stabili o presentano una lieve diminuzione nel tempo. In particolare, è stato possibile stimare un incremento annuale nella spesa farmacologica, che passerà da €109.174.032 nel 2025 a €122.869.657 nel 2029, con un incremento di circa il 12,5% nell'orizzonte temporale considerato. Al contrario, analizzando l'andamento del costo medio annuale di acquisizione dei trattamenti nei 5 anni d'analisi, si osserva una riduzione del 21,5%, passando da €140.748 nel 2025 a €110.501 nel 2029 (Figura 2), riflettendo l'effetto concorrenza/erosione prezzo e l'effetto rinegoziazione considerati nel calcolo dei costi di acquisizione dei trattamenti. Per quanto riguarda i costi totali di somministrazione, questi risultano stabili, con alcune lievi fluttuazioni. Si osserva un leggero aumento nel 2027, ma il costo si stabilizza intorno ai €454.000 negli anni successivi. Inoltre, per i costi totali associati alla gestione degli eventi di esacerbazione e delle crisi miasteniche è possibile ipotizzare una leggera diminuzione, passando da €16.736.069 nel 2025 a €16.064.092 nel 2029. Complessivamente, la spesa totale prevista per la gMG aumenterebbe da €126.336.561 nel 2025 a €139.388.244 nel 2029, con un incremento complessivo di circa il 10,3% nell'orizzonte temporale considerato. Nei cinque anni di analisi (2025-2029), la spesa totale cumulativa prevista per la gMG ammonterebbe a circa €600 milioni.

| Farmaco | Titolo dello studio | Completamento primario | Meccanismo d'azione | Metodo di somministrazione | Data prevista per il rimborso AIFA |
|------------------------|---|------------------------|---|----------------------------|------------------------------------|
| Nipocalimab | <i>A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 17/11/2023 | Anticorpo monoclonale anti-FcRn | EV | Q4 2026 |
| Satralizumab* | <i>A Study To Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Patients With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 29/01/2024 | Anticorpo anti-recettore IL-6 | SC | - |
| Inebilizumab | <i>Myasthenia Gravis Inebilizumab Trial (MINT)</i> | 28/05/2024 | Anticorpo monoclonale anti-CD19 | EV | Q2 2027 |
| Batoclimab | <i>Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Batoclimab as Induction and Maintenance Therapy in Adult Participants With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 31/03/2025 | Anticorpo monoclonale anti-FcRn | SC | Q1 2028 |
| Pozelimab + Cemdisiran | <i>A Study to Test How Safe Pozelimab and Cemdisiran Combination Therapy and Cemdisiran Alone Are and How Well They Work in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 21/05/2025 | Inibitore del C5 + siRNA che sopprime la sintesi epatica del C5 | SC | Q2 2028 |
| Gefurulumab | <i>Safety and Efficacy of ALXN1720 in Adults With Generalized Myasthenia Gravis</i> | 05/08/2025 | Inibitore del complemento | SC | Q3 2028 |
| Telitacicept | <i>A Study of Telitacicept for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis (RemeMG)</i> | 31/07/2026 | Inibitore di BAFF e APRIL | SC | Q3 2029 |
| Iptacopan | <i>A Phase III Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan Compared With Placebo in Participants Aged 18 to 75 Years With gMG</i> | 28/12/2026 | Inibitore del complemento che lega il fattore B | Orale | Q4 2029 |

Tabella V. Farmaci in Fase 3 per il trattamento della gMG

*Satralizumab non è stato incluso nel modello di previsione di spesa.

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; APRIL: *A proliferation-inducing ligand*; BAFF: *B-cell activating factor*; EV: somministrazione endovenosa; FcRn: recettore Fc neonatale; gMG: miastenia grave generalizzata; IL: interleuchina; SC: somministrazione sottocutanea; siRNA: *small interfering RNA*; Q1: primo trimestre; Q2: secondo trimestre; Q3: terzo trimestre; Q4: quarto trimestre.**Figura 2.** Costo medio annuale di acquisizione dei trattamenti

| | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Costo di trattamento (€) | 109.174.032 | 102.251.352 | 93.979.021 | 111.595.943 | 122.869.657 |
| Costo di somministrazione (€) | 426.461 | 409.669 | 453.190 | 454.429 | 454.495 |
| Costo degli eventi (€) | 16.736.069 | 16.488.993 | 16.278.722 | 16.061.769 | 16.064.092 |
| Totale (€) | 126.336.561 | 119.150.014 | 110.710.933 | 128.112.142 | 139.388.244 |

Tabella VII. Risultati dell'analisi

Analisi di sensibilità

Allo scopo di identificare i *driver* dell'analisi (effetto dei parametri sulla spesa totale cumulativa prevista per la gMG nei prossimi cinque anni, 2025-2029), è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via (OWSA, *One-Way Sensitivity Analysis*).

In generale, l'approccio adottato è stato di modificare una generica variabile alla volta, utilizzando gli intervalli di confidenza al 95% o gli errori standard (SE, *standard error*) associati alla stessa variabile, se disponibili. In assenza di dati disponibili, è stato utilizzato uno SE pari al $\pm 20\%$ del valore della variabile e facendo variare di ± 1 anno la data prevista per il rimborso AIFA delle nuove alternative terapeutiche individuate tramite *Horizon Scanning*. I parametri variati includono: l'anno previsto per il rimborso AIFA delle nuove alternative terapeutiche individuate tramite *Horizon Scanning*, la percentuale di pazienti *responder* e *non-responder*, il tasso annuale delle esacerbazioni e delle crisi. I risultati della OWSA sono evidenziati nel grafico tornado. Per ragioni d'importanza, la variabile riportata nel grafico è la spesa totale cumulativa prevista per la gMG nei prossimi cinque anni, 2025-2029 (Figura 3).

L'analisi di sensibilità conferma la solidità dei risultati riportati, supportandone la validità anche in presenza di variazioni dei parametri considerati.

DISCUSSIONE

L'*Horizon Scanning* e la previsione della spesa rappresentano strumenti essenziali per la gestione della gMG, una malattia rara e debilitante che comporta un significativo onere clinico ed economico. Attualmente, non risultano disponibili in letteratura studi di *Horizon Scanning* specificamente dedicati alla gMG, né a livello nazionale né europeo. Parallelamente, si rileva una carenza di informazioni dettagliate in merito alla spesa farmaceutica associata a questa patologia nel contesto italiano. Tuttavia, i dati presenti in letteratura, seppur limitati, appaiono in linea con i risultati da noi ottenuti, pur evidenziando alcune aree di incertezza. Tale evidenza è riconducibile principalmente al fatto che gli studi attualmente disponibili si riferiscono a periodi antecedenti l'introduzione di farmaci innovativi mirati a specifici bersagli del sistema immunitario coinvolti nella patogenesi della MG. Al fine di garantire un confronto omogeneo con uno studio italiano che non contempla l'impiego di tali nuove terapie, è stato escluso il

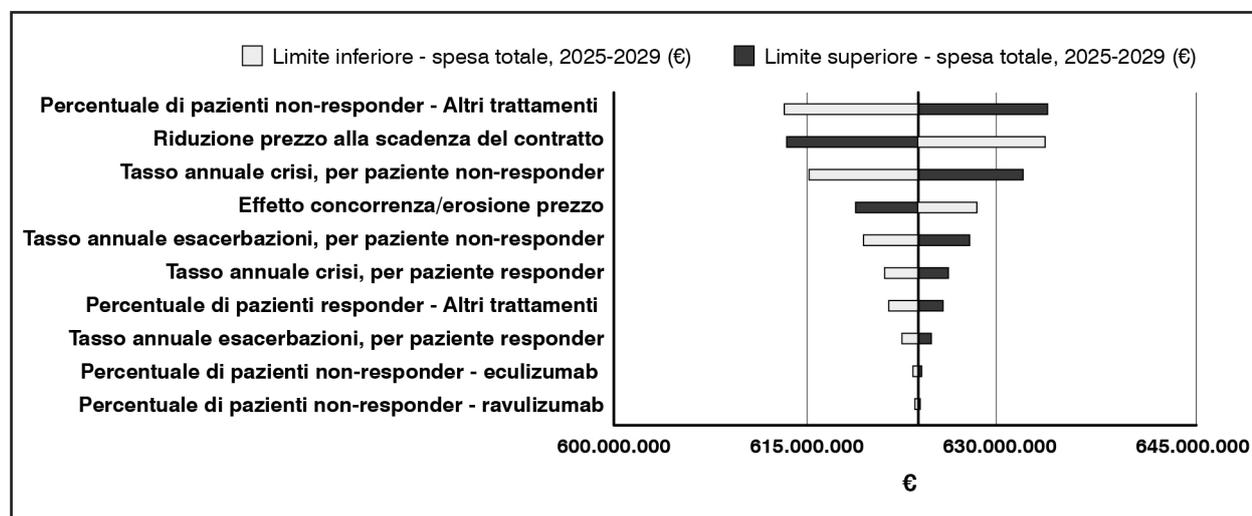


Figura 3. Grafico tornado: OWSA

costo di acquisizione dei trattamenti. In questo contesto, il costo medio per paziente emerso dalla nostra analisi, pari a circa €6.400, risulta sostanzialmente allineato a quanto riportato dallo studio di Antonini et al., che indicano un valore di €6.376 [55].

Un importante contributo nell'ambito dell'analisi di *Horizon Scanning* sulla gMG è stato offerto dal report di *Horizon Scanning* pubblicato nel 2022 dalla *Canada's Drug Agency* [56]. In tale analisi sono state identificate sei nuove strategie terapeutiche per la miastenia grave: efgartigimod, rozanolixizumab, zilucoplan, ravulizumab, batoclimab e nipocalimab. Di queste, quattro hanno già ottenuto l'approvazione dall'EMA, mentre le altre due sono state identificate nella presente analisi che ha evidenziato l'importanza di anticipare l'introduzione di nuove terapie per migliorare la gestione della gMG e ottimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie. I risultati dell'*Horizon Scanning* hanno identificato 14 nuovi farmaci in arrivo sul mercato europeo e italiano per il trattamento della gMG. Di questi, 6 hanno studi in Fase 2 e 8 in Fase 3. Tuttavia, solo i farmaci con studi in Fase 3 sono stati inclusi nel modello di previsione della spesa, poiché quelli con studi in Fase 2 non entreranno nel mercato italiano prima della fine del 2029. Questo approccio ha permesso di focalizzarsi sulle terapie che avranno un impatto più immediato sulla gestione della malattia. Il modello di previsione della spesa ha stimato l'impatto finanziario dell'introduzione di queste terapie innovative nel mercato italiano nei prossimi cinque anni (2025-2029). I risultati indicano che, sebbene i costi di acquisizione dei nuovi trattamenti possano essere elevati, l'efficacia migliorata e la riduzione delle esacerbazioni e delle crisi miasteniche potrebbero portare a una diminuzione complessiva dei costi di gestione della malattia. In particolare, il costo di trattamento mostra un lieve incremento ogni anno, passando da €109.174.032 nel 2025 a €122.869.657 nel 2029, rappresentando un aumento di circa il 12,5% nel periodo considerato. I costi di somministrazione rimangono relativamente stabili, mentre i costi associati agli eventi mostrano una leggera diminuzione. Questi risultati suggeriscono che le strategie di gestione dei trattamenti potrebbero essere un'area chiave su cui concentrarsi per controllare l'aumento complessivo della spesa, soprattutto considerando l'introduzione crescente di nuove opzioni di trattamento ad alto costo. L'adozione di un approccio proattivo attraverso l'*Horizon Scanning* e la previsione della spesa può facilitare una pianificazione più accurata delle risorse sanitarie, garantendo che i sistemi sanitari siano preparati per l'integrazione delle terapie innovative. Nonostante i risultati promettenti, questa analisi presenta alcune limitazioni che devono essere considerate. In primo luogo, le stime dei costi e delle date di rimborso si basano su assunzioni che potrebbero non riflettere accuratamente le future dinamiche di mercato e le decisioni regolatorie. Eventuali ritardi nell'approvazione dei farmaci o variazioni nei prezzi possono influenzare significativamente i risultati. In secondo luogo, l'analisi non ha considerato i potenziali effetti dei biosimilari o dei generici, che potrebbero entrare nel mercato oltre l'orizzonte temporale considerato e influenzare i costi dei trattamenti. Inoltre, l'efficacia e la tollerabilità dei nuovi farmaci potrebbero variare nella pratica clinica rispetto ai dati degli studi clinici, influenzando l'adozione e l'impatto economico. Infine, l'analisi si è concentrata esclusivamente sui costi diretti sanitari, senza considerare i costi indiretti, come la perdita di produttività e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregiver*.

Nonostante le limitazioni, questa analisi fornisce informazioni preziose per supportare i decisori sanitari nella pianificazione dell'accesso alle nuove terapie per la gMG, una patologia rara che comporta un significativo onere clinico ed economico. Una valutazione più completa dell'impatto economico della gMG richiederebbe l'inclusione di questi fattori.

Funding

This research was funded by UCB Pharma S.p.A.

Conflict of interest

S.A. and C.L.S. have received no grants related to this work.

P.E.A. has served as advisory board member and speaker for and has received honoraria or grants from Alexion, Amgen, Argenx, UCB.

A.C. and A.M. have received honoraria or grants from UCB.

C.L.S. has received support to attend conferences or professional development courses on behalf of AstraZeneca, Argenx, Eli Lilly, Novartis, Roche.

R.B. and E.C. are employees of PharmaLex, which has received project funding from UCB.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuks JBM. Clinical Presentations of Myasthenia Gravis. *Curr Clin Neurol*. 2018;0: 85–100. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73585-6_6

2. Barnett C, Tabasinejad R, Bril V. Current pharmacotherapeutic options for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20: 2295–2303. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1682548>
3. Giacomini E, et al. Epidemiologia, gestione terapeutica e assorbimento di risorse sanitarie dei pazienti con Miastenia Gravis in Italia: risultati di una analisi di real-world. XVI Congresso Nazionale SIHTA. 2023.
4. Bacci ED, Coyne KS, Poon JL, Harris L, Boscoe AN. Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurol*. 2019;19. <https://doi.org/10.1186/S12883-019-1573-2>
5. Ting A, Story T, Lecomte C, Estrin A, Syed S, Lee E. A real-world analysis of factors associated with high healthcare resource utilization and costs in patients with myasthenia gravis receiving second-line treatment. *J Neurol Sci*. 2023;445. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2022.120531>
6. Xin H, Harris LA, Aban IB, Cutter G. Examining the Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Healthcare Resource Utilization in the United States: Analysis of a Myasthenia Gravis Foundation of America Patient Registry Sample. *J Clin Neurol*. 2019;15: 376–385. <https://doi.org/10.3988/JCN.2019.15.3.376>
7. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2022;22. <https://doi.org/10.1186/S12883-022-02692-4>
8. Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020;267: 1004–1011. <https://doi.org/10.1007/S00415-019-09667-5>
9. Pesa J, Choudhry Z, de Courcy J, Barlow S, Chatterton E, Thomas O, et al. The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities. *Muscle Nerve*. 2024;69: 428–439. <https://doi.org/10.1002/MUS.28063>
10. Nair SS, Jacob S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets Ther*. 2023;12: 25. <https://doi.org/10.2147/ITT.S377056>
11. EuroScan International Network. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, 2014. Traduzione italiana a cura dell'Ufficio HTA di Agenas e dell'Unità Ricerca Clinica e Valutazione Farmaci dell'ASL di Verona. 2019.
12. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02965573>
13. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of RA101495 in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03315130>
14. ClinicalTrials.gov. Study to Test the Safety, Tolerability and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Moderate to Severe Myasthenia Gravis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03052751>
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Soliris». Determina n. 596/2022. GU Serie Generale n.210 del 08-09-2022.
16. Agenzia Italiana del Farmaco. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyvgart», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina n. 454/2023. GU Serie Generale n.160 del 11-07-2023.
17. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Ultomiris». Determina n. 312/2024. GU Serie Generale n.175 del 27-07-2024.
18. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Zilbrysq», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 768/2024). GU Serie Generale n.297 del 19-12-2024.
19. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente al 1 gennaio 2024. Available at: <https://demo.istat.it/>

20. Evoli A, Antonini G, Antozzi C, DiMuzio A, Habetswallner F, Iani C, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2019;40: 1111–1124. <https://doi.org/10.1007/S10072-019-03746-1>
21. Evoli A, Iorio R. Controversies in Ocular Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.605902>
22. Dresser L, Wlodarski R, Rezaia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021;10: 10. <https://doi.org/10.3390/JCM10112235>
23. Evoli A, Spagni G, Monte G, Damato V. Heterogeneity in myasthenia gravis: considerations for disease management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17: 761–771. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1936500>
24. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2016;375: 2570–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1602678>
25. Expert opinion. Internal data.
26. FarmaGare® - Banca Dati delle gare d'appalto e acquisti di medicinali. Available at: <https://farmagare.farmadati.it/>
27. Soliris - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>
28. Vyvgart - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
29. Ultomiris - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
30. Zilbrysq - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq>
31. Rystiggo - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo>
32. PharmaLex Italy, ISPOR Italy Rome Chapter. ExploRare 2.0 - Rare Disease Access Deedive & Proposals. Aprile 2024.
33. Decreto 25 novembre 2024. Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. GU Serie Generale n.302 del 27-12-2024
34. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, Viscarra C. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia Heal Econ Ther pathways.* 2003;4: 109–114. <https://doi.org/10.7175/FE.V4I2.773>
35. Istat - Rivaluta. Available at: <https://rivaluta.istat.it/>
36. Regione Lombardia. Deliberazione n° XII / 3630. Approvazione del nomenclatore tariffario regionale dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. 2024.
37. D'Angela D, Carbone G, Casciato S, Spandonaro F. Analisi di percorsi, sistemi di finanziamento ed accreditamento. *Giornale Italiano Di Cardiologia.* 2014;15:22–31.
38. Nelke C, Stascheit F, Eckert C, Pawlitzki M, Schroeter CB, Huntemann N, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *J Neuroinflammation.* 2022;19. <https://doi.org/10.1186/S12974-022-02448-4>
39. Phillips G, Abreu C, Goyal A, Li Y, Whangbo A, Gelinis D, et al. Real-World Healthcare Resource Utilization and Cost Burden Assessment for Adults With Generalized Myasthenia Gravis in the United States. *Front Neurol.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.809999>
40. Perrone V, Mazzoni S, Cappuccilli M, Andretta M, Bacca M, Barbieri A, et al. Therapeutic Journey and Economic Burden of Patients with Myasthenia Gravis in Italy: Results of a Real-World Analysis. *Farmeconomia Heal Econ Ther pathways.* 2025;26. <https://doi.org/10.7175/FE.V26I1.1569>

41. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20: 526–536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9)
42. Bril V, Druzd A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (mycaring). *Muscle and Nerve.* 2022;65:S35.
43. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26: 549–552. <https://doi.org/10.1002/MUS.10224>
44. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68: 837–841. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000256698.69121.45>
45. Vu TM, Mantegazza R, Annane D, Masahisa K, Rasha A, Ahmed E. Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study. MGFA National Conference. 2021.
46. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16: 976–986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1)
47. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98: E376–E389. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013121>
48. Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology.* 2021;96: E853–E865. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011108>
49. Howard JF, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2019;92: e2661–e2673. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007600>
50. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77: 582–592. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2019.5125>
51. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IGIV-C in Symptomatic Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02473952?term=NCT02473952&rank=1>
52. Howard J, Genge A, Hussain Y, Kaminski H, Mantegazza R, Utsugisawa K. Outcomes From Raise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Trial Of Zilucoplan In Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle and Nerve.* 2022;65:S34-S35.
53. Takeda’s anti-CD38 antibody on track for phase 3 after boosting platelet count in bleeding disorder. Available: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/takedas-anti-cd38-antibody-track-phase-3-after-boosting-platelet-count-bleeding-disorder>
54. Despite positive trial, Roche says Enspryng fell short of expectations in myasthenia gravis. Available: <https://www.fiercepharma.com/pharma/despite-positive-trial-roche-says-enspryng-fell-short-expectations-myasthenia-gravis>
55. Antonini G, Habetswallner F, Inghilleri M, Mantegazza R, Rodolico C, Saccà F, et al. Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy. *Heliyon.* 2023;9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16367>
56. Canada’s Drug Agency CDA-AMC. Emerging Drugs for Generalized Myasthenia Gravis. Available: <https://www.cda-amc.ca/emerging-drugs-generalized-myasthenia-gravis>