



Ansvarig : Charlotte Dahle (20210608, 20210310)

Läkemedel:

Inebilizumab (Uplizna™)

Datum för godkännande inom EU:

Inebilizumab har ej bedömts av EMA, men möjlighet finns att motivera behovet för enskilda patienter och ansöka om licens hos Läkemedelsverket.

Indikation:

Inebilizumab godkändes i juni 2020 av Food and Drug Administration (FDA) för behandling av neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos vuxna med antikroppar mot AQP-4.

SMS rekommendation till användning:

AQP4 seropositiv NMOSD där behandling med anti-CD20 eller anti-IL-6R inte bedömts lämpliga eller inte haft tillfredställande effekter

Dosering:

Initialt: 300 mg iv infusion dag 1 och dag 15.

Underhållsbehandling: 300 mg i.v. var 6:e månad.

Bakgrund:

Neuromyelitis optica spektrum disorder (NMOSD) drabbar fr.a. vuxna över 35 års ålder, kvinnor 3-9 gånger oftare än män och prevalensen i Sverige är ca 1:100.000 dvs ca 100-200 fall med ca 7-8 nya fall/år. NMOSD debuterar vanligtvis som skov med optikus neurit, myelit eller area postrema syndrom (episodvis illamående, kräkningar, oförklarlig hicka) men annat CNS engagemang förekommer också. Vid den diagnostiska utredningen har 70-80% antikroppar mot AQP4, en vattenkanal som finns fr.a. på atrocyternas utskott.

Skoven vid NMOSD är vävnadsdestruktiva varför immunhämmande behandling skall påbörjas omgående för att förhindra irreversibla CNS skador. I CNS angreppet ingår IgG1 antikroppar som binder till AQP4 som aktiverar komplement och skadar blod-hjärnbarriären vilket leder till infiltration av leukocyter och nekrotiserande lesioner.

Inebilizumab är en monoklonal humaniserad antikropp mot CD19 som är ett membranbundet protein på ytan av B-celler. CD19 uttrycks på pro-B-celler och efterföljande utvecklingsstadier, inklusive plasmablastar som är förstadiet till antikroppsproducerande plasmaceller. Även vissa plasmaceller uttrycker CD19. CD20 uppkommer senare i B-cellens utvecklingsfas och försvinner före plasmablaststadiet. Inebilizumab kan därmed, till skillnad från anti-CD20, eliminera både plasmablastar och vissa plasmaceller, vilket kan vara en fördel vid antikroppsmedierade sjukdomar. Både anti-CD20 och inebilizumab hämmar dock utveckling av nya plasmablastar och plasmaceller genom eliminering av deras förstadiet. Minnes-B-celler elimineras också av både anti-CD20 och inebilizumab.

En möjlig förklaring till bristande effekt av anti-CD20 vid NMOSD är att de antikroppsproducerande plasmacellerna som uttrycker CD19 (men inte CD20) inte elimineras. Ett visst stöd för detta är att nivån av antikroppar mot AQP-4 kvarstår under behandling med anti-CD20.

Inebilizumab är modifierad så att CD19+ cellerna primärt elimineras av NK-celler och makrofager genom antikroppsberoende cytotoxicitet (ADCC).

Klinisk effekt:

Inebilizumab har testats i ett par mindre Fas I-studier, en för systemisk skleros, en för RA och en för RRMS med tecken på positiv effekt på grundsjukdomarna och en acceptabel säkerhetsprofil, dock var observationstiderna korta (6 månader) (1, 2).

En prospektiv randomiserad Fas II/III-multicenterstudie (N-MOmentum) av NMOSD (NCT 02200770) med 230 deltagare från 25 länder visade att inebilizumab jämfört med placebo gav en tydlig reduktion av antalet skov under studiens 6 månaders observationstid (3). 174 deltagare fick aktiv behandling med inebilizumab i två doser à 300 mg dag 1 och 15. I behandlingsarmen var 161 patienter (93%) AQP4-ak positiva och effekten i denna subgrupp skilde sig inte från de totalt behandlade, men de seronegativa

fallen i studien var alltför få (n=17, 7%) för att statistiskt kunna särredovisa behandlingseffekten i denna subgrupp (4 ingick i placebogruppern). Av de seronegativa fallen var 7 st MOG-ak positiva, men resultaten i denna grupp särredovisades inte. I behandlingsgruppen fick 21 (12%) en ny attack jämfört med 22 (39%) i placebogruppern under observationstiden ($p < 0.0001$).

Rekrytering till studien avbröts i förtid av etiska skäl eftersom effekten i inebilizumab gruppen var tydligt överlägsen jämfört med placebo. En Open label period där alla får behandling med 300 mg var 6:e månad fortgår.

Biverkningar

Totalt sett var biverkningsfrekvensen lika i inebilizumabgruppen (72%) och placebogruppern (73%), inklusive infusionsrelaterade symtom. Högre frekvens av urinvägsinfektioner, huvudvärk och artralgi rapporterades hos dem som hade behandlats med inebilizumab. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 5% i inebilizumabgruppen och 9% i placebogruppern. Allvarliga biverkningar i inebilizumabgruppen innefattade vardera ett fall med pneumoni, akut cholangit, akut cholecystit, diarré och leverpåverkan. Inget dödsfall inträffade under studiens 6 månader, men studiedeltagare avled i den tidiga fasen av open label perioden; en som var randomiserad till placebo, avled 9 dagar efter första dosen inebilizumab i svår NMOSD attack: det andra fallet var randomiserad till inebilizumab, fick 9 dagar efter den första dosen inebilizumab i den öppna studien omfattande neurologisk påverkan och avled i kardiopulmonella komplikationer. Diagnosen kunde inte säkerställas och differentialdiagnostiskt övervägdes ADEM, atypiskt NMOSD-skov och PML.

Total-IgG sjönk i medeltal med 4% i behandlingsarmen men variationen var hög (SD 21%). Titern av antikroppar mot tetanus efter tidigare genomgången vaccination minskade dock inte vilket tolkas bero på att långlivade Ig-producerande plasmaceller i benmärgen saknar CD19. I perifer lymfoid vävnad (mjälte, lymfkörtlar) finns plasmaceller som uttrycker CD19 (men saknar CD20) den dominerande Ig-producerande cellen. Anti-CD19 bedöms därför kunna eliminera perifert "nyutbildade" antikroppsproducerande plasmablastar och plasmaceller medan långlivad Ig-produktion i benmärgen sparas.

Kontraindikation och försiktighet

Aktiv infektion, Hepatit B, misstanke om Tb. Se anti-CD20-behandling

Graviditet och amning

Samma rekommendationer som vid anti-CD20-behandling gäller med tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och 5 månader efter avslutad behandling. Inebilizumab ska inte ges under amning eftersom IgG-antikroppar, om än i låg mängd, kan passera över till modersmjölk.

Monitorering (se checklista)

Samma monitorering och screening som vid anti-CD20-behandling.

Wash out

Vid byte till och från inebilizumab gäller samma rekommendationer som vid anti-CD20-behandling.

Vaccination

Under pågående behandling och så länge antalet B-celler är kraftigt sänkt är uteblivna eller mycket svaga antikroppssvar på vaccinationer att förvänta. Se MS-sällskapets rekommendationer för vaccinationer gällande anti-CD20-behandling.

Referenser:

1. Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *Mult Scler.* 2019;25(2):235-45.
2. Schiopus E, Chatterjee S, Hsu V, Flor A, Cimbora D, Patra K, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):131.
3. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1352-63.