



**Ansvarig :** Charlotte Dahle (20210608), uppdaterat av Charlotte Dahle (20221115)

**Läkemedel:**

Uplizna™ (inebilizumab)

**Datum för godkännande inom EU:**

Uplizna™ godkändes april 2022 av EMA, men har ej bedömts av tandvårds- och läkemedelsverket (TLV). Vid behov kan ansökan om licens skickas till Läkemedelsverket.

**Indikation:**

Uplizna™ är godkänt för behandling av neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos vuxna med antikroppar mot AQP-4.

**SMS rekommendation till användning:**

Alternativ behandling till NMOSD med antikroppar mot AQP-4 där behandling med rituximab eller tocilizumab inte bedömts lämplig eller inte har haft tillfredställande effekt.

**Dosering:**

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

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

**Bakgrund:**

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 och 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 astrocyternas utskott. Skoven vid NMOSD är destruktiva 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 och en del antikroppsproducerande plasmaceller. CD20 uppkommer senare i B-cellens utvecklingsfas 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 förstadier. 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 saknar 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 de CD19+ cellerna elimineras av NK-celler och makrofager genom antikroppsberoende cytotoxicitet (ADCC).

### **Klinisk effekt:**

Inebilizumab har testats i 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).

En prospektiv randomiserad Fas II/III-multicenterstudie av NMOSD (NCT 02200770) med 230 deltagare från 25 länder visade att inebilizumab jämfört med placebo gav en tydlig reduktion av antalet relapser under studiens observationstid på 6 månader. 174 deltagare fick aktiv behandling med inebilizumab i två doser à 300 mg dag 1 och dag 15. Under observationstiden fick 21/174 (12%) i behandlingsarmen en ny attack jämfört med 22/56 (39%) i placeboarmen ( $p < 0.0001$ ). 230 deltagare hade AQP4-antikroppar och 161 av

dem fick aktiv behandling varav 18 (11%) fick en relaps, jämfört med 22 av 52 (42 procent) i placeboarmen. Effekten i subgruppen som var anti-AQP4-positiva skilde sig inte från de totalt 174 som fick aktiv behandling, men de seronegativa fallen var totalt sett få (n=17, 7%) och behandlingseffekten hos dem gick inte att utvärdera (13 ingick i behandlingsarmen och 4 i placebogruppern). Av de seronegativa fallen var 7 st anti-MOG-positiva men resultaten för dem redovisades inte separat. Rekrytering till studien avbröts i förtid av etiska skäl eftersom effekten i behandlingsarmen var så överlägsen.

## **Biverkningar**

Totalt sett var biverkningsfrekvensen lika i inebilizumabgruppen (72%) och placebogruppern (73%), inklusive infusionsrelaterade symtom. Högre frekvens av urinvägsinfektioner, huvudvärk och artralgi rapporterades i den aktiva behandlingsarmen. 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. Ingen död inträffade under studiens 6 månader men två dog under den tidiga fasen av open label perioden och en av dem bedömdes ha möjligt samband med inebilizumab. Det gällde en person som hade deltagit i inebilizumab behandlingsarmen från studiens början och fick ett nytt misstänkt NMOSD-skov strax innan övergången till open label perioden. Inebilizumab 300 mg gavs då dag 1 enligt studieplanen men dag 9 utvecklades nya allvarliga neurologiska symtom med pares, afasi, epileptiska anfall och MR hjärna visade nytillkomna lesioner i både grå och vit substans. Personen avled i kardiopulmonella komplikationer efter ett par dagar utan att någon säker förklaring till CNS-inflammationen kunde påvisas. Differentialdiagnoser var ADEM, atypiskt NMOSD-skov och PML (kunde dock inte verifieras).

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.

## **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 svar på vaccinationer att förvänta. Se MS-sällskapets rekommendationer för vaccinationer gällande anti-CD20-behandling.

### **Referenser:**

- 1) Cree BAC 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 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
- 2) Agius MA 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 Feb;25(2):235-245. doi: 10.1177/1352458517740641.
- 3) Schiopu E, 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 Jun 7;18(1):131. doi: 10.1186/s13075-016-1021-2.