



Inebilizumab (Uplizna) vid immunoglobulin G4-relaterad sjukdom (IgG4-RD)

Tidig bedömningsrapport 2025-05-21

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Inebilizumab
Nyhetsbeskrivning	Första läkemedlet med indikationen IgG4-relaterad sjukdom (IgG4-RD). Läkemedlet är sedan tidigare godkänt på indikationen neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD). Dock är läkemedlet ej lanserat på den svenska marknaden för denna tidigare indikation.
Klassificering	ATC-kod: L04AG10 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Amgen
Indikation, förväntad	Underhållsbehandling vid IgG4-RD.
Verkningsmekanism	Inebilizumab är en monoklonal antikropp som binder specifikt till ytantigenet CD19 som återfinns på pre-b och mogna b-lymfocyter. Inebilizumab ger b-cellsdepletion genom antikroppsberoende cellulär cytolys (ADCC) och antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) [1]. B-celler har konstaterats spela en central roll i patogenesen vid IgG4-RD [2].
Dosering, förväntad	Laddningsdos 300 mg iv infusion dag 1 och dag 15, sedan underhållsbehandling 300 mg var 6:e månad gäller för den sedan tidigare godkända indikationen NMOSD. Den vetenskapliga dokumentationen talar för samma doseringsregim för den aktuella indikationen [3], men evidensbaserade riktlinjer kring hur länge en underhållsbehandling bör fortgå saknas. Siffror som nämns i litteraturen, och som är av karaktären expertutlåtande, är 12-36 månader [4-6].
Administreringsätt	Intravenös infusion övervakad av sjukvårdspersonal [1].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-12 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-08 PRIME <input type="checkbox"/> Sär läkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var? Ange land.
Berörd vårdverksamhet	Specialiserad vård, Reumatologiska kliniker [7].
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Inebilizumab är sedan tidigare godkänt på annan indikation men enbart lanserat på den nordamerikanska marknaden samt i Frankrike. Uppgifter från den kanadensiska tillsynsmyndigheten gör gällande att kostnaden för en dos inebilizumab (300 mg) 2024 var motsvarande cirka 585 000 SEK, vilket motsvarar en årlig kostnad motsvarande



	<p>cirka 1 755 000 SEK första behandlingsåret och 1 170 000 SEK följande år [8]. I Frankrikes motsvarighet till FASS anges kostnaden för en dos vara motsvarande cirka 550 380 SEK vilket ger en årskostnad på 1 651 140 SEK år ett och 1 100 760 SEK följande år [9]. Möjligen kan detta vara vägledande för att förutsäga prisnivån vid svensk lansering på denna nya indikation.</p>
Behov av specifik diagnostik	<p>Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/></p>
Annan påverkan	<p>Denna typ av behandlingsregim, med enstaka infusioner övervakade av sjukvårdspersonal, är vanligt förekommande inom reumatologisk öppenvård och med det relativt begränsade antal patienter som skulle vara aktuella för behandling torde det kunna hanteras inom befintlig organisation.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Det finns inga säkra data på förekomsten av IgG4-RD i Sverige idag. Diagnosen är tämligen nyligen beskriven och incidensen tycks öka när medvetenheten om diagnosen stärks. Socialstyrelsen skriver i sitt kunskapsstöd för ovanliga diagnoser att förekomsten är knappt en per 100 000 [7].</p> <p>Betydligt högre prevalens på 5,3 personer per 100 000 invånare år 2019 har beskrivits i en populationsbaserad studie från USA [10]. I denna studie ökade incidensen från 0,78 till 1,39 personer per 100 000 invånare och år mellan 2015 och 2019, sjukdomen var vanligare hos kvinnor än hos män och medelåldern var 56,5 år [10]. I denna studie inkluderades endast vuxna men sjukdomen anses vara mycket ovanlig hos barn [11].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Sjukdomen förlöper i skov. Om skov lämnas obehandlade kan organskada med svår funktionsförlust uppstå. Vilken funktionsförlust som eventuellt uppstår beror på i vilket organ sjukdomen manifesteras hos den enskilda patienten. Skoven svarar i hög grad på kortisonbehandling, och om denna sätts in skyndsamt kan funktionsförlust ofta undvikas. [12]</p> <p>Av patienter i remission återinsjuknar ca 50 procent i nytt skov inom 18 månader utan underhållsbehandling medan ca 85-90 procent kan hållas skovfria under samma uppföljningsperiod med immunosuppressiva läkemedel med eller utan lågdoskortison[13].</p> <p>I den amerikanska prevalensstudien som refereras ovan konstaterades en 2,5-faldig överdödlighet hos patienter med IgG4-RD jämfört med matchade kontroller [10].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p>Inebilizumab är undersökt som underhållsbehandling för att förhindra återinsjuknande/nya skov hos patienter med IgG4-RD. Det finns i dagsläget inget läkemedel med denna behandlingsindikation. Evidensen för nuvarande behandlingsrekommendationer utgörs framför allt av retrospektiva studier och prospektiva öppna studier [2,11].</p> <p>Underhållsbehandling utgörs av lågdos kortikosteroider och/eller steroidsparande läkemedel ex metotrexat, azatioprin, mykofenolatmofetil. I vissa fall används rituximab.</p>



	<p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Vårdprogram för Systemisk vaskulit engagerande små och medelstora kärl, Region Skåne [14]. Vårdprogram för Systemisk vaskulit engagerande små och medelstora kärl (skane.se) European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations [11]. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations - PMC (nih.gov)</p>
Vetenskaplig dokumentation	
	MITIGATE NCT04540497 [3,15,16]
Typ av studie	Fas III, placebokontrollerad, blindad, randomiserad, multicenterstudie.
Status	RCT avslutad. Öppen långtidsuppföljning pågår.
Antal patienter	135 patienter varav 88 män (65 %). Medelålder 58,2 år (SD 11,8)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • 18 år eller äldre • IgG4-RD med anamnes på minst två olika organengagemang • Pågående sjukdomsskov behandlat med kortikosteroider
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med biologisk B-cellsriktad behandling senaste 6 månaderna innan inklusion • Behandling med icke-biologisk immunosuppressiv behandling senaste 4 veckorna innan inklusion • Estimerad GFR <30 ml/min/1.73 m²
Interventions-behandling	300 mg iv infusion dag 1 och dag 15 samt vecka 26
Jämförelsearm/-ar	Placebo iv infusion dag 1 och dag 15 samt vecka 26
Resultat Primär utfallsvariabel	Primär utfallsvariabel har angetts till tid till nytt skov . Det var för få i interventions-gruppen som fick nytt skov för att kunna beräkna median för jämförande mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Man har istället angivit antalet som fått något skov i inebilizumabgruppen 7 (10,3 %) jämfört med placebogrupperna 40 (59,7 %), statistiskt signifikant (p<0,001)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p>Årlig skovfrekvens 0,10 i inebilizumabgruppen och 0,71 i placebogrupperna, statistiskt signifikant (p<0,001)</p> <p>Fullständig remission vid v 52 i inebilizumabgruppen 39(57,4 %) och i placebogrupperna 15 (22,4 %), statistiskt signifikant (p<0,001)</p>
Säkerhet	<p>Ett fall av anafylaxi inträffade i inebilizumabgruppen hos en patient som inte fått fullständig premedicinering såsom det specificerats i protokollet.</p> <p>I inebilizumabgruppen drabbades 9 % av allvarliga eller opportunistiska infektioner i jämförelse med 3 % i placebogrupperna.</p> <p>127 av 135(94,1 %) studiepatienter fullföljde studien. De åtta som avbröt var jämnt fördelade mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp (4+4). Av de 4 som avbröt i interventionsgruppen hade 3 biverkningar (eller upplevelse av biverkningar) som orsak till avbrytandet.</p>



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<ul style="list-style-type: none"> • De tre studiepersonerna i interventionsgruppen som avbröt på grund av biverkningar/upplevelse av biverkningar är inte med i intention-to-treat-analysen. • Studien inkluderade 65 procent män vilket författarna konstaterar motsvarar könsfördelningen i tidigare stora kohortstudier [17,18]. Att majoriteten av patienter med IgG4-RD är män tycks vara allmänt vedertaget och nämns i flertalet översiktsartiklar [11,19]. Dock ska noteras att i den populationsbaserade studie som refereras under rubriken "Förekomst" är sjukdomen tvärtom vanligare bland kvinnor. Det är sedan tidigare känt att det finns könsskillnader avseende i vilka organ IgG4-RD manifesteras, där kvinnor oftare uppvisar engagemang i huvudhalsregionen och män oftare gastrointestinalt. Detta är en av flera faktorer som diskuteras som möjlig orsak till att de stora singel-center kohorterna, vilka skulle kunna vara skevt fördelade vad gäller organmanifestation, skiljer sig från den populationsbaserade [10].
---	--

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Obexelimab är en monoklonal antikropp som binder till CD19 och FcγRIIb, Studeras i INDIGO-studien (NCT05662241) med motsvarande design (fas III) som MITIGATE. En RCT med beräknat avslut 2025-11.[20] • Rilzabrutinib, är en hämmare av Brutons tyrosinkinaser – vilket är ett element nedströms om bland annat B-cellreceptorn och Fcγ-receptorn [21]. Läkemedlet ges i form av orala tabletter och har undersökts i en fas II-studie (studieavslut oktober 2024) [22].
Andra indikationer för läkemedlet	<ul style="list-style-type: none"> • Myastenia gravis. Fas III-studie NCT04524273. Studie pågående, inklusion avslutad [23]. • Systemisk skleros. Fas III-studie NCT05198557. Inklusion pågår [24]. • NMDAR encefalit. Fas II-studie NCT04372615. Inklusion pågår [25]. • SLE med nefrit. Fas II-studie NCT06570798. Estimerad studiestart 2025-01 [26]. <p>Till detta finns en mängd studier på indikationen NMOSD för vilken inebilizumab sedan tidigare är godkänt, dock ej lanserat på den svenska marknaden.</p>

Övrigt

Inebilizumab är inte godkänt någonstans för indikationen IgG4-RD, men i USA kan patienter med diagnosen redan nu få tillgång till inebilizumab-behandling genom expanded access.[27]. Vi finner inga uppgifter om att något motsvarande förfarande, då inom ramen för så kallad compassionate use, skulle vara aktuellt i Sverige.

Författare

Sofia Karlsson

ST-läkare klinisk farmakologi, specialistläkare Öron-, näs- och halssjukdomar
Klinisk Farmakologi, Läkemedelscentrum, Region Örebro län
Örebro

Michael Andresen

Specialistläkare i klinisk farmakolog
Klinisk Farmakologi, Läkemedelscentrum, Region Örebro län, Örebro



Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

Referenser

1. EPAR Uplizna [Internet]. [citerad 15 januari 2025]. Tillgänglig vid: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_en.pdf
 2. Lanzillotta M, Stone JH, Della-Torre E. B-Cell depletion therapy in IgG4-related disease: State of the art and future perspectives. *Mod Rheumatol*. 02 mars 2023;33(2):258–65.
 3. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, m.fl. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 14 november 2024;
 4. Della-Torre E, Stone JH. "How I manage" IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol*. november 2016;36(8):754–63.
 5. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, Ebbo M, Schleinitz N, Culver EL, m.fl. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev*. mars 2023;22(3):103273.
 6. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, m.fl. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citerad 23 januari 2025];57(4):225–45. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8938398/>
 7. IgG4-relaterad sjukdom [Internet]. Socialstyrelsen. 2024 [citerad 15 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/igg4-relaterad-sjukdom/>
 8. Inebilizumab (Uplizna): Therapeutic area: Neuromyelitis optica spectrum disorders: CADTH Reimbursement Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [citerad 11 februari 2025]. (CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations). Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606551/>
 9. UPLIZNA 100 mg [Internet]. VIDAL. [citerad 20 februari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.vidal.fr/medicaments/uplizna-100-mg-sol-diluer-p-perf-237697.html>
 10. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, m.fl. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. juli 2023;82(7):957–62.
 11. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, m.fl. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. juli 2020 [citerad 16 januari 2025];8(6):637–66. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437085/>
-



-
12. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol.* september 2019;1(1):e55–65.
 13. Peng L, Nie Y, Zhou J, Wu L, Chen X, Wang F, m.fl. Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 11 april 2024;83(5):651–60.
 14. Vårdprogram för Systemisk vaskulit engagerande små och medelstora kärl. Reg Skåne [Internet]. Tillgänglig vid: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/regionala-varprogram---fillistning/systemisk-vaskulit---engagerande-sma-och-medelstora-karl---vardprogram.pdf>
 15. Perugino C, Culver EL, Khosroshahi A, Zhang W, Della-Torre E, Okazaki K, m.fl. Efficacy and Safety of Inebilizumab in IgG4-Related Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Rheumatol Ther.* december 2023;10(6):1795–808.
 16. Amgen. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 nov [citerad 16 januari 2025]. Report No.: NCT04540497. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04540497>
 17. Jha I, McMahon GA, Perugino CA, Katz G, Wallace ZS, Fernandes A, m.fl. Sex as a predictor of clinical phenotype and determinant of immune response in IgG4-related disease: a retrospective study of patients fulfilling the American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism classification criteria. *Lancet Rheumatol.* juli 2024;6(7):e460–8.
 18. An ZY, Fu JN, Zeng QZ, Zhufeng YZ, Ning XR, Li HJ, m.fl. Performance of the 2019 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-Related Disease in a Large Chinese Cohort. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 01 mars 2024;30(2):73–8.
 19. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 09 februari 2012;366(6):539–51.
 20. Zenas BioPharma (USA), LLC. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obexelimab in Patients with IgG4-Related Disease (INDIGO) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 dec [citerad 16 januari 2025]. Report No.: NCT05662241. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05662241>
 21. Ucpinar S, Smith PF, Long L, Li F, Yan H, Wadhwa J, m.fl. Rilzabrutinib, a reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor: Absorption, metabolism, excretion, and absolute bioavailability in healthy participants. *Clin Transl Sci.* juli 2023;16(7):1210–9.
 22. Principia Biopharma, a Sanofi Company. An Open Label, Two-Arm Study to Evaluate the Effect of Rilzabrutinib (PRN1008/SAR444671) on Safety and Disease Activity in Patients With IgG4-Related Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 nov [citerad 16 januari 2025]. Report No.: NCT04520451. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04520451>
 23. Amgen. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Phase 3 Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adults With Myasthenia Gravis [Internet].
-



clinicaltrials.gov; 2025 jan [citerad 11 februari 2025]. Report No.: NCT04524273. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524273>

24. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Phase 3 Study of MT-0551 in Patients With Systemic Sclerosis (Placebo-Controlled Double-Blind Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 juli [citerad 11 februari 2025]. Report No.: NCT05198557. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05198557>
25. Clardy SM. A Phase-2b, Double-Blind, Randomized Controlled Trial to Evaluate the Activity and Safety of Inebilizumab in Anti-Nmda Receptor Encephalitis and Assess Markers of Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 aug [citerad 11 februari 2025]. Report No.: NCT04372615. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372615>
26. Amgen. A Phase 2a, Open Label, Multi Center, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 jan [citerad 11 februari 2025]. Report No.: NCT06570798. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570798>
27. Expanded Access Program for IgG4-Related Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citerad 27 februari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06590051?term=NCT06590051&rank=1>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinators Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne
