

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uplizna 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg inebilizumabu w 10 ml, co daje stężenie 10 mg/ml. Końcowe stężenie po rozcieńczeniu wynosi 1,0 mg/ml.

Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinowanego DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 16,1 mg sodu na fiolkę.

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbátu 80 na fiolkę co odpowiada 0,1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*)

Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z NMOSD, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG) (patrz punkt 5.1).

Choroba związana z immunoglobuliną G4 (IgG4-RD, ang. *immunoglobulin G4-related disease*)

Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią IgG4-RD (patrz punkt 5.1).

Uogólniona miastenia rzekomoporaźna (ang. *generalized myasthenia gravis*, gMG)

Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholininy (AChR) lub przeciwko kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK) (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu NMOSD lub IgG4-RD lub gMG, gdy dostępne jest odpowiednie zaplecze medyczne wspomagające postępowanie kliniczne w razie ewentualnego wystąpienia ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z infuzją.

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.4).

### Badania i oceny przed podaniem pierwszej dawki inebilizumabu

Przed rozpoczęciem leczenia należy:

- wykonać ilościowe oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy, oznaczenie liczby limfocytów B oraz pełną morfologię krwi z rozmazem (patrz punkty 4.3 i 4.4)
- wykonać badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkty 4.3 i 4.4)
- wykonać badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wdrożyć odpowiednie leczenie przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem (patrz punkt 4.4)
- przeprowadzić ocenę w kierunku czynnej gruźlicy oraz wykonać badanie w kierunku utajonego zakażenia (patrz punkty 4.3 i 4.4)

W przypadku żywych szczepionek lub żywych szczepionek atenuowanych wszystkie immunizacje należy wykonać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania inebilizumabu (patrz punkt 4.4).

W razie podejrzenia, że przyczyną zmniejszenia skuteczności jest immunogenność, w ocenie wpływu klinicznego lekarz powinien kierować się liczbą limfocytów B jako bezpośrednią jego miarą (patrz punkt 5.1).

### Dawkowanie

#### *Dawki początkowe*

Zalecana dawka nasycająca to 300 mg (3 fiołki po 100 mg) podawane w infuzji dożylniej, a następnie, dwa tygodnie później, kolejne 300 mg podawane w infuzji dożylniej.

#### *Dawki podtrzymujące*

Zalecana dawka podtrzymująca to 300 mg podawane w infuzji dożylniej co 6 miesięcy. Inebilizumab jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter IgG4-RD, leczenie trwające dłużej niż 52 tygodnie powinno być prowadzone na podstawie aktywności choroby, decyzji lekarza i wyboru pacjenta.

#### *Opóźnienie podania lub pominięcie dawki*

W razie pominięcia infuzji inebilizumabu należy ją podać tak szybko, jak to możliwe i nie opóźniać jej podania do czasu kolejnej planowanej dawki.

#### *Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z infuzją*

#### Ocena pod kątem zakażenia

Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W przypadku zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu ustąpienia infekcji.

### Wymagana premedykacja

Na około 30 minut przed każdą infuzją inebilizumabu należy zastosować premedykację kortykosteroidem (np. metylprednizolonem w dawce 80–125 mg dożylnie lub równoważnej), a na około 30–60 minut przed każdą infuzją inebilizumabu podać antyhistaminę (np. difenhydraminę w dawce 25–50 mg doustnie lub równoważnej) oraz lek przeciwgorączkowy (np. paracetamol w dawce 500–650 mg doustnie lub równoważnej) (patrz punkt 4.4).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Inebilizumab w badaniach klinicznych podano 72 pacjentom w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Na podstawie dostępnych danych dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie badano stosowania inebilizumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani wątroby. Jednakże dostosowywanie dawki w zależności od czynności tych narządów nie jest uzasadnione, ponieważ usuwanie przez nerki lub wątrobę nie stanowi głównej drogi wydalania przeciwciał monoklonalnych w klasie immunoglobulin (Ig) G (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inebilizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Fiolek nie należy wstrząsać.

Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej.

Przygotowany roztwór należy podawać dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, ze zwiększającą się szybkością infuzji do momentu jej zakończenia (przez około 90 minut), przez linię dożylną zawierającą jałowy wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrona wiążący niskocząsteczkowe białka, zgodnie z harmonogramem przedstawionym w tabeli 1.

**Tabela 1. Zalecana szybkość infuzji produktu po rozcieńczeniu w worku do infuzji dożylnych o objętości 250 ml**

Czas od rozpoczęcia infuzji (minuty)	Szybkość infuzji (ml/h)
0–30	42
31–60	125
61 do zakończenia infuzji	333

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie aktywne zakażenie, w tym aktywne przewlekłe zakażenie, takie jak wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Aktywna lub nieleczone utajona gruźlica
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) w wywiadzie
- Ciężki niedobór odporności
- Aktywna choroba nowotworowa

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Instrukcje dla pacjentów w momencie przepisywania produktu leczniczego

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Uplizna powinni otrzymać kartę pacjenta zawierającą informacje o tym, że leczenie inebilizumabem może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, reaktywacji wirusa, zakażeń oportunistycznych i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), oraz informacje dotyczące sposobu uzyskania szybkiej pomocy medycznej w razie wystąpienia objawów zakażenia i PML.

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją oraz reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę, kołatanie serca lub inne objawy. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej w trakcie pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. W badaniach klinicznych inebilizumabu występowały ciężkie reakcje związane z infuzją, chociaż rzadko (patrz punkt 4.8).

##### *Przed infuzją*

Należy zastosować premedykację kortykosteroidem (np. metylprednizolonem w dawce 80–125 mg dożylnie lub równoważnej), antyhistaminą (np. difenhydraminą w dawce 25–50 mg doustnie lub równoważnej) i lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem w dawce 500–650 mg doustnie lub równoważnej) (patrz punkt 4.2).

##### *Podczas infuzji*

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją. Zalecenia dotyczące postępowania w razie ich wystąpienia zależą od rodzaju reakcji i ich stopnia nasilenia. W przypadku zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy natychmiast całkowicie zaprzestać leczenia i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. W przypadku niezbyt ciężkich reakcji związanych z infuzją postępowanie może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leczenia objawowego.

##### *Po infuzji*

Pacjenta należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji.

##### Zakażenia

Inebilizumab powoduje zmniejszenie liczby limfocytów oraz obniżenie stężenia Ig we krwi obwodowej, zgodne z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B. Zgłaszano także przypadki zmniejszenia liczby neutrofilii. W związku z tym inebilizumab może zwiększać podatność na zakażenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem należy uzyskać wyniki ostatniego badania (tj. wykonanego w ciągu ostatnich 6 miesięcy) morfologii krwi (CBC, ang. *complete blood cell count*) z rozmazem oraz oznaczania stężenia immunoglobulin. Zaleca się także okresowe wykonywanie badania morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczanie stężenia immunoglobulin w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B. Przed każdą infuzją inebilizumabu należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje klinicznie istotne zakażenie. W razie zakażenia należy odłożyć infuzję inebilizumabu do momentu jego ustąpienia. Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu. W razie wystąpienia u pacjenta ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń przy stężeniach Ig wskazujących na niedobór odporności należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Zakażenia najczęściej zgłaszane przez leczonych inebilizumabem pacjentów z NMOSD podczas kontrolowanego badania z randomizacją (RCP, ang. *randomised controlled period*) oraz badania otwartego (OLP, ang. *open-label period*) obejmowały: zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%). W badaniach RCP i OLP dotyczących IgG4-RD zakażeniami najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów leczonych inebilizumabem były zakażenia górnych dróg oddechowych (10,7%), zapalenie nosogardzieli (9,8%), zakażenia dróg moczowych (8,9%) i grypa (6,3%). W badaniach RCP i OLP dotyczących gMG zakażeniami najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów leczonych inebilizumabem były zapalenie nosogardzieli (6,9%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (6,9%).

#### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

Przypadki reaktywacji HBV obserwowano podczas stosowania innych przeciwciał powodujących deplecję limfocytów B. W trakcie badania klinicznego dotyczącego gMG zaobserwowano jeden przypadek reaktywacji wirusa HBV u pacjenta leczonego inebilizumabem. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych inebilizumabu. Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem wszystkich pacjentów należy poddać badaniu przesiewowemu w kierunku HBV. Inebilizumabu nie należy podawać pacjentom z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy uzyskali dodatni wynik badania na obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb). Pacjenci będący przewlekłymi nosicielami wirusa HBV [HBsAg+] powinni skonsultować się z hepatologiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 4.3).

#### *Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu C*

Pacjenci zakażeni HCV zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych inebilizumabu. Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem wymagane jest wykonanie badania przesiewowego w kierunku HCV w celu wykrycia obecności wirusa i rozpoczęcia leczenia HCV.

#### *Gruźlica*

Przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem pacjentów należy poddać ocenie w kierunku aktywnej gruźlicy oraz badaniu w kierunku utajonej gruźlicy. Pacjenci z aktywną gruźlicą lub dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku gruźlicy, którzy nie byli wcześniej poddawani odpowiedniemu leczeniu, przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem powinni skonsultować się ze specjalistami chorób zakaźnych.

#### *Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)*

PML to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zazwyczaj występuje u pacjentów z niedoborem odporności i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. U pacjentów leczonych innymi przeciwciałami powodującymi deplecję limfocytów B obserwowano przypadki zakażenia JCV powodującego PML.

W badaniach klinicznych inebilizumabu nie stwierdzono potwierdzonych przypadków PML. W badaniach klinicznych inebilizumabu jeden uczestnik (badanie dotyczące NMOSD) zmarł po wystąpieniu nowych zmian w mózgu, w przypadku których nie można było ustalić jednoznacznego rozpoznania. W diagnostyce różnicowej brano jednak pod uwagę atypowy rzut NMOSD, PML lub ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia.

Lekarze powinni zwracać baczniejszą uwagę na objawy kliniczne lub zmiany wykryte w badaniu obrazowym metodą rezonansu magnetycznego (MRI), mogące sugerować PML. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Typowe objawy przypisywane PML są zróżnicowane, narastają w ciągu kilku dni do kilku tygodni i obejmują postępujące osłabienie siły mięśniowej po jednej stronie ciała lub niezdolność kończyn, zaburzenia wzroku oraz zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości.

Po wystąpieniu pierwszego objawu przedmiotowego lub podmiotowego sugerującego PML należy wstrzymać leczenie inebilizumabem do momentu wykluczenia PML. Należy rozważyć przeprowadzenie dalszej oceny obejmującej konsultację z neurologiem, badanie MRI, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC, jak również powtórzenie badań neurologicznych. W przypadku potwierdzenia PML należy zaprzestać stosowania inebilizumabu.

### *Późna neutropenia*

Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku (patrz punkt 4.8). Choć niektóre przypadki miały nasilenie 3. stopnia, większość przypadków było o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Przypadki neutropenii o późnym początku zgłaszano po co najmniej 4 tygodniach od podania ostatniej infuzji inebilizumabu. U pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe oraz podmiotowe zakażenia, zaleca się oznaczenie neutrofilii we krwi.

### Leczenie pacjentów z ciężkim niedoborem odporności

Nie wolno podawać inebilizumabu pacjentom z ciężkim niedoborem odporności do czasu jego ustąpienia (patrz punkt 4.3).

Stosując inebilizumab w skojarzeniu z inną terapią immunosupresyjną, należy rozważyć możliwość wzmożenia działania immunosupresyjnego.

Nie prowadzono badań u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, w tym z zakażeniem HIV lub po splenektomii.

### *Szczepionki*

Wszystkie immunizacje należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania inebilizumabu. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami lub żywymi szczepionkami atenuowanymi po leczeniu inebilizumabem i nie zaleca się szczepień żywymi szczepionkami ani żywymi szczepionkami atenuowanymi w trakcie leczenia oraz do czasu odtworzenia się (replecji) limfocytów B.

Niemowlętom, których matki przyjmowały inebilizumab w okresie ciąży, nie należy podawać żywych szczepionek ani żywych szczepionek atenuowanych przed potwierdzeniem u niemowlęcia powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych. Deplecja limfocytów B u tych narażonych niemowląt może zwiększyć ryzyko związane z przyjęciem żywych szczepionek lub żywych szczepionek atenuowanych. Szczepionki inaktywowane, jak wskazano, można podawać przed powrotem liczby limfocytów B i stężenia Ig do wartości prawidłowych po deplecji, lecz należy rozważyć konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby ocenić, czy nastąpiła ochronna odpowiedź immunologiczna.

### *Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B*

Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B po podaniu inebilizumabu jest nieznan (patrz punkt 5.1).

### Ciąża

Dla zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania inebilizumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Należy poinstruować pacjentki, że jeśli są w ciąży lub planują zajść w ciążę w trakcie stosowania inebilizumabu, powinny poinformować o tym swojego lekarza. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję (metody o współczynniku zawadności poniżej 1%) w trakcie stosowania produktu Uplizna oraz przez 6 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

### Nowotwory złośliwe

Stosowanie immunomodulacyjnych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych. Nie wydaje się, aby obecne dane sugerowały istnienie zwiększonego ryzyka nowotworów złośliwych. Nie można jednak wykluczyć ryzyka powstania nowotworów litych (patrz punkt 4.8).

### Pacjenci z gMG klasy V według klasyfikacji Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania inebilizumabu u pacjentów z gMG klasy V według klasyfikacji MGFA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

#### *Zawartość sodu*

Produkt leczniczy zawiera 48,3 mg sodu na dawkę, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### *Polisorbat*

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbatu 80 na fiolkę co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Główną drogą eliminacji przeciwciał terapeutycznych jest układ siateczkowo-śródbłonkowy. Enzymy cytochromu P450, pompy efluksowe oraz mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie przeciwciał terapeutycznych. W związku z tym ewentualne ryzyko interakcji farmakokinetycznych między inebilizumabem z innymi produktami leczniczymi jest małe.

### Szczepionki

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami ani żywymi szczepionkami atenuowanymi po leczeniu inebilizumabem. Odpowiedź na szczepionkę podaną w czasie trwania deplecji limfocytów B może być upośledzona. Zaleca się, aby pacjenci poddali się immunizacji przed rozpoczęciem leczenia inebilizumabem (patrz punkt 4.4).

### Leki immunosupresyjne

W ramach badania głównego dotyczącego NMOSD, podczas RCP, wszyscy uczestnicy zostali poddani 2-tygodniowemu cyklowi leczenia doustnymi kortykosteroidami (plus okres 1 tygodnia

obejmujący zmniejszanie dawki) po pierwszym podaniu inebilizumabu. W ramach badania głównego dotyczącego IgG4-RD, podczas RCP, uczestnicy otrzymywali jednakową dawkę glikokortykoidów w momencie rozpoczęcia leczenia inebilizumabem, a następnie rozpoczęli zaplanowane zmniejszanie dawki aż do całkowitego ich odstawienia po 8 tygodniach. W ramach badania głównego dotyczącego gMG uczestnicy w momencie rozpoczęcia leczenia inebilizumabem otrzymywali doustne kortykosteroidy lub stałą dawkę innych leków immunosupresyjnych. Zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, od 4. do 24. tygodnia u badanych zaczęto zmniejszanie dawki kortykosteroidów do 5 mg/dobę, ale mogli oni dalej stosować inne leki immunosupresyjne podczas przyjmowania inebilizumabu (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie inebilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, może zwiększyć ryzyko zakażeń. Działanie inebilizumabu na limfocyty B oraz immunoglobuliny może utrzymywać się przez 6 miesięcy lub dłużej po jego podaniu.

Rozpoczynając leczenie inebilizumabem po leczeniu innymi lekami immunosupresyjnymi o przedłużonym działaniu na układ odpornościowy lub rozpoczynając inne terapie immunosupresyjne o przedłużonym działaniu na układ odpornościowy po leczeniu inebilizumabem, należy wziąć pod uwagę czas trwania oraz sposób działania tych produktów leczniczych ze względu na potencjalne addytywne działanie immunosupresyjne (patrz punkt 5.1).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję (metody o współczynniku zawadności poniżej 1%) w trakcie leczenia produktem Uplizna oraz przez 6 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

##### Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania inebilizumabu u kobiet w ciąży. Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, a wiadomo, że immunoglobuliny przenikają przez łożysko. Zgłaszano przypadki przemijającej deplecji limfocytów B we krwi obwodowej oraz limfocytopenii u niemowląt, których matki przyjmowały w okresie ciąży przeciwciała powodujące deplecję limfocytów B.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej, wykazały jednak deplecję limfocytów B w wątrobie płodowej u potomstwa (patrz punkt 5.3).

Należy unikać leczenia inebilizumabem w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży można oczekiwać deplecji limfocytów B u noworodków w związku z farmakologicznymi właściwościami produktu oraz obserwacjami pochodzącymi z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie badano stężenia limfocytów B u niemowląt po ekspozycji matek na inebilizumab. Potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u niemowląt narażonych *in utero* na inebilizumab, jak również wpływ deplecji limfocytów B na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionek nie są znane (patrz punkty 4.4 i 5.1). W związku z tym noworodki powinny być monitorowane pod kątem deplecji limfocytów B, a szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, takie jak szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG), powinny być odroczone do czasu powrotu liczby limfocytów B u niemowlęcia do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

## Karmienie piersią

Nie badano stosowania inebilizumabu u kobiet w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy inebilizumab przenika do mleka ludzkiego. U ludzi przeciwciała IgG przenikają do mleka przez pierwsze kilka dni po urodzeniu, a ich stężenie wkrótce ulega zmniejszeniu.

W efekcie, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Po tym czasie produkt Uplizna może być stosowany w trakcie karmienia piersią, gdy wymaga tego stan kliniczny. Jednakże, jeśli pacjentka była leczona produktem Uplizna do ostatnich miesięcy ciąży, karmienie piersią można rozpocząć zaraz po urodzeniu.

## Płodność

Dostępne są ograniczone dane dotyczące wpływu inebilizumabu na płodność u ludzi, jednak badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nieklinicznych nie jest znane (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Aktywność farmakologiczna inebilizumabu oraz zgłoszone do tej pory jego działania niepożądane sugerują, że inebilizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem w trzech głównych badaniach klinicznych dotyczących NMOSD, IgG4-RD i gMG zarówno podczas kontrolowanego badania z randomizacją (RCP), jak i w czasie badania otwartego (OLP) obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6), ból stawów (17,3%), ból pleców (13,8%), limfopenię (10,7%) oraz ból głowy (10,3%).

Ciężkie działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych inebilizumabem zarówno podczas RCP, jak i OLP obejmowały zakażenia (11,1%) [w tym zakażenia dróg moczowych (4,0%)] zapalenie płuc (1,8%) oraz NMOSD (1,8%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych dotyczących stosowania inebilizumabu oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniono w tabeli 2 według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych dotyczących stosowania inebilizumabu, obejmujących pacjentów z NMOSD, gMG i IgG4-RD, oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, grypa	Zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie zatok	Posocznica, ropień podskórny, zapalenie oskrzelików
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Limfopenia*	Neutropenia, Późna neutropenia	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból stawów, ból pleców	Ból mięśni	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Gorączka	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy		
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie stężenia immunoglobulin		
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcja związane z infuzją		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel	

\* Limfopenia obejmuje zmniejszenie liczby limfocytów

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje związane z infuzją*

Inebilizumab może wywoływać reakcje związane z infuzją, w tym ból głowy, nudności, senność, duszność, gorączkę, ból mięśni, wysypkę, kołatanie serca lub inne objawy. Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację. Reakcje związane z infuzją zaobserwowano u 9,2% pacjentów z NMOSD podczas pierwszego cyklu leczenia inebilizumabem w porównaniu z 10,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją inebilizumabu zaobserwowano u 7,4% pacjentów z IgG4-RD w porównaniu z 14,9% pacjentów z grupy otrzymującej placebo podczas RCP. Reakcje związane z infuzją inebilizumabu zaobserwowano u 10,1% pacjentów z gMG w porównaniu z 5,9% pacjentów z grupy otrzymującej placebo podczas RCP. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej podczas pierwszej infuzji, ale były także obserwowane podczas kolejnych infuzji. Większość ze zgłoszonych reakcji związanych z infuzją u pacjentów leczonych inebilizumabem miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

#### *Zakażenia*

W badaniach klinicznych 74,7% pacjentów z NMOSD, 70,5% pacjentów z IgG4-RD i 42,9% pacjentów z gMG leczonych inebilizumabem zgłosiło wystąpienie zakażenia podczas RCP oraz OLP.

Najczęściej zgłaszane zakażenia u pacjentów z NMOSD obejmowały zakażenie dróg moczowych (26,2%), zapalenie nosogardzieli (20,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,6%), grypę (8,9%) oraz zapalenie oskrzeli (6,7%). Ciężkie zakażenia zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta z NMOSD leczonego inebilizumabem obejmowały zakażenie dróg moczowych (4,0%) i zapalenie płuc (1,8%). Najczęściej zgłaszane zakażenia u pacjentów z IgG4-RD obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych (10,7%), zapalenie nosogardzieli (9,8%), zakażenia dróg moczowych (8,9%) i grypę (6,3%). Ciężkie zakażenia zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta z IgG4-RD leczonego inebilizumabem obejmowały zapalenie płuc (1,8%). Najczęściej zgłaszane zakażenia u pacjentów z gMG obejmowały zapalenie nosogardzieli (6,9%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (6,9%). Ciężkie zakażenia zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta z gMG leczonego inebilizumabem obejmowały zapalenie płuc (1,5%). Postępowanie w razie wystąpienia zakażenia, patrz punkt 4.4.

#### *Oportunistyczne i ciężkie zakażenia*

W badaniu dotyczącym NMOSD podczas RCP nie wystąpiły żadne zakażenia oportunistyczne w żadnej grupie leczenia, a u jednego pacjenta leczonego inebilizumabem wystąpiło pojedyncze zakaźne działanie niepożądane o nasileniu 4. stopnia (atypowe zapalenie płuc). Podczas OLP u 2 pacjentów leczonych inebilizumabem (0,9%) wystąpiło zakażenie oportunistyczne (niepotwierdzone u jednego z pacjentów) oraz u 3 pacjentów leczonych inebilizumabem (1,4%) wystąpiło zakaźne działanie niepożądane o nasileniu 4. stopnia. Postępowanie w razie wystąpienia zakażenia, patrz punkt 4.4. W badaniu dotyczącym IgG4-RD u 3 pacjentów leczonych inebilizumabem (2,7%) wystąpiło zakażenie oportunistyczne (u wszystkich był to nieciężki półpasiec) podczas RCP oraz OLP. W badaniu dotyczącym gMG u 1 pacjenta leczonego inebilizumabem (0,8%) wystąpiło ciężkie zdarzenie 3. stopnia (rozsiany półpasiec) podczas RCP.

#### Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

##### *Zmniejszenie stężenia immunoglobulin*

Zgodnie z mechanizmem działania produktu leczniczego w trakcie stosowania inebilizumabu średnie stężenia immunoglobulin uległy zmniejszeniu. W badaniu dotyczącym NMOSD pod koniec RCP trwającego 6,5 miesiąca odsetek pacjentów ze stężeniami poniżej dolnej granicy normy wynosił: IgA 9,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 3,1% w grupie przyjmującej placebo; IgE: 10,6% w grupie przyjmującej inebilizumab i 12,5% w grupie przyjmującej placebo; IgG: 3,8% w grupie przyjmującej inebilizumab i 9,4% w grupie przyjmującej placebo oraz IgM: 29,3% w grupie przyjmującej inebilizumab i 15,6% w grupie przyjmującej placebo. Zgłoszono jeden przypadek działania niepożądanego, którym było zmniejszenie stężenia IgG (2. stopnia nasilenia, podczas OLP). Odsetek pacjentów leczonych inebilizumabem ze stężeniem IgG poniżej dolnej granicy normy po 1. roku wynosił 7,4%, a po 2. roku – 9,9%. Przy medianie czasu narażenia wynoszącej 3,2 roku częstość występowania umiarkowanego zmniejszenia stężenia IgG (od 300 do <500 mg/dl) wynosiła 14,2%, a częstość występowania znacznego zmniejszenia stężenia IgG (<300 mg/dl) wynosiła 3,6%. W badaniu dotyczącym IgG4-RD pod koniec RCP trwającego 12 miesięcy całkowite stężenie przeciwciał u pacjentów leczonych inebilizumabem zmniejszyło się o około 12% w stosunku do wartości wyjściowej, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo odnotowano zwiększenie stężenia o 21%. Średnie zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G (IgG) i immunoglobuliny M (IgM) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło, odpowiednio, około 9% i 32% u pacjentów leczonych inebilizumabem, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo stężenie IgG zwiększyło się o 26%, a stężenie IgM zwiększyło się o około 3%. W badaniu dotyczącym gMG pod koniec sześciomiesięcznego RCP całkowite stężenie immunoglobulin u pacjentów leczonych inebilizumabem zmniejszyło się o 13,3% w stosunku do wartości wyjściowej, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo odnotowano zwiększenie stężenia o 14,5%. Średnie zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G (IgG) i immunoglobuliny M (IgM) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło, odpowiednio, 8,4% i 30% u pacjentów leczonych inebilizumabem, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo stężenie IgG i IgM zwiększyło się, odpowiednio, o 17,8% i 4,9%.

### *Zmniejszenie liczby neutrofilii*

W badaniu dotyczącym NMOSD po 6,5 miesiącach leczenia stwierdzono liczbę neutrofilii wynoszącą  $1,0-1,5 \times 10^9/l$  (2. stopień nasilenia) u 7,5% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Przypadki liczby neutrofilii wynoszącej  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  (3. stopień nasilenia) zaobserwowano u 1,7% pacjentów leczonych inebilizumabem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu dotyczącym IgG4-RD podczas 12 miesięcy leczenia w RCP zaobserwowano liczbę neutrofilii wynoszącą  $1,0-1,5 \times 10^9/l$  u 7,5% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 3% pacjentów otrzymujących placebo. Przypadki liczby neutrofilii wynoszącej  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  zaobserwowano u 0% pacjentów leczonych inebilizumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia była zwykle przejściowa i nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami.

### *Zmniejszenie liczby limfocytów*

W badaniu dotyczącym NMOSD podczas 6,5 miesięcy leczenia obserwowano przypadki zmniejszenia liczby limfocytów, częściej u pacjentów leczonych inebilizumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo: liczbę limfocytów wynoszącą  $500-<800/mm^3$  (2. stopień nasilenia) zaobserwowano u 21,4% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 12,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą  $200-<500/mm^3$  (3. stopień nasilenia) stwierdzono u 2,9% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu dotyczącym IgG4-RD, podczas 12 miesięcy leczenia w RCP, przypadki zmniejszenia liczby limfocytów obserwowano częściej u pacjentów leczonych inebilizumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo: liczbę limfocytów wynoszącą  $500-<800/mm^3$  (2. stopień nasilenia) zaobserwowano u 26,9% pacjentów leczonych zarówno inebilizumabem, jak i otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą  $200-<500/mm^3$  (3. stopień nasilenia) stwierdzono u 10,4% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 3,0% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu dotyczącym gMG pod koniec sześciomiesięcznego RCP zmniejszenie liczby limfocytów stwierdzono u 35% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 30,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą  $500-<800/mm^3$  (2. stopień nasilenia) stwierdzono u 21,4% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 12,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Liczbę limfocytów wynoszącą  $200-<500/mm^3$  (3. stopień nasilenia) stwierdzono u 10,3% pacjentów leczonych inebilizumabem wobec 7,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje te są zgodne z mechanizmem działania powodującym deplecję limfocytów B, ponieważ limfocyty B stanowią podzbiór populacji limfocytów.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Najwyższa dawka inebilizumabu, której stosowanie badano u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, wynosiła 1 200 mg, podawane w dwóch infuzjach dożylnych po 600 mg z dwutygodniowym odstępem. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych w głównym badaniu klinicznym inebilizumabu.

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania; infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjenta obserwować pod kątem reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4). Pacjenta należy dokładnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG10

#### Mechanizm działania

Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B, w tym plazmoblastach i niektórych plazmocytach. Po związaniu z limfocytami B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) oraz fagocytozę zależną od przeciwciał (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD, IgG4-RD i gMG. Dokładny mechanizm, za pomocą którego inebilizumab wywiera terapeutyczne działanie w przypadku tych chorób przypuszczalnie polega na deplecji limfocytów B i może również obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentację antygenów, interakcję między limfocytami B i T oraz hamowanie wytwarzania mediatorów zapalnych.

#### Działanie farmakodynamiczne

Oceny farmakodynamiki inebilizumabu dokonano za pomocą oznaczenia limfocytów B CD20+, ponieważ inebilizumab może zakłócać oznaczenie limfocytów B CD19+. Leczenie inebilizumabem powoduje zmniejszenie liczby limfocytów B CD20+ we krwi w ciągu 8 dni po infuzji. W badaniu klinicznym obejmującym 174 pacjentów z NMOSD liczba limfocytów B CD20+ uległa zmniejszeniu do poziomu poniżej dolnej granicy normy w ciągu 4 tygodni u 100% pacjentów leczonych inebilizumabem i utrzymała się poniżej dolnej granicy normy u 94% pacjentów przez 28 tygodni po rozpoczęciu leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem 68 pacjentów z IgG4-RD liczba limfocytów B CD20+ zmniejszyła się do poziomu poniżej dolnej granicy normy w ciągu 2 tygodni u 100% pacjentów leczonych inebilizumabem i pozostawała taka u 82% i 79% pacjentów odpowiednio przez 26 tygodni i 52 tygodnie, przy 6-miesięcznej przerwie w leczeniu. W badaniu dotyczącym gMG liczba limfocytów B CD20+ zmniejszyła się do poziomu poniżej dolnej granicy normy w ciągu 4 tygodni u  $\geq 99\%$  pacjentów leczonych inebilizumabem w całej populacji (z przeciwciałami przeciwko AChR i przeciwko MuSK). Liczba limfocytów B pozostawała na poziomie poniżej dolnej granicy normy u  $\geq 96\%$  pacjentów w całej populacji pod koniec trwającego 6 miesięcy okresu kontrolowanego badania z randomizacją (RCP). Po roku leczenia inebilizumabem chorych z gMG z obecnością przeciwciał przeciwko AChR, u 92% pacjentów liczba limfocytów B znajdowała się poniżej dolnej granicy normy. Czas do odtworzenia się (replecji) limfocytów B po podaniu inebilizumabu jest nieznan.

Obecność przeciwciał przeciwlękowych (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) nie miała klinicznie istotnego wpływu na parametry PK i PD (limfocyty B) ani na profil długoterminowego bezpieczeństwa. Status ADA nie miał wyraźnego wpływu na wynik w odniesieniu do skuteczności, jednak nie można tego w pełni ocenić ze względu na małą częstość występowania ADA w związku z leczeniem inebilizumabem.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

Skuteczność inebilizumabu w leczeniu NMOSD badano w randomizowanym (w stosunku 3:1) badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z NMOSD, seropozytywnych lub seronegatywnych wobec AQP4-IgG. Badanie obejmowało pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden ostry rzut NMOSD w poprzednim roku lub co najmniej dwa rzuty w ciągu poprzednich 2 lat, które wymagały zastosowania terapii ratunkowej (np. steroidy, wymiana osocza, dożylna immunoglobulina), i którzy uzyskali wynik w rozszerzonej skali oceny stanu niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Severity Scale*) wynoszący  $\leq 7,5$  (pacjenci z wynikiem 8,0 kwalifikowali się, jeśli byli w stanie uczestniczyć w badaniu). Pacjenci byli wyłączeni z udziału, jeśli wcześniej stosowali terapie immunosupresyjne w przedziale czasowym określonym dla każdej takiej terapii. Podstawowe terapie immunosupresyjne w celu zapobiegania wystąpieniu rzutu NMOSD były niedozwolone. Na początku leczenia inebilizumabem w ramach badania głównego zastosowano 2-tygodniowy cykl leczenia doustnymi kortykosteroidami (plus okres 1 tygodnia obejmujący zmniejszanie dawki).

Pacjenci byli leczeni inebilizumabem w dawce 300 mg podawanej w infuzjach dożylnych w dniu 1. i w dniu 15. lub otrzymywali odpowiadające mu placebo, po czym następowała obserwacja przez okres do 197 dni lub do momentu wystąpienia orzeczonego rzutu, co określano jako okres kontrolowanego badania z randomizacją (RCP). Wszystkie potencjalne rzuty oceniła zaślepiona, niezależna komisja orzekająca (AC, ang. *Adjudication Committee*), która decydowała, czy dany rzut spełniał kryteria określone w protokole. W kryteriach rzutów mieściły się rzuty we wszystkich domenach, których dotyczy NMOSD (zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego, mózg i pnia mózgu), i obejmowały kryteria oparte wyłącznie na znaczących objawach klinicznych, jak również kryteria wzmagające znaczenie mniej istotnych obserwacji klinicznych przy użyciu MRI (patrz tabela 3).

**Tabela 3. Przegląd określonych w protokole kryteriów dla rzutu NMOSD**

<b>Domena</b>	<b>Typowe objawy</b>	<b>Wyłącznie obserwacje kliniczne</b>	<b>Obserwacje kliniczne i wyniki badań radiologicznych</b>
Nerw wzrokowy	Niewyraźne widzenie Utrata wzroku Ból oka	8 kryteriów bazujących na zmianach ostrości widzenia lub względnym dośrodkowym defekcie źrenicznym (RAPD, ang. <i>relative afferent pupillary defect</i> )	3 kryteria bazujące na zmianach ostrości widzenia lub RAPD oraz odnośne wyniki badania MRI nerwu wzrokowego
Rdzeń kręgowy	Ból głęboki lub korzeniowy Parestezje kończyn Osłabienie Zaburzenia czynności zwieraczy Objaw Lhermitte'a (nie jeśli występuje w odosobnieniu)	2 kryteria w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej układu piramidowego, pęcherza/jelit lub integracji sensorycznej	2 kryteria w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej układu piramidowego, pęcherza/jelit lub integracji sensorycznej ORAZ odnośne wyniki badania MRI rdzenia kręgowego

Domena	Typowe objawy	Wyłącznie obserwacje kliniczne	Obserwacje kliniczne i wyniki badań radiologicznych
Pień mózgu	Nudności Uporczywe wymioty Uporczywa czkawka Inne przedmiotowe objawy neurologiczne (np. podwójne widzenie, dyzartria, dysfagia, zawroty głowy, porażenie nerwu okoruchowego, osłabienie, oczopląs, inne zaburzenia nerwów czaszkowych)	Brak	2 kryteria w oparciu o objawy lub zmiany w wynikach oceny czynnościowej pnia mózgu/mózdzku ORAZ odnośne wyniki badania MRI pnia mózgu
Mózg	Encefalopatia Zaburzenia czynności podwzgórza	Brak	1 kryterium w oparciu o zmiany w wynikach oceny czynnościowej mózgu/integracji sensorycznej/układu piramidowego ORAZ odnośne wyniki badania MRI mózgu

Pacjenci, u których na podstawie oceny AC w RCP wystąpił rzut lub u których nie wystąpił rzut przed odbyciem wizyty w dniu 197., zakończyli RCP i mieli możliwość wzięcia udziału w OLP oraz rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia inebilizumabem.

Łącznie włączono 230 pacjentów: 213 pacjentów było seropozytywnych, a 17 pacjentów było seronegatywnych wobec AQP4-IgG; 174 pacjentów leczono inebilizumabem, a 56 pacjentów otrzymywało placebo w okresie RCP badania. Spośród 213 pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG 161 pacjentów leczono inebilizumabem, a 52 pacjentów otrzymywało placebo w okresie RCP badania. Przedstawiono wyniki wyjściowe oraz dotyczące skuteczności dla pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna oraz charakterystyka choroby były zrównoważone w 2 grupach leczenia (patrz tabela 4).

**Tabela 4. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów z NMOSD, seropozytywnych wobec AQP4-IgG**

Charakterystyka	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Ogółem N = 213
Wiek (lata): średnia [odchylenie standardowe (SD)]	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Wiek $\geq 65$ lat, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Płeć: Mężczyźni, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Płeć: Kobiety, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Rozszerzona skala oceny stanu niepełnosprawności (EDSS): średnia (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Czas trwania choroby (lata): średnia (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)

Charakterystyka	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Ogółem N = 213
Liczba uprzednich nawrotów: $\geq 2$ , n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Odsetek nawrotów w ujęciu rocznym: średnia (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

W razie potrzeby rozpoczynano stosowanie terapii ratunkowej rzutu NMOSD. Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację przed podaniem badanego produktu, aby ograniczyć ryzyko reakcji związanych z infuzją.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas (dni) od dnia 1. do początku potwierdzonego przez AC rzutu NMOSD w dniu 197. lub wcześniej. Do dodatkowych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: pogorszenie wyniku w skali EDSS od punktu wyjściowego do ostatniej wizyty podczas RCP, zmiana w obocznym wyniku testu wrażliwości na kontrast na podstawie tablicy z optotypami C-Landolta (ang. *Landolt C Broken Rings Chart*) od punktu wyjściowego do ostatniej wizyty podczas RCP, skumulowana łączna liczba aktywnych zmian w badaniu MRI (nowe zmiany wykazujące wzmocnienie po podaniu gadolinowego środka kontrastowego lub nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2) podczas RCP oraz liczba pobytów w szpitalu związanych z NMOSD. Uznawano, że u pacjenta występuje pogorszenie wyniku EDSS, jeśli spełnione było jedno z następujących kryteriów: (1) pogorszenie wyniku EDSS o 2 lub więcej punktów w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 0; (2) pogorszenie wyniku EDSS o 1 lub więcej punktów w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym od 1 do 5; (3) pogorszenie wyniku EDSS o 0,5 punktu lub więcej w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym 5,5 lub powyżej. Mimo iż w OLP nie było komparatora, określono odsetek rzutów w ujęciu rocznym zarówno w odniesieniu do leczenia randomizowanego, jak i leczenia prowadzonego w warunkach otwartej próby.

Tabela 5 i rysunek 1 przedstawiają wyniki odnoszące się do pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG. W tym badaniu leczenie inebilizumabem spowodowało statystycznie istotne ograniczenie ryzyka rzutu NMOSD potwierdzonego przez AC w porównaniu z placebo (ryzyko względne: 0,227,  $p < 0,0001$ ; 77,3% zmniejszenie ryzyka rzutu NMOSD potwierdzonego przez AC) u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG. Nie zaobserwowano korzyści z leczenia u pacjentów seronegatywnych wobec AQP4-IgG.

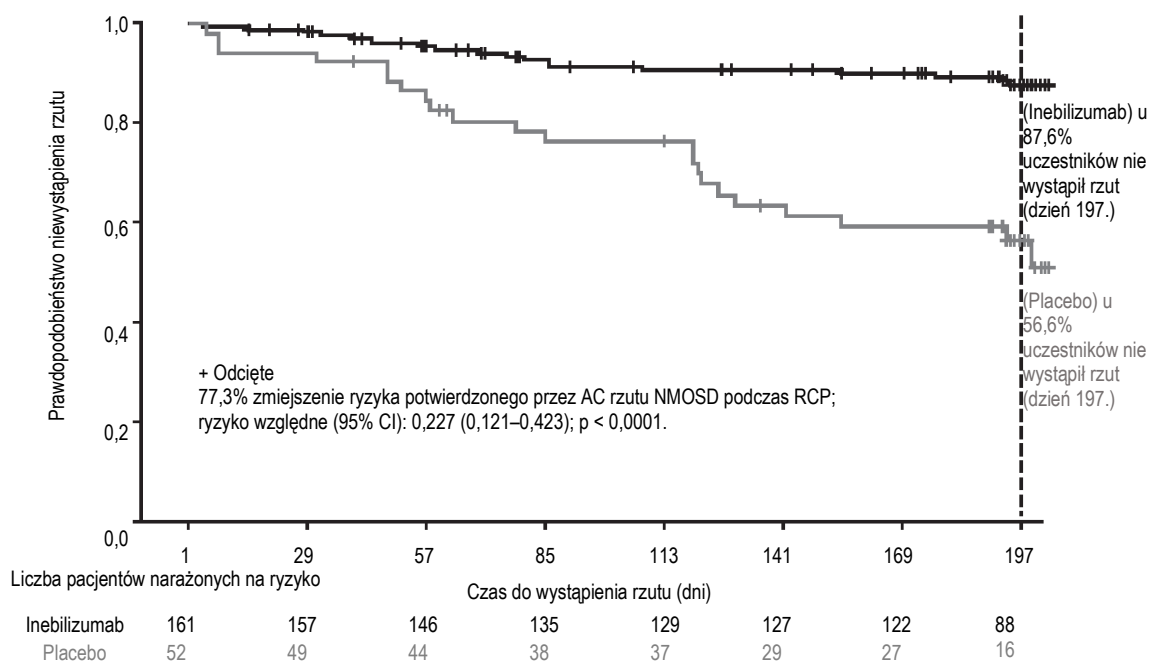
W grupie leczonej inebilizumabem odsetek pacjentów z pogorszeniem wyniku w skali EDSS był znacznie mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo (14,9% w porównaniu z 34,6% pacjentów). Grupy nie różniły się pod względem obocznego wyniku testu wrażliwości na kontrast. Średnia skumulowana łączna liczba aktywnych zmian w badaniu MRI (1,7 w porównaniu z 2,3) oraz średnia skumulowana liczba hospitalizacji związanych z NMOSD (1,0 w porównaniu z 1,4) były mniejsze w grupie leczonej inebilizumabem.

**Tabela 5. Wyniki skuteczności uzyskane w głównym badaniu pacjentów z NMOSD, seropozytywnych wobec AQP4-IgG**

	Grupa leczenia	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
<b>Czas do potwierdzonego przez komisję orzekającą rzutu (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności)</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpił rzut	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Ryzyko względne (95% CI) <sup>a</sup>	0,227 (0,1214; 0,4232)	
wartość p <sup>a</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Metoda regresji Coxa, z grupą otrzymującą placebo jako grupą odniesienia.

**Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do wystąpienia potwierdzonego przez AC rzutu NMOSD podczas RCP u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG**



AC = komisja orzekająca; AQP4-IgG = przeciwciała przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G; CI = przedział ufności; NMOSD = choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego; RCP = okres kontrolowanego badania z randomizacją

W ramach drugorzędowego punktu końcowego dokonano analizy w celu określenia odsetka potwierdzonych przez AC rzutów NMOSD w ujęciu rocznym, które wystąpiły podczas RCP i OLP u pacjentów seropozytywnych wobec AQP4-IgG, leczonych inebilizumabem. Odsetek ten wynosił 0,09.

#### Choroba związana z immunoglobuliną G4 (IgG4-RD)

Skuteczność inebilizumabu w leczeniu IgG4-RD badano w jednym randomizowanym (w stosunku 1:1), wielośrodkowym, 52-tygodniowym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 135 dorosłych pacjentów z czynną postacią IgG4-RD. U pacjentów występowała czynna postać choroby zdefiniowana na podstawie objawów klinicznych, wyników badań obrazowych, laboratoryjnych lub biopsji i w opinii lekarza wymagali leczenia. Kwalifikujący się pacjenci mieli nowo zdiagnozowaną lub nawracającą postać IgG4-RD, która wymagała leczenia glikokortykoidami podczas badań przesiewowych, mieli potwierdzoną historię zajęcia narządów w dowolnym momencie przebiegu choroby i spełniali kryteria klasyfikacji ACR/EULAR z 2019 r.

Wszystkie potencjalne zaostrzenia choroby w trakcie badania były oceniane przez badacza, a następnie weryfikowane przez zaślepioną, niezależną komisję orzekającą, która ustalała, czy zaostrzenie choroby spełniało co najmniej jedno z określonych w protokole kryteriów diagnostycznych zaostrzenia choroby dotyczących konkretnego narządu. Zaostrzenie choroby definiowano jako pojawienie się nowych/nasilających się objawów podmiotowych lub przedmiotowych, które zostały pozytywnie ocenione i uzasadniały leczenie przez badacza. Wymagany był brak alternatywnych rozpoznań.

Pacjenci otrzymali dożylnie 300 mg inebilizumabu lub placebo w dniach 1., 15. i 183. RCP. W momencie randomizacji pacjenci otrzymywali jednakową dawkę glikokortykoidów (odpowiadającą 20 mg prednizonu na dobę), a następnie rozpoczęli ustalone zmniejszanie dawki o 5 mg na dobę co 2 tygodnie, aż do całkowitego odstawienia po 8 tygodniach. Podczas badania dozwolono na stosowanie glikokortykoidów w leczeniu zaostrzeń IgG4-RD oraz w innych celach, w tym w premedykacji przed analizowanym leczeniem, doustnym leczeniu glikokortykoidami trwającym do

2 tygodni lub w dawce do 2,5 mg na dobę prednizonu lub odpowiednika w leczeniu niewydolności nadnerczy. W trakcie badania zabroniono jednoczesnego stosowania biologicznych i niebiologicznych leków immunosupresyjnych. Pacjenci, którzy ukończyli RCP, mieli możliwość włączenia do OLP i rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia inebilizumabem.

W badaniu przesiewowym kwalifikującym do badania klinicznego uczestniczyło 227 pacjentów. Spośród 135 pacjentów z IgG4-RD, którzy zostali włączeni do badania, 68 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej inebilizumab, a 67 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby u pacjentów z IgG4-RD podczas RCP były zrównoważone w grupach leczenia (patrz tabela 6). Chociaż w OLP nie było dostępnego porównania, określono zaostrzenia choroby i zaostrzenia choroby określone w badaniu AC w okresie badania otwartego.

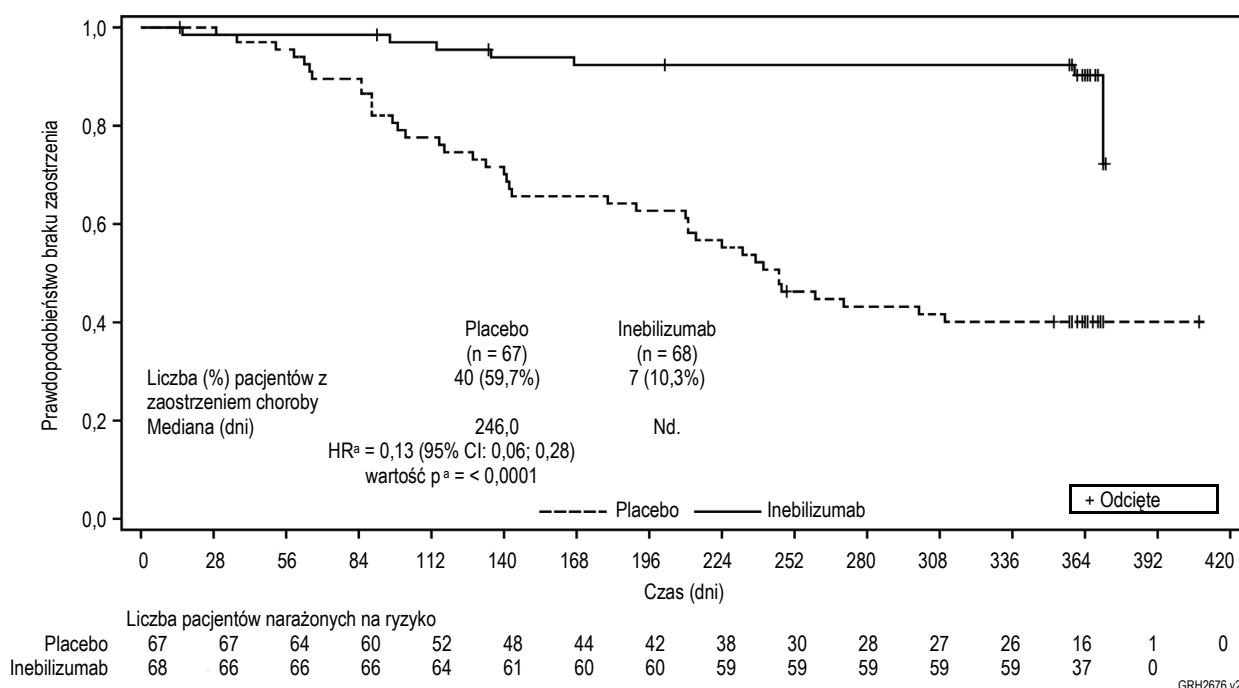
**Tabela 6. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowa charakterystyka pacjentów z IgG4-RD**

<b>Charakterystyka</b>	<b>Placebo N = 67</b>	<b>Inebilizumab N = 68</b>	<b>Ogółem N = 135</b>
Wiek (lata): średnia [odchylenie standardowe (SD)]	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Wiek ≥65 lat, n (%)	21 (31,3%)	21 (30,9%)	42 (31,1%)
Płeć: Mężczyźni, n (%)	49 (73,1%)	39 (57,4%)	88 (65,2%)
Czas trwania choroby (lata): średnia (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Występowanie Ig-G4 Nowo zdiagnozowane	31 (46,3%)	31 (45,6%)	62 (45,9%)
Wynik według kryteriów klasyfikacji ACR/EULAR Średnia (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Wcześniejsze leczenie IgG4-RD bez stosowania glikokortykoidów Tak	20 (29,9%)	17 (25,0%)	37 (27,4%)
Wyjściowy wynik wskaźnika odpowiedzi IgG4-RD Średnia (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Tabela 7 i wykres 2 przedstawiają wyniki odnoszące się do pacjentów z IgG4-RD.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, czyli czas do pierwszego leczonego i potwierdzonego przez AC zaostrzenia IgG4-RD, który był dłuższy w grupie otrzymującej inebilizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne: 0,13;  $p < 0,0001$ ; patrz wykres 2). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe również zostały osiągnięte z istotnością statystyczną (patrz tabela 7).

**Wykres 2. Pierwszorzędowy punkt końcowy – wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do wystąpienia pierwszego leczonego i potwierdzonego przez AC zaostrzenia IgG4-RD w okresie kontrolowanego badania z randomizacją**



<sup>a</sup> W oparciu o metodę regresji Coxa, z grupą otrzymującą placebo jako grupą odniesienia

Dane pacjentów, którzy nie ukończyli RCP i którzy nie mieli leczonego ani potwierdzonego przez AC zaostrzenia podczas RCP, zostały ocenzone w momencie przerwania badania.

**Tabela 7. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z IgG4-RD**

	Grupa leczenia	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
<b>Częstość występowania leczonych i potwierdzonych przez AC zaostrzeń IgG4-RD w ujęciu rocznym</b>	0,10	0,71
Iloraz częstości (95% CI) <sup>a</sup>	0,14 (0,06; 0,31)	
wartość p <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję bez leczenia i bez zaostrzeń w 52. tygodniu<sup>b</sup></b>	39 (57,4%)	15 (22,4%)
Iloraz szans (95% CI) <sup>c</sup>	4,68 (2,21; 9,91)	
wartość p <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję bez leczenia kortykosteroidami i bez zaostrzeń w 52. tygodniu<sup>d</sup></b>	40 (58,8%)	15 (22,4%)
Iloraz szans (95% CI) <sup>c</sup>	4,96 (2,34; 10,52)	
wartość p <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Oszacowano na podstawie regresji ujemnej dwumianowej, z grupą otrzymującą placebo jako grupą odniesienia.

<sup>b</sup> Zdefiniowane jako brak widocznej aktywności choroby (IgG4-RD RI = 0 lub decyzją badacza) w 52. tygodniu, brak zaostrzeń potwierdzonych przez AC podczas RCP oraz brak leczenia zaostrzeń lub kontroli choroby, z wyjątkiem wymaganego 8-tygodniowego okresu zmniejszania dawki glikokortykoidów.

<sup>c</sup> W oparciu o model regresji logistycznej, z grupą otrzymującą placebo jako grupą odniesienia.

<sup>d</sup> Zdefiniowane jako brak widocznej aktywności choroby (IgG4-RD RI = 0 lub decyzją badacza) w 52. tygodniu, brak zaostrzeń potwierdzonych przez AC podczas RCP oraz brak leczenia zaostrzeń kortykosteroidami lub kontroli choroby, z wyjątkiem wymaganego 8-tygodniowego okresu zmniejszania dawki glikokortykoidów.

Średnie (SD) całkowite zastosowanie glikokortykoidów do kontroli choroby IgG4-RD na pacjenta było niższe w grupie otrzymującej inebilizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, podczas RCP; odpowiednio ze średnią (SD) 118,25 (438,97) mg ekwiwalentu prednizonu w porównaniu z 1 384,53 (1 723,26) mg ekwiwalentu prednizonu. Średnie (SD) dobowe zużycie glikokortykoidów podczas RCP na pacjenta stosującego glikokortykoidy wynosiło 3,34 (2,09) mg w przeliczeniu na prednizon w grupie otrzymującej inebilizumab w porównaniu z 5,97 (4,20) mg w przeliczeniu na prednizon w grupie otrzymującej placebo. Średnie (SD) całkowite zastosowanie glikokortykoidów podczas RCP na pacjenta stosującego glikokortykoidy wynosiło 1 148,71 (877,92) mg w przeliczeniu na prednizon w grupie otrzymującej inebilizumab w porównaniu z 2 208,65 (1 707,56) mg w przeliczeniu na prednizon w grupie otrzymującej placebo.

Dane dostępne z okresu OLP, w którym pacjenci nadal otrzymywali inebilizumab, potwierdzają utrzymujące się działanie terapeutyczne inebilizumabu.

### *Uogólniona miastenia rzekomoporaźna (ang. generalized myasthenia gravis, gMG)*

Skuteczność inebilizumabu w leczeniu gMG badano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Okres RCP wynosił 52 tygodnie dla populacji pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR, którzy otrzymali 300 mg inebilizumabu lub placebo dożylnie w dniach 1., 15. i 183. Okres RCP wynosił 26 tygodni dla populacji pacjentów z przeciwciałami przeciwko MuSK, którzy otrzymali 300 mg inebilizumabu lub placebo dożylnie w dniach 1. i 15. Pierwotną analizę przeprowadzono po 26 tygodniach w obu populacjach.

Pacjenci spełniali następujące kryteria kwalifikacyjne:

- Obecność autoprzeciwciał przeciwko AChR lub MuSK
- Klasa II do IV według klasyfikacji klinicznej Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
- Wynik w skali oceny czynności dnia codziennego w miastении rzekomoporaźnej (MG-ADL) między 6 a 10, z czego >50% tego wyniku przypisuje się elementom niezwiązanym z oczami, lub wynik MG-ADL  $\geq 11$
- Wynik w ilościowej skali oceny nasilenia objawów miastении (QMG)  $\geq 11$
- Przed randomizacją pacjent otrzymywał stałą dawkę kortykosteroidu lub określoną niesteroidową terapię immunosupresyjną (NSIST), lub połączenie obu tych terapii.

Stać dawkę kortykosteroidów (>5 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) była stopniowo zmniejszana do 5 mg/dobę (prednizonu lub jego odpowiednika) od 4. do 24. tygodnia. Terapia ratunkowa obejmowała dożylnie podanie immunoglobulin i wymianę osocza.

Inebilizumab podawano zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1; spośród 238 włączonych do badania pacjentów z gMG 95 pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR i 24 pacjentów z przeciwciałami przeciwko MuSK losowo przydzielono do grupy otrzymującej inebilizumab, a 95 pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR i 24 pacjentów z przeciwciałami przeciwko MuSK losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo.

Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby u pacjentów z gMG podczas RCP były zrównoważone w grupach leczenia (patrz tabela 8).

**Tabela 8. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów z gMG dla całej populacji**

Charakterystyka	Placebo N = 117	Inebilizumab N = 119	Ogółem N = 236
Wiek (lata): średnia [odchylenie standardowe (SD)]	47,9 (15,0)	47,1 (15,7)	47,5 (15,3)
Wiek ≥65 lat, n (%)	16 (13,7)	22 (18,5)	38 (16,1)
Płeć: Mężczyźni, n (%)	52 (44,4)	40 (33,6)	92 (39,0)
Płeć: Kobiety, n (%)	65 (55,6)	79 (66,4)	144 (61,0)
Rasa, (%)			
Azjaci	46,2	38,7	42,4
Rasa czarna lub Afroamerykanie	2,6	1,7	2,1
Rasa biała	47,9	58	53
Czas trwania choroby (lata): średnia (SD)	6,73 (7,28)	5,94 (6,96)	6,34 (7,12)
Wyjściowy wynik w skali MG-ADL: średnia (CD)			
Cała populacja	9,1 (2,8)	9,0 (2,8)	9,1 (2,8)
Populacja AChR+	9,3 (2,8)	9,1 (2,7)	9,2 (2,7)
Populacja MuSK+	8,3 (2,5)	8,8 (3,1)	8,5 (2,8)
Wyjściowy wynik w skali QMG: średnia (CD)			
Cała populacja	17,3 (4,2)	16,7 (4,2)	17,0 (4,2)
Populacja AChR+	17,4 (4,3)	16,9 (4,1)	17,1 (4,2)
Populacja MuSK+	17,2 (3,9)	16,1 (4,8)	16,7 (4,3)
Liczba pacjentów otrzymujących stabilną terapię immunosupresyjną w momencie rozpoczęcia badania: n (%)			
Tylko kortykosteroidy	68 (58,1)	82 (68,9)	150 (63,6)
Tylko NSIST	9 (7,7)	8 (6,7)	17 (7,2)
Kortykosteroidy i 1 NSIST	39 (33,3)	29 (24,4)	68 (28,8)
Inhibitor acetylocholinoesterazy: n (%)	93 (79,5)	94 (79,0)	187 (79,2)

Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 9 oraz na rysunkach 3–5.

Skuteczność inebilizumabu mierzono za pomocą skali MG-ADL, która ocenia wpływ gMG na podstawie 8-punktowego kwestionariusza skupiającego się na istotnych objawach MG u pacjenta i sprawności w wykonywaniu codziennych czynności. Każdy element jest oceniany w 4-punktowej skali, gdzie wynik 0 oznacza normalne funkcjonowanie, a wynik 3 oznacza najcięższe skutki choroby. Całkowity wynik w skali MG-ADL mieści się w przedziale od 0 do 24, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku w skali MG-ADL w 26. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w całej populacji. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść inebilizumabu w średniej zmianie całkowitego wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej (-4,3 dla inebilizumabu w porównaniu z -3,0 dla placebo, różnica -1,3, 95% CI: -2,2; -0,4; wartość p: 0,0067). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową do 26. tygodnia, był niższy w grupie otrzymującej inebilizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (8,4% dla inebilizumabu w porównaniu z 23,9% dla placebo).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku w skali QMG w 26. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w całej populacji. Wynik w skali QMG to

13-punktowy system oceny katerycznej, który pozwala na ilościowe zmierzenie stopnia upośledzenia spowodowanego chorobą, głównie poprzez ocenę osłabienia mięśni. Każdy element jest oceniany w 4-punktowej skali, gdzie wynik 0 oznacza brak upośledzenia, a wynik 3 oznacza ciężkie upośledzenie. Całkowita możliwa liczba punktów wynosi od 0 do 39, gdzie wyższe wyniki wskazują na cięższe upośledzenie. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść inebilizumabu w średniej zmianie całkowitego wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej (-4,9 dla inebilizumabu wobec -2,9 dla placebo, różnica -2,0, 95% CI: -3,3; -0,7).

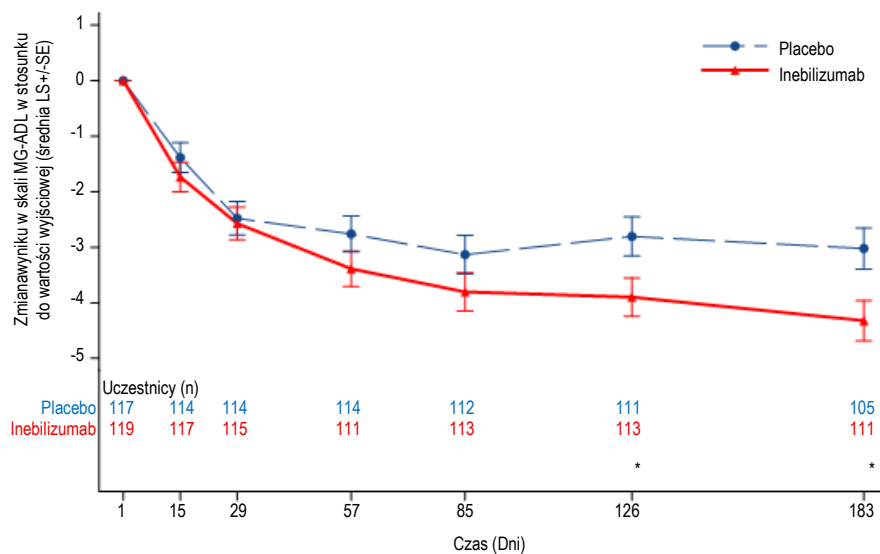
**Tabela 9. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyników w skali MG-ADL i QMG w 26. tygodniu u dorosłych pacjentów z gMG, z przeciwciałami przeciwko AChR lub przeciwko MuSK.**

	Cała populacja	
	Inebilizumab N = 119	Placebo N = 117
<b>Wynik w skali MG-ADL</b>		
Średnia LS	-4,3	-3,0
Różnica	-1,3	
95% CI	(-2,2; -0,4)	
Wartość p	0,0067	
<b>Wynik w skali QMG</b>		
Średnia LS	-4,9	-2,9
Różnica	-2,0	
95% CI	(-3,3; -0,7)	
Wartość p	0,0028	

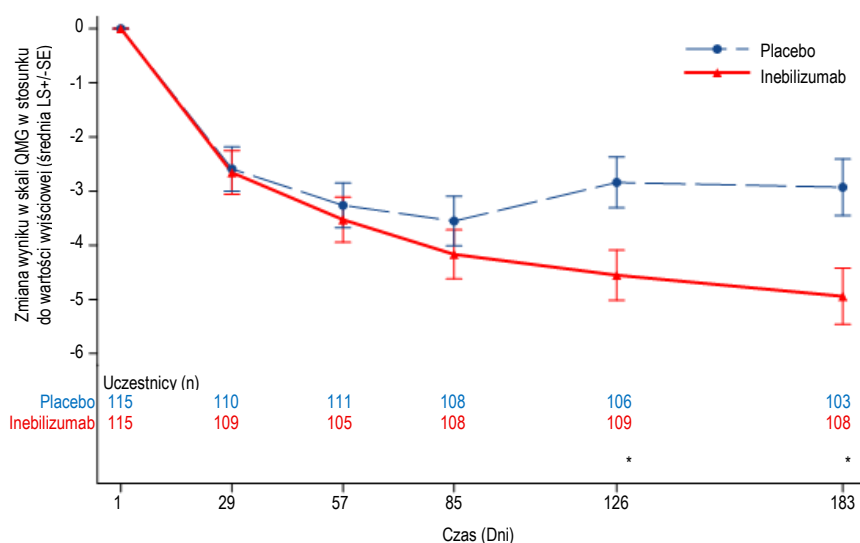
CI = przedział ufności; LS = metoda najmniejszych kwadratów

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wyniku w skali MG-ADL o  $\geq 3$  punkty w 26. tygodniu bez stosowania terapii ratunkowej między 28. dniem a 26. tygodniem, wynosił 68,7% w grupie otrzymującej inebilizumab i 48,2% w grupie otrzymującej placebo.

**Rysunek 3. Średnia zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu dla całej populacji**

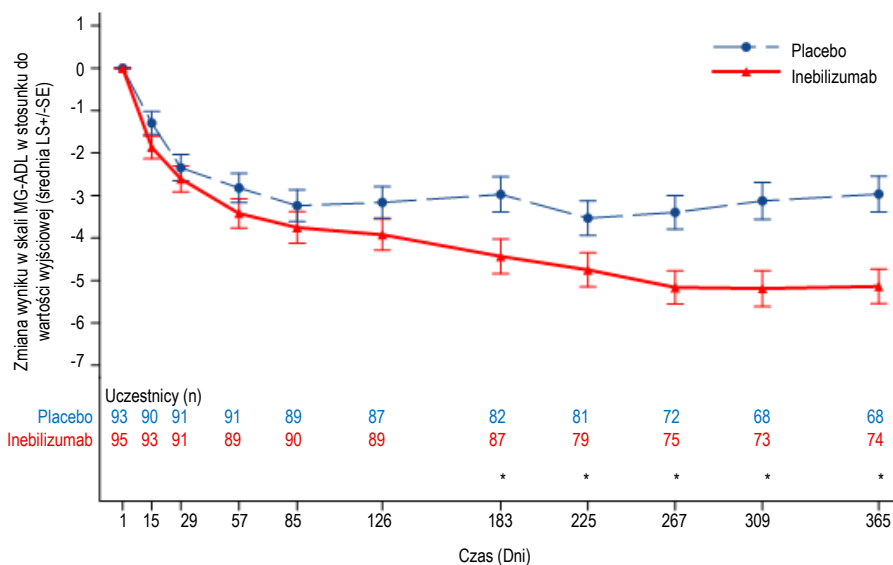


**Rysunek 4. Średnia zmiana wyniku w skali QMG w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu dla całej populacji**



Pacjenci, u których stwierdzono obecność przeciwciał gMG przeciwko AChR, kontynuowali udział w RCP do 52. tygodnia. Wyniki uzyskane u tych pacjentów wskazują, że różnica w skuteczności leczenia na korzyść inebilizumabu wzrastała z upływem czasu w porównaniu z placebo. W 52. tygodniu w populacji pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła, odpowiednio, -5,1 dla inebilizumabu i -3,0 dla placebo.

**Rysunek 5. Średnia zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu u pacjentów z przeciwciałami przeciwko AChR**



W momencie przeprowadzania analizy pierwotnej łącznie 94 pacjentów (79,0%) z grupy inebilizumabu i 84 pacjentów (70,6%) z grupy placebo otrzymało co najmniej jedną dawkę inebilizumabu podczas OLP. Wśród pacjentów, którzy początkowo otrzymywali inebilizumab podczas RCP, obserwowano ciągłą poprawę w zakresie wyniku w skali MG-ADL i QMG do 78. tygodnia OLP odpowiednio w subpopulacjach z przeciwciałami przeciwko AChR i z przeciwciałami przeciwko MuSK. Wśród pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo i

rozpoczęli leczenie inebilizumabem podczas OLP, poprawa w zakresie wyniku w skali MG-ADL i QMG utrzymywała się do 78. tygodnia OLP odpowiednio w subpopulacjach z przeciwciałami przeciwko AChR i z przeciwciałami przeciwko MuSK.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań inebilizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD, IgG4-RD i gMG (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Inebilizumab jest podawany w infuzji dożylniej. W badaniu dotyczącym NMOSD średnie maksymalne stężenie wynosiło 108 µg/ml (300 mg, druga dawka w dniu 15.), a skumulowana powierzchnia pod krzywą (AUC) w 26-tygodniowym okresie leczenia, w którym pacjenci z NMOSD otrzymali dwie dawki dożylne w odstępie 2 tygodni, wynosiła 2 980 µg×d/ml. W badaniu dotyczącym IgG4-RD średnie maksymalne stężenie wynosiło 127 µg/ml (300 mg, druga dawka w dniu 15.), a skumulowana AUC w 52-tygodniowym okresie leczenia, w którym pacjenci z IgG4-RD otrzymali dwie dawki dożylne w odstępie 2 tygodni, a następnie trzecią dawkę w 26. tygodniu, wynosiła 4 290 µg×d/ml.

W badaniu dotyczącym gMG średnie stężenie maksymalne (300 mg, druga dawka w dniu 15.) wynosiło 126 µg/ml dla subpopulacji z przeciwciałami przeciwko AChR (n = 90) i 159 µg/ml dla subpopulacji z przeciwciałami przeciwko MuSK (n = 20). Skumulowana wartość AUC dla 26-tygodniowego okresu leczenia, w którym pacjenci z przeciwciałami przeciwko AChR (n = 82) otrzymali dwa podania dożylne w odstępie 2 tygodni, wynosiła 3 120 µg×d/ml. Skumulowana wartość AUC dla 26-tygodniowego okresu leczenia, w którym pacjenci z przeciwciałami przeciwko MuSK (n = 17) otrzymali dwa podania dożylne w odstępie 2 tygodni, wynosiła 3 740 µg×d/ml. Ponadto skumulowana wartość AUC dla 52-tygodniowego okresu leczenia, w którym pacjenci z przeciwciałami przeciwko AChR (n = 84) otrzymali dwa podania dożylne w odstępie 2 tygodni, a następnie trzecią dawkę w 26. tygodniu, wynosiła 4 240 µg×d/ml.

### Dystrybucja

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej szacunkowa typowa centralna i obwodowa objętość dystrybucji inebilizumabu wynosiła, odpowiednio, 2,95 l i 2,57 l.

### Metabolizm

Inebilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które jest rozkładane przez enzymy proteolityczne rozpowszechnione w organizmie.

### Eliminacja

U dorosłych pacjentów z NMOSD, IgG4-RD i gMG okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 18 dni. Określony w populacyjnej analizie farmakologicznej szacowany ogólnoustrojowy klirens inebilizumabu drogą eliminacji pierwszego rzędu wynosił 0,19 l/dobę. Przy niskim poziomie narażenia farmakokinetycznego inebilizumab podlegał prawdopodobnie klirensowi zależnemu od receptora (CD19), który zmniejszał się z czasem, przyczyniając się do skutku deplecji limfocytów B spowodowanej leczeniem inebilizumabem.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Nie badano stosowania inebilizumabu u młodzieży ani dzieci.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakologicznej wiek nie miał wpływu na klirens inebilizumabu.

### *Płeć, rasa*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens inebilizumabu.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na działanie inebilizumabu. W związku z dużą masą cząsteczkową oraz wielkością hydrodynamiczną przeciwciała monoklonalnego IgG nie oczekuje się, aby inebilizumab podlegał filtracji przez kłębuszki nerkowe. Określony w populacyjnej analizie farmakokinetycznej klirens inebilizumabu u pacjentów z różnymi stopniami nasilenia zaburzeń czynności nerek był porównywalny do tego u pacjentów z prawidłowym szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na działanie inebilizumabu. W badaniach klinicznych inebilizumabu nie podawano pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wydalanie przez wątrobę nie stanowi głównej drogi wydalania przeciwciał monoklonalnych IgG; w związku z tym nie oczekuje się, aby zmiany w czynności wątroby miały wpływ na klirens inebilizumabu. Na podstawie populacyjnych badań farmakokinetycznych wyjściowe wartości biomarkerów czynności wątroby (AST, ALP i bilirubina) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens inebilizumabu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodkowego i płodowego u myszy transgenicznych huCD19 oceniano stosowanie inebilizumabu w dawkach dożylnych wynoszących 3 i 30 mg/kg mc. Nie wykazano wpływu na rozwój zarodkowy ani płodowy, jednakże stwierdzono związane z leczeniem zmniejszenie wartości wskaźnika płodności przy stosowaniu obu badanych dawek. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane. Ponadto stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B w miejscu wytwarzania limfocytów B u płodów myszy, których matki otrzymywały inebilizumab, w porównaniu z potomstwem zwierząt w grupie kontrolnej, co sugeruje, że inebilizumab przenika przez łożysko i powoduje deplecję limfocytów B.

W połączonym badaniu dotyczącym płodności oraz rozwoju zarodkowego i płodowego pobrano tylko pojedyncze próbki to badań toksykokinetycznych; na podstawie maksymalnego stężenia po podaniu pierwszej dawki ( $C_{max}$ ) narażenie stanowiące wielokrotność 3 i 30 mg/kg mc. u samic myszy transgenicznych huCD19 było odpowiednio 0,4-krotnie i 4-krotnie większe dla klinicznej dawki terapeutycznej wynoszącej 300 mg.

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego u transgenicznych myszy podawanie inebilizumabu matkom od 6. dnia ciąży do 20. dnia okresu laktacji powodowało zmniejszenie liczby limfocytów B u potomstwa w 50. dniu od urodzenia. Liczba limfocytów B u potomstwa powróciła do wartości prawidłowych do dnia 357. Odpowiedź immunologiczna na neoantygen u potomstwa zwierząt leczonych inebilizumabem była słabsza w porównaniu z odpowiedzią u zwierząt z grupy kontrolnej, co sugerowało upośledzenie funkcji limfocytów B.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Histydyna  
Histydyny chlorowodorek jednowodny  
Sodu chlorek  
Trehalozy dwuwodnian  
Polisorbat 80 [E433]  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

5 lata

#### Okres ważności po rozcieńczeniu

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie został podany natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej przed rozpoczęciem infuzji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z tworzywa elastomerycznego oraz aluminiowym kapslem typu flip-off w kolorze mglistoszarym.

Opakowanie zawiera 3 fiolki.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

Przed rozpoczęciem infuzji dożylniej przygotowany roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową od 20°C do 25°C.

Koncentrat należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera pojedyncze obce cząstki stałe.

- Fiolki nie należy wstrząsać.
- Fiolkę należy przechowywać w pozycji pionowej.

- Przygotować worek do infuzji dożylnych zawierający 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie należy używać innych rozcieńczalników do rozcieńczania inebilizumabu, ponieważ nie badano ich stosowania.
- Pobrać 10 ml produktu Uplizna z każdej z 3 fiolek znajdujących się w pudełku tekturowym i przenieść łącznie 30 ml produktu do worka do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek. Nie wstrząsać roztworu.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1602/001

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwiecień 2022 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Luty 2026

Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.