

## INEBILIZUMAB FOR TREATMENT OF IGG4-RELATED DISEASE

Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, Löhr JM, Schleinitz N, Dong L, Umehara H, Lanzillotta M, Wallace ZS, Ebbo M, Webster GJ, Martinez Valle F, Nayar MK, Perugino CA, Rebours V, Dong X, Wu Y, Li Q, Rampal N, Cimbora D, Culver EL; MITIGATE Trial Investigators. *Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 2025 Mar 27;392(12):1168-1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39541094.*

*Revisione a cura di Valentina Maggiolo, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica-Università degli Studi di Cagliari.*

La Malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è un raro disturbo cronico, recidivante e immunomediato, caratterizzato da fibroinfiammazione, in cui un ruolo cruciale è svolto da linfociti B. Queste cellule contribuiscono direttamente all'infiammazione e alla fibrosi, attraverso il rilascio di citochine, e indirettamente, attivando cellule T patogene. È tipico il coinvolgimento multisistemico, con possibili riacutizzazioni che possono causare disfunzioni e insufficienza d'organo.

Attualmente non esistono terapie specificamente approvate per questa patologia. I glucocorticoidi sono usati per indurre la remissione e prevenire le riacutizzazioni, ma spesso non garantiscono un controllo a lungo termine e causano effetti collaterali, in particolare nei pazienti anziani pluricomorbidi (es. iperglicemia, complicanze diabetiche).

La deplezione B-linfocitaria, con il Rituximab (anti-CD20), ha dato risultati promettenti, ma i dati disponibili non derivano da trial. Inoltre, Poiché il CD19 è espresso più precocemente e più a lungo rispetto al CD20 durante l'ontogenesi delle cellule B, i farmaci anti-CD19 potrebbero risultare più efficaci. Inebilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 kappa, afucosilato e diretto contro CD19 in grado di determinare una deplezione rapida, profonda e duratura delle cellule B.

Lo studio MITIGATE, pubblicato sul New England Journal of Medicine, ha valutato efficacia e sicurezza di Inebilizumab nel ridurre le riacutizzazioni della IgG4-RD attiva.

Lo studio ha incluso 260 soggetti, di cui 135 sono state randomizzate (88 uomini, 47 donne, età media 58,2 anni), con diagnosi confermata di IgG4-RD attiva, con coinvolgimento di almeno due organi e in terapia con glucocorticoidi. Dopo 3-8 settimane di trattamento con steroidi e riduzione graduale della dose, i partecipanti sono stati divisi in due gruppi: 67 partecipanti hanno ricevuto placebo, mentre gli altri 68 Inebilizumab 300 mg, entrambi somministrati per via endovenosa nel primo e quindicesimo giorno e alla ventiseiesima settimana delle 52 di trattamento. Prima di ogni infusione era prevista una premedicazione

per prevenire reazioni avverse, e non era consentito nel protocollo l'uso di altri immunosoppressori, salvo necessità. Il 94,1% dei partecipanti ha completato le 52 settimane.

Inebilizumab ha ridotto dell'87% il rischio di riacutizzazioni rispetto al placebo (hazard ratio: 0,13; IC 95%: 0,06–0,28;  $p < 0,001$ ). Solo il 10% dei pazienti trattati con Inebilizumab ha avuto riacutizzazioni, contro il 60% del gruppo placebo, con un tempo significativamente più lungo nella comparsa della prima riacutizzazione.

Il tasso annualizzato di riacutizzazioni è stato ridotto dell'86% nel gruppo con Inebilizumab (odds ratio 0,14; IC 95%: 0,06–0,31;  $p < 0,001$ ). Il 57% dei pazienti trattati con Inebilizumab ha ottenuto la remissione completa senza ulteriori trattamenti, contro il 22% del gruppo placebo (odds ratio 4,68; IC 95%: 2,21–9,91;  $p < 0,001$ ). Simili risultati sono stati osservati nella remissione senza glucocorticoidi. I pazienti trattati con Inebilizumab hanno ricevuto una dose cumulativa significativamente inferiore di glucocorticoidi (118 mg vs 138,4 mg nel gruppo placebo). Complessivamente, il 90% dei partecipanti nel gruppo trattato con Inebilizumab ha interrotto completamente il trattamento con glucocorticoidi durante il periodo di trattamento, rispetto al 37% del gruppo placebo.

Il trattamento con Inebilizumab ha determinato una deplezione rapida, profonda e sostenuta delle cellule B CD20 periferiche e una riduzione delle IgG4 sieriche durante il periodo di trattamento.

Gli eventi avversi gravi sono stati più frequenti nel gruppo trattato (18% vs 9%), in particolare linfopenia e infezioni, ma non si sono verificati decessi.

Tra i limiti dello studio: il numero relativamente ridotto di partecipanti, alcune differenze iniziali tra i gruppi, i criteri di inclusione (coinvolgimento multiorgano) e la durata dello studio (52 settimane), che non consente una valutazione completa dei rischi/benefici a lungo termine, per cui è in corso un follow-up di 3 anni per approfondire sicurezza e impatto su ripopolamento B-cellulare e livelli di immunoglobuline.

In conclusione, lo studio MITIGATE conferma l'efficacia di Inebilizumab nella remissione e nel controllo della IgG4-RD, senza l'uso prolungato di glucocorticoidi. Se questi risultati verranno confermati, Inebilizumab potrà rappresentare un'importante svolta terapeutica per questa malattia rara.