

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-460/V1/23072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de inebilizumab (Uplizna®) para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) activa

Fecha de publicación: 23 de julio de 2026

Índice

Introducción	1
Inebilizumab (Uplizna®) (18-20)	3
Farmacología (18)	4
Eficacia (1,18,21)	4
Seguridad (1,18,21)	8
Discusión (1,2,6,7,9,18, 22-29)	11
Conclusión	15
Grupo de expertos	17
Anexo	18
Referencias	21

Introducción

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es un trastorno sistémico, poco frecuente, crónico, mediado por el sistema inmunitario y de curso recurrente, que puede causar lesiones inflamatorias fibrosantes en prácticamente cualquier órgano (1).

La ER-IgG4 afecta principalmente a personas entre la quinta y la séptima década de la vida, aunque también se han descrito casos en población pediátrica y en personas de edad avanzada. Se observa un predominio en varones, aunque esta distribución varía según el órgano afectado: las formas pancreatobiliares y la enfermedad retroperitoneal son más frecuentes en varones mientras que la afectación limitada a cabeza y cuello se observa con mayor frecuencia en mujeres (1).

La ER-IgG4 es probablemente una entidad infradiagnosticada. Los últimos datos disponibles estiman una incidencia entre 0,78 y 1,39 casos por 100.000 personas-año y una prevalencia aproximada de 5,3 casos por 100.000 personas (2, 3).

La patogenia de la enfermedad relacionada con IgG4 es compleja e implica una amplia interacción entre mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos. Aunque múltiples tipos celulares participan en la enfermedad, se ha identificado que las células B (en particular los plasmablastos y las células plasmáticas) desempeñan un papel fundamental en la

patogénesis. Además de las células plasmáticas IgG4+ presentes en los tejidos afectados, otros subgrupos de células B circulantes (incluidos los plasmablastos IgG4+ y las células B de memoria) también contribuyen a la enfermedad y se han utilizado como indicadores de actividad y predictores de recaída (1). De esta forma, este trastorno fibroinflamatorio recibe su nombre por la acumulación de células plasmáticas productoras de IgG4 en los tejidos afectados y por el aumento de las concentraciones séricas de IgG4 presentes en la mayoría de los pacientes (2).

En cuanto a los factores de riesgo, no se han identificado elementos claramente asociados con el desarrollo de la ER-IgG4. Existen escasos casos descritos en familiares, lo que sugiere que no se trata de una enfermedad hereditaria. Por otro lado, entre los posibles factores ambientales, se ha observado una mayor frecuencia de tabaquismo y de exposición a metales, tóxicos o sustancias químicas en pacientes con ER-IgG4. Sin embargo, su contribución exacta sigue siendo incierta y actualmente se considera que la alteración en la inmunidad innata y adaptativa constituye la base de la patogenia de esta enfermedad (2,4).

La enfermedad relacionada con IgG4 presenta un espectro clínico amplio y puede afectar a uno o a múltiples órganos, con manifestaciones descritas prácticamente en cualquier sistema orgánico. Su curso suele ser crónico, con fases de remisión y recaída, y habitualmente de progresión lenta e indolente. La forma de presentación más frecuente consiste en la aparición subaguda de una masa o un aumento difuso del tamaño del órgano afectado, lo que puede simular un proceso maligno. Esta evolución insidiosa constituye uno de los principales riesgos de la enfermedad, ya que puede ocasionar daño parenquimatoso progresivo e irreversible con escasa sintomatología clínica; por este motivo, muchos pacientes refieren encontrarse clínicamente bien en el momento del diagnóstico (1, 3).

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado e incluyen: afectación de cabeza y cuello (miositis orbitaria, uveítis, escleritis, sialadenitis, rinosinusitis crónica, tiroiditis de Riedel, estenosis supraglótica); afectación torácica (enfermedad pulmonar parenquimatosa, afectación pleural, pericarditis, arteritis coronaria, mediastinitis fibrosante, aortitis); afectación abdominal y pélvica (pancreatitis autoinmune tipo 1, colangitis esclerosante, mesenteritis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y aortitis, nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis membranosa, prostatitis); y afectación del sistema nervioso central/hipófisis (hipofisitis, paquimeningitis hipertrófica) (1). Además, la ER-IgG4 puede comprometer la calidad de vida de los pacientes. El cansancio, los dolores musculares y articulares y las limitaciones en la actividad diaria son frecuentes, así como problemas emocionales, incluyendo ansiedad y otros trastornos de salud mental (4,5).

La ER-IgG4 se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Asimismo, aproximadamente el 60% de los pacientes presentan daño orgánico irreversible en el momento del diagnóstico. El diagnóstico requiere una adecuada correlación clínico-patológica, ya que la ausencia de pruebas con alta sensibilidad o especificidad, contribuye a retrasos diagnósticos y a un mayor riesgo de progresión y deterioro funcional (2,4).

El objetivo del tratamiento en la ER-IgG4 es reducir la actividad de la enfermedad y evitar el daño irreversible, como la fibrosis. A nivel mundial, los glucocorticoides (GC) constituyen la terapia de primera línea para la ER-IgG4. Aunque prácticamente todos los pacientes responden a los GC, aproximadamente el 40% no logra una remisión completa o presenta recaídas en el plazo de un año a pesar del uso de prednisona de mantenimiento. Además, el riesgo de toxicidad por GC es mayor en la ER-IgG4 porque estos pacientes son, por lo general, de mediana edad o mayores y con frecuencia presentan comorbilidades como hipertensión, intolerancia a la glucosa y obesidad. Esta toxicidad se ve incrementada por la tendencia de la ER-IgG4 a causar daño tanto en el páncreas endocrino como en el exocrino (1).

Algunos agentes inmunosupresores se han utilizado como tratamiento de mantenimiento ahorrador de GC en la ER-IgG4. Estos incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, tacrolimus y ciclofosfamida. En la práctica clínica real y en ausencia de terapias aprobadas también se utiliza ampliamente rituximab como terapia dirigida a células B, especialmente en pacientes con afectación multiorgánica, recaídas frecuentes o dependencia de glucocorticoides. Rituximab ha mostrado tasas de respuesta elevadas y un papel relevante como terapia ahorradora de GC, si bien carece de evidencia procedente de un ensayo de fase III en ER-IgG4 y su uso es fuera de indicación (off-label)"

(1,6,7,8,9). Sin embargo, a pesar de todo este arsenal terapéutico, la eficacia de estos fármacos no ha sido evaluada mediante ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados y, además, la mayor parte de la evidencia disponible procede de su uso en combinación con glucocorticoides más que en monoterapia (1).

La cirugía también se utiliza, especialmente en órganos susceptibles de resección, como el páncreas, la aorta, las vías biliares y la glándula tiroides. Además, algunos pacientes, en particular aquellos con enfermedad pancreatobiliar o renal, pueden necesitar la colocación de stents para resolver obstrucciones mecánicas (1).

En conclusión, existe una alta necesidad médica no cubierta en la ER-IgG4 de disponer de tratamientos que permitan reducir el uso de glucocorticoides y cuyo beneficio clínico y perfil de seguridad hayan sido demostrados en estudios doble ciego, aleatorizados y controlados (1,6-8).

En la tabla 1 del anexo se muestra las características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (1,6-18).

Inebilizumab (Uplizna®) (18-20)

Inebilizumab es la primera terapia aprobada en Europa específicamente para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 activa. Esta es la indicación que se evalúa en el presente IPT.

Inebilizumab también está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) que son seropositivos para los anticuerpos antiacuporina-4 de inmunoglobulina G (AQP4-IgG) y como tratamiento complementario a la terapia estándar en adultos con miastenia gravis generalizada (MGg) que son positivos para anticuerpos frente al receptor de acetilcolina (AChR) o frente a la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK).

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se ha modificado mediante glicoingeniería (afucosilado) para aumentar su afinidad por los receptores FCGR de las células efectoras. Inebilizumab se presenta como concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 100 mg de inebilizumab en 10 ml (concentración de 10 mg/ml), y tras la dilución para su administración la concentración final es de 1,0 mg/ml.

La pauta posológica recomendada de inebilizumab consta de 2 partes:

- Dosis de inducción: la dosis de carga recomendada es de 300 mg (3 viales de 100 mg) mediante perfusión intravenosa seguida a las 2 semanas de una segunda perfusión intravenosa de 300 mg.
- Dosis de mantenimiento: la dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg mediante perfusión intravenosa cada 6 meses.

En pacientes con ER-IgG4, debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, el tratamiento pasadas las 52 semanas debe guiarse por la actividad de la enfermedad, el criterio médico y la elección del paciente

La solución preparada se debe administrar por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión a una velocidad creciente hasta su finalización (aproximadamente 90 minutos). Antes de la perfusión se debe administrar premedicación con un corticoesteroide, un antihistamínico y un antipirético.

La dosis de inebilizumab no necesita ser ajustada en pacientes de edad ≥ 65 años y este fármaco no se ha estudiado en niños y adolescentes de 0 a 18 años o en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, no se espera necesidad de ajuste de dosis basado en la función renal o hepática porque los anticuerpos monoclonales no se eliminan por estas vías.

Farmacología (18)

Inebilizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a CD19, un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos B precursores y maduros, incluidos los plasmablastos y algunas células plasmáticas. Después de la unión de la superficie celular a los linfocitos B, inebilizumab es compatible con la citólisis celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA). Se cree que los linfocitos B juegan un papel esencial en la patogénesis del TENMO, de la ER-IgG4 y de la MGg.

Se presupone que el mecanismo preciso por el cual inebilizumab ejerce sus efectos terapéuticos en estas enfermedades, implica la disminución de los recuentos de linfocitos B y puede incluir la supresión de la secreción de anticuerpos, presentación de antígenos, interacción linfocito B-linfocito T y producción de mediadores inflamatorios.

Eficacia (1,18,21)

Inebilizumab se evaluó en un único estudio pivotal, MITIGATE, un ensayo aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e internacional en pacientes con ER-IgG4. El estudio incluyó un período controlado aleatorizado (PCA) de 52 semanas, seguido de un período abierto (PA) opcional de 3 años. El análisis pivotal se basó en los resultados del PCA.

Diseño del estudio MITIGATE

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir inebilizumab 300 mg IV o placebo en el día 1, día 15 y semana 26 del PCA. La asignación se estratificó según si se trataba de un primer episodio de ER-IgG4 o de una recaída.

Los pacientes debían presentar enfermedad activa, definida por hallazgos clínicos, analíticos, de imagen o histológicos, y requerir tratamiento a juicio del investigador. Asimismo, debían cumplir los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019, y haber tenido afectación de al menos dos órganos a lo largo del curso de la enfermedad.

Además, debían presentar una exacerbación reciente que hubiese requerido tratamiento con glucocorticoides, y ser capaces de reducir la dosis de prednisona hasta 20 mg/día antes de la aleatorización, con una duración total de tratamiento con glucocorticoides entre 3 y 8 semanas previas a la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con comorbilidades graves, incluidos aquellos con antecedentes de trasplante de órgano sólido o de células, trastornos de inmunodeficiencia conocidos, malignidad activa o antecedentes de neoplasia en los últimos 10 años (con excepción de determinados tumores como cáncer de piel no melanoma, cuello uterino o próstata en situaciones específicas), o infecciones activas, incluidas hepatitis B, hepatitis C no tratada, tuberculosis o VIH.. Asimismo, se excluyeron aquellos tratados recientemente con terapias biológicas dirigidas a células B, inmunosupresores sistémicos u otros fármacos no permitidos, así como los que presentaban alteraciones analíticas relevantes (citopenias, disfunción hepática significativa o filtrado glomerular <30 mL/min/1,73 m²). También fueron excluidas las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, y los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a inmunoglobulinas u otros componentes del tratamiento.

Las variables principales y secundarias clave se describen a continuación:

Variable principal:

- Tiempo hasta la exacerbación:

Definido como el tiempo en días desde el día 1 (administración de la dosis) hasta la fecha de la primera exacerbación determinada por el Comité de Validación (CV) dentro de las 52 semanas del PCA.

La fecha de la exacerbación se define como la fecha de inicio de cualquier tratamiento de la exacerbación (glucocorticoides nuevos o aumentados, otra inmunoterapia o un procedimiento intervencionista) considerado necesario por el investigador.

Variables secundarias clave:

○ Tasa anualizada de exacerbaciones tratadas

Tasa anualizada de exacerbaciones determinadas por el Comité de Validación (CV) y tratadas durante el PCA.

○ Proporción de sujetos que alcanzan remisión completa sin exacerbaciones y sin tratamiento en la semana 52

Definida como:

- Falta de actividad evidente de la enfermedad en la semana 52.
- Ausencia de exacerbaciones determinadas por el CV durante el PCA.
- Ausencia de tratamiento para exacerbación o control de la enfermedad por ER-IgG4, excepto la reducción gradual de glucocorticoides durante 8 semanas.

La falta de actividad evidente se define como:

- Índice de respuesta de ER-IgG4 = 0, o
- Determinación del investigador de ausencia de actividad basándose en hallazgos físicos, analíticos, patológicos u otra evidencia objetiva.

○ Proporción de sujetos que alcanzan remisión completa sin exacerbaciones y sin corticoesteroides en la semana 52

Definida como:

- Falta de actividad evidente en la semana 52 (definida igual que en el punto anterior).
- Ausencia de exacerbaciones determinadas por el CV durante el PCA.
- Ausencia de tratamiento con corticoesteroides para exacerbación o control de la enfermedad, excepto la reducción gradual de glucocorticoides durante 8 semanas.

Los pacientes que completaron el PCA pudieron incorporarse al PA. Los sujetos previamente tratados con placebo pasaron a recibir inebilizumab los días 1 y 15 y los que habían recibido inebilizumab en el PCA recibieron inebilizumab el día 1 y placebo el día 15 para mantener el enmascaramiento. Posteriormente, todos los pacientes recibieron inebilizumab cada 6 meses durante el PA.

Antes de la aleatorización, todos los participantes fueron estandarizados a 20 mg/día de prednisona, iniciando posteriormente una retirada obligatoria con el objetivo de suspender los glucocorticoides en 8 semanas. Se permitió el uso de glucocorticoides para el manejo de brotes y como premedicación de las infusiones. No se permitió el uso de otros inmunosupresores durante el PCA.

Todas las posibles exacerbaciones detectadas durante el estudio fueron evaluadas inicialmente por el investigador y posteriormente remitidas a un CV independiente y enmascarado al tratamiento. Este comité determinó si el episodio cumplía uno o más de los criterios específicos por órgano definidos en el protocolo para clasificarlo como exacerbación. La exacerbación se definió como la aparición de nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento de los ya existentes, que fueran validados por el comité y justificaran la instauración de tratamiento por parte del investigador, siempre en ausencia de diagnósticos alternativos que explicaran el cuadro.

Resultados

En total se incluyeron 135 pacientes con ER-IgG4 activa (inebilizumab, n=68; placebo, n=67). De estos, 127 sujetos (94,1%) completaron el PCA: 64 (94,1%) en el grupo tratado con inebilizumab y 63 (94,0%) en el grupo placebo. Entre los 135 sujetos aleatorizados y tratados en el PCA, 102 (75,6%) pasaron alPA, incluyendo 53 sujetos (77,9%) del grupo inebilizumab y 49 sujetos (73,1%) del grupo placebo.

Las características demográficas basales y de la enfermedad de los pacientes con ER-IgG4 durante el PCA estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento (ver tabla 1). En la población incluida en el estudio MITIGATE (n=135), un 65,2% eran hombres y 34,8% mujeres, con una edad media (DE) de 58,2 (11,8) años. En cuanto a la raza, la mayor parte de los sujetos eran de raza asiática (46,7%) o blanca (39,3%), con menor representación de nativos americanos o de Alaska (1,5%), personas de raza negra (0,7%), nativos de Hawái u otras islas del Pacífico (0,7%), así como participantes clasificados como no reportado (7,4%), otros (3,0%) o desconocido (0,7%). Respecto a la etnicidad, un 11,9% de los participantes se identificó como hispano/latino.

Aunque no se contó con un comparador durante el PA, se registraron las exacerbaciones determinadas por el CV y tratadas durante el período de tratamiento abierto.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes con ER-IgG4

Característica	Placebo (N = 67)	Inebilizumab (N = 68)	General (N = 135)
Edad (años): media [desviación estándar (DE)]	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Edad ≥ 65 años, n (%)	21 (31,3%)	21 (30,9%)	42 (31,1%)
Sexo: Hombre, n (%)	49 (73,1%)	39 (57,4%)	88 (65,2%)
Duración de la enfermedad (años): media (DE)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Manifestación de IgG4 Recién diagnosticada	31 (46,3%)	31 (45,6%)	62 (45,9%)
Puntuación de los criterios ACR/EULAR Media (DE)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Tratamiento previo sin glucocorticoides para la ER-IgG4 Sí, n (%)	20 (29,9%)	17 (25,0%)	37 (27,4%)
Puntuación inicial del índice de respuesta de la ER-IgG4 Media (DE)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

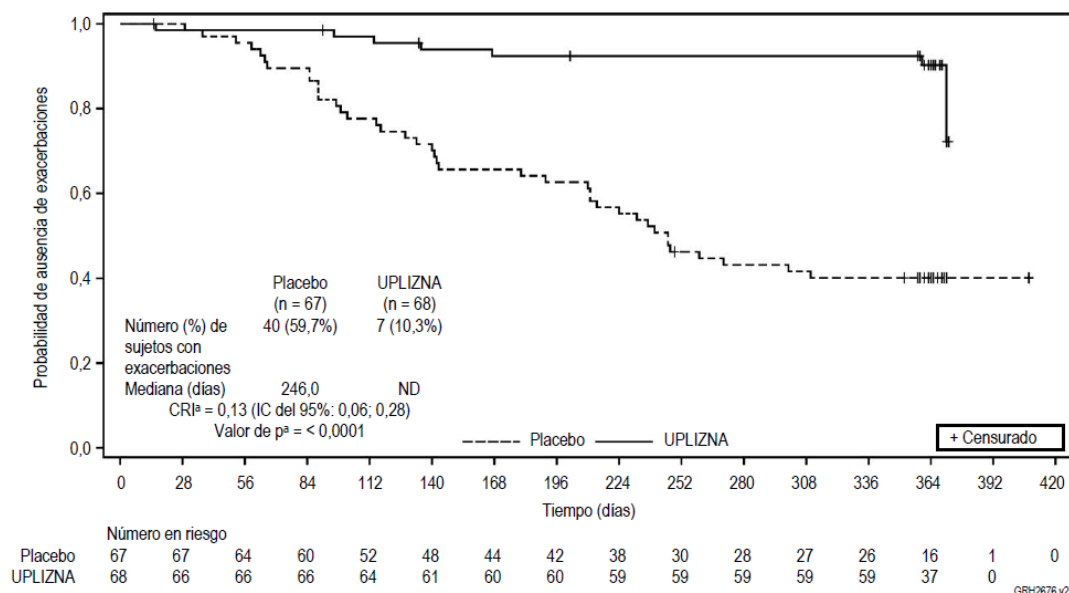
○ Variable principal

El estudio alcanzó la variable principal de eficacia. Inebilizumab redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de exacerbación de ER-IgG4 validada por CV y tratada durante el PCA, en comparación con placebo (Hazard Ratio [HR] 0,13 [IC 95%: 0,06–0,28; p<0,0001]), y demostró un tiempo hasta la primera exacerbación significativamente más prolongado.

La mediana de tiempo hasta la exacerbación fue de 246 días en el grupo placebo, mientras que no pudo estimarse en el grupo tratado con inebilizumab debido a la muy baja tasa de exacerbaciones en dicho grupo (ver figura 1).

En total, 7 sujetos (10,3%) del grupo tratado con inebilizumab y 40 sujetos (59,7%) del grupo placebo presentaron al menos una exacerbación validada por el CV y tratada durante el PCA.

Figura 1. Variable principal: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera exacerbación de la ER-IgG4 determinada por el CV y tratada durante el período controlado aleatorizado



^a Basado en el método de regresión de Cox, con placebo como grupo de referencia.

Variables secundarias clave

Tras el ajuste por multiplicidad, los tres criterios de valoración secundarios clave alcanzaron significación estadística (ver tabla 2).

La tasa anualizada de exacerbaciones validadas por el CV y tratadas durante el PCA fue de 0,71 en el grupo placebo y de 0,10 en el grupo tratado con inebilizumab (razón de tasas 0,14 [IC 95%: 0,06–0,31; p<0,0001]).

Una mayor proporción de sujetos en el grupo de inebilizumab alcanzó remisión completa sin exacerbaciones y sin tratamiento (57,4% vs. 22,4%; odds ratio 4,68 [IC 95%: 2,21–9,91; p<0,0001]) y remisión completa sin exacerbaciones y sin corticosteroides (58,8% vs. 22,4%; odds ratio 4,96 [IC 95%: 2,34–10,52; p<0,0001]) en la semana 52, en comparación con placebo.

Todos los pacientes presentaban una exacerbación reciente o activa que requería glucocorticoides en el momento de la aleatorización. El uso medio total de glucocorticoides por sujeto durante el PCA (excluyendo la reducción de 8 semanas al inicio del estudio) fue menor en el grupo tratado con inebilizumab (118,3 mg) en comparación con el grupo placebo (1384,5 mg).

Tabla 2. Resultados de eficacia secundarios clave en los pacientes con ER-IgG4.

Variable	Uplizna (N = 68)	Placebo (N = 67)
Tasa de exacerbaciones anualizada para exacerbaciones de la ER-IgG4 determinadas por el CV y tratadas	0,10	0,71
Cociente de tasas (IC del 95%) ^a	0,14 (0,06; 0,31)	
Valor de p ^a	< 0,0001	
Proporción de sujetos que consiguen la remisión completa sin tratamiento y sin exacerbaciones en la semana 52^b	39 (57,4%)	15 (22,4%)
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^c	4,68 (2,21; 9,91)	
Valor de p ^c	< 0,0001	
Proporción de sujetos que consiguen la remisión completa sin corticoesteroides y sin exacerbaciones en la semana 52^d	40 (58,8%)	15 (22,4%)
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^c	4,96 (2,34; 10,52)	
Valor de p ^c	< 0,0001	

a Estimada a partir de la regresión binomial negativa, con placebo como grupo de referencia.

b Definida como la falta de actividad evidente de enfermedad (índice de respuesta de ER-IgG4 = 0 o decisión del investigador) en la semana 52, sin exacerbación determinada por el CV durante el PCA y sin tratamiento para la exacerbación o control de la enfermedad, excepto la reducción gradual de GC en 8 semanas necesaria.

c Basado en el modelo de regresión logística, con placebo como grupo de referencia.

d Definida como la falta de actividad evidente de enfermedad (índice de respuesta de ER-IgG4 = 0 o decisión del investigador) en la semana 52, sin exacerbación determinada por el CV durante el PCA y sin tratamiento con corticoesteroides para la exacerbación o control de la enfermedad, excepto la reducción gradual de GC en 8 semanas necesaria.

Respecto a los análisis de subgrupos predefinidos y ad hoc, estos mostraron consistencia del efecto de inebilizumab en la variable principal y en las variables secundarias clave en todos los subgrupos evaluados (edad, sexo, región, niveles basales de IgG4, puntuación Enhanced Liver Fibrosis, tipo de manifestación e incidencia de anticuerpos anti-fármaco).

Seguridad (1,18,21)

La evaluación de la seguridad de inebilizumab en la indicación de ER-IgG4 se basa fundamentalmente en los datos del estudio pivotal MITIGATE, que incluye un período controlado aleatorizado (PCA) de 52 semanas y un período abierto (PA) posterior. Aunque inebilizumab cuenta con un perfil de seguridad previamente caracterizado en la indicación de TENMO, estos datos no se consideraron directamente aplicables debido a las diferencias entre ambas poblaciones.

Durante el período controlado aleatorizado, la gran mayoría de los pacientes presentó al menos un evento adverso (EA), con porcentajes muy similares entre los grupos: 66 de 67 pacientes (98,5%) en el grupo placebo y 66 de 68 pacientes (97,1%) en el grupo inebilizumab. Los EA relacionados con el medicamento fueron más frecuentes con inebilizumab (28 pacientes; 41,2%) que con placebo (16 pacientes; 23,9%).

Doce pacientes (17,6%) tratados con inebilizumab presentaron EA de grado ≥ 3 , frente a 8 pacientes (11,9%) en el grupo placebo. Los EA graves (SAE) fueron más frecuentes en el grupo inebilizumab (12 pacientes; 17,6%) que en el grupo placebo (6 pacientes; 9,0%). Ningún SAE se produjo en más de un sujeto. Se notificaron infecciones graves en 4 pacientes

(5,9%) del grupo inebilizumab y en ninguno del grupo placebo. Dentro de los SAE relacionados con el medicamento, se notificaron 2 casos (2,9%) en el grupo inebilizumab y ninguno en el grupo placebo.

Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron también más frecuentes con inebilizumab (6 pacientes; 8,8%) que con placebo (3 pacientes; 4,5%). Asimismo, los eventos que requirieron interrupción temporal de dosis fueron algo más comunes en el grupo inebilizumab (4 pacientes; 5,9%) frente al placebo (1 paciente; 1,5%) y los eventos adversos de especial interés (AESI) se notificaron en 23 pacientes (33,8%) tratados con inebilizumab y en 15 pacientes (22,4%) del grupo placebo.

Para caracterizar el patrón de seguridad con mayor detalle, se analizaron los EA emergentes más frecuentes ($\geq 5\%$ en el grupo inebilizumab). Estos reflejan principalmente infecciones, alteraciones hematológicas y síntomas sistémicos leves o moderados.

El EA más habitual en ambos grupos fue COVID-19, comunicado en 16 pacientes (23,5%) del grupo inebilizumab y 13 pacientes (19,4%) del grupo placebo. La linfopenia se presentó en 11 pacientes (16,2%) con inebilizumab frente a 6 pacientes (9,0%) con placebo, coherente con el mecanismo de depleción de células B. Entre las infecciones, la infección urinaria se notificó en 8 pacientes (11,8%) tratados con inebilizumab y en 4 pacientes (6,0%) del grupo placebo. Otros EA frecuentes aparecieron con proporciones similares entre ambos grupos, como dolor lumbar (8,8% vs 7,5%), cefalea (8,8% vs. 10,4%), nasofaringitis (8,8% vs 6,0%), pirexia (8,8% vs 4,5%) y fatiga (7,4% vs 7,5%).

Otros EA de frecuencia $\geq 5\%$ en el grupo tratado incluyeron dolor abdominal, artralgia, aumento de gamma-glutamyl transferasa, mialgia, neutropenia y palpitaciones, cada uno comunicado en 4 pacientes (5,9%). En el grupo placebo, estos eventos fueron menos frecuentes, salvo dolor abdominal, artralgia (ambos 10,4%) e infecciones del tracto respiratorio superior (11,9%).

En el período abierto, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en el PCA. Los EA más frecuentes en los pacientes que recibieron inebilizumab de forma continuada fueron COVID-19 (9 pacientes; 19,6%, frente a 10 pacientes; 22,7% en el grupo placebo/inebilizumab), la infección del tracto respiratorio superior (5 pacientes; 10,9%, frente a 5 pacientes; 11,4%) y la nasofaringitis (4 pacientes; 8,7%, frente a 1 paciente; 2,3%).

Durante el PCA, los porcentajes de EA leves, moderados e intensos fueron similares entre grupos. Dos pacientes del grupo inebilizumab presentaron EA con riesgo vital (cáncer anal y embolia pulmonar con trombosis venosa profunda); ambos fueron considerados no relacionados con el tratamiento, y así lo confirmó el CHMP. No se notificaron muertes durante el estudio.

Eventos adversos de especial interés

Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves

Se notificó una reacción anafiláctica grave durante el ensayo en el grupo tratado con inebilizumab. Dado que el participante no recibió la dosis completa de la premedicación con corticoesteroides, no fue necesaria una actualización de la información del producto en relación con las reacciones anafilácticas.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Durante el PCA, las reacciones relacionadas con la perfusión se notificaron en 5 participantes (7,4%) del grupo inebilizumab y en 10 participantes (14,9%) del grupo placebo. Dos participantes (2,9%) del grupo tratado con inebilizumab notificaron palpitaciones.

Durante el PA se notificó una reacción relacionada con la perfusión de grado 4 (riesgo vital). Los síntomas de esta RRP grave aparecieron al final de la primera perfusión de inebilizumab durante el PA e incluyeron broncoespasmo, bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno. El paciente requirió hospitalización y recibió tratamiento con

hidrocortisona, clorfenamina y metilprednisolona. La RRP se resolvió e inebilizumab se interrumpió de manera permanente. El acontecimiento fue evaluado por el investigador como relacionado con el tratamiento.

Citopenias

Durante el PCA, se notificaron citopenias en el 25,0% de los participantes del grupo inebilizumab y en el 16,4% de los del grupo placebo. En la población que recibió al menos una dosis de inebilizumab, las citopenias se notificaron en el 18,8% de los participantes.

La citopenia más frecuente fue la linfopenia, seguida de la neutropenia. La mayoría de los episodios fueron de intensidad leve o moderada, no se notificaron citopenias graves, y no se observó asociación entre linfopenia y/o neutropenia y eventos de infección grave tras la revisión de los casos.

Las frecuencias notificadas de linfopenia y neutropenia en MITIGATE fueron más altas que las observadas en participantes con TENMO, diferencia atribuible al uso elevado de corticoesteroides y a las infecciones por COVID-19. La neutropenia ya estaba descrita en la Ficha Técnica. La frecuencia de linfopenia se actualizó de frecuente a muy frecuente.

Infecciones graves y/u oportunistas

Las infecciones comunes fueron similares en ambos estudios, pero las infecciones graves se notificaron con mayor frecuencia en MITIGATE que en el estudio en TENMO, diferencia atribuida a COVID-19.

Durante el PCA, se notificaron infecciones oportunistas en 2 participantes (2,9%) del grupo inebilizumab y en 1 participante (1,5%) del grupo placebo. Se notificaron infecciones graves en 4 participantes (5,9%) del grupo inebilizumab y en ninguno del grupo placebo. Todas las infecciones oportunistas notificadas fueron herpes zóster no grave. Las infecciones oportunistas fueron equilibradas entre los grupos en MITIGATE; en el estudio de TENMO no se notificaron infecciones oportunistas. El herpes zóster ya estaba incluido como reacción adversa en la Ficha Técnica.

En la población que recibió al menos una dosis de inebilizumab, las infecciones oportunistas se notificaron en 3 participantes (2,7%) y las infecciones graves en 9 participantes (8,0%). Todas las infecciones oportunistas fueron herpes zóster no graves (grado 1 o 2). Todas las infecciones graves ocurrieron en un único participante excepto neumonía por COVID-19 y neumonía, que se notificaron en 2 participantes cada una. Un caso de neumonía por COVID-19 y uno de dengue condujeron a la interrupción permanente del tratamiento.

Como consecuencia, en el Risk Management Plan (RMP) acordado se actualizaron los riesgos de la siguiente forma:

- Infecciones, incluidas infecciones graves, se clasificaron como riesgo identificado importante.
- Reactivación viral e infecciones oportunistas se mantuvieron como riesgo potencial importante.
- La neutropenia, previamente riesgo identificado, se eliminó como riesgo específico al quedar integrada dentro de "infecciones", ahora riesgo identificado importante. Su seguimiento continuará en los PSUR.

No se notificó ningún caso de LMP.

En conjunto, no se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad, más allá de las palpitaciones previamente descritas como relacionadas con RRP.

Enfermedad por complejos inmunes

La enfermedad mediada por complejos inmunes también se consideró un EA de especial interés. No se identificaron ni notificaron acontecimientos relacionados durante el estudio.

Hematología

De forma general, los recuentos linfocitarios fueron más bajos en el grupo inebilizumab que en el grupo placebo durante el PCA, lo cual es coherente con su mecanismo de acción. Con exposiciones más prolongadas (semana 52 del estudio y durante el PA), los niveles de linfocitos tendieron a regresar a valores basales.

Los niveles de neutrófilos estuvieron aumentados en ambos grupos en la semana 2, probablemente debido al efecto de los corticosteroides. A partir de la semana 8 comenzaron a descender. La reducción porcentual media respecto al basal en la semana 52 fue similar entre los grupos. Durante el PA no se observaron tendencias específicas en los recuentos de neutrófilos.

El riesgo aumentado de infecciones asociado a linfopenia y neutropenia ya estaba recogido en la Ficha Técnica.

Inmunoglobulinas

En los pacientes con ER-IgG4, los niveles de inmunoglobulinas disminuyeron con el tratamiento con inebilizumab. La reducción desde el basal fue mayor que la observada en TENMO, probablemente por la mayor duración del estudio en ER-IgG4.

La disminución de inmunoglobulinas séricas ya constituía un motivo de preocupación en la solicitud original, por su posible asociación con un mayor riesgo de infecciones graves y oportunistas a largo plazo. Por ello, las advertencias sobre el riesgo de infecciones relacionadas con niveles reducidos de inmunoglobulinas se incluyeron en la Ficha Técnica, así como la monitorización periódica de inmunoglobulinas séricas. Estas advertencias se consideran adecuadas para la indicación de ER-IgG4.

En conjunto, los parámetros de laboratorio, constantes vitales y anomalías electrocardiográficas observados no plantearon nuevas preocupaciones de seguridad.

Discusión (1,2,6,7,9,18, 22-29)

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es un trastorno poco frecuente, sistémico, crónico y de origen inmunomediado, caracterizado por un curso recurrente y por la capacidad de producir lesiones inflamatorias fibrosantes e irreversibles en múltiples órganos.

Los pacientes con ER-IgG4 suelen tratarse con fármacos inmunosupresores, siendo los glucocorticoides el tratamiento de primera línea. Diversos agentes inmunosupresores se han empleado como terapias de mantenimiento con el objetivo de reducir la exposición a glucocorticoides; sin embargo, su eficacia no ha sido evaluada rigurosamente en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados, y la mayoría de estudios los han utilizado en combinación con glucocorticoides y no como monoterapia. Además, estos tratamientos se asocian a una eficacia variable y a un control de la enfermedad a largo plazo limitado, con tasas de recaída descritas y ausencia de pautas de tratamiento estandarizadas.

Aunque la cirugía se emplea en determinadas manifestaciones, existe una importante necesidad médica no cubierta de disponer de tratamientos capaces de disminuir el uso de glucocorticoides y demostrar un beneficio clínicamente significativo con un perfil de seguridad adecuado en estudios controlados.

Inebilizumab se evaluó en un estudio pivotal, MITIGATE, un ensayo fase III, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e internacional en pacientes con ER-IgG4. El estudio se encontraba en curso en el momento de la evaluación, y los resultados se basan en un análisis intermedio correspondiente al PCA. La fecha de corte de datos del PCA fue el 9 de abril de 2024 y la del período abierto el 9 de febrero de 2024.

Durante el PCA, los pacientes recibieron 300 mg de inebilizumab o placebo por vía intravenosa en el día 1, día 15 y semana 26. En total, 135 pacientes fueron aleatorizados (68 a inebilizumab y 67 a placebo).

Durante el PA, los pacientes recibieron 300 mg de inebilizumab por vía intravenosa en el día 1, una dosis enmascarada de 300 mg de inebilizumab o placebo el día 15 y posteriormente 300 mg de inebilizumab cada 6 meses. En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, solo fueron elegibles pacientes adultos con ER-IgG4 según los criterios ACR/EULAR de 2019, con un brote actual que hubiese requerido iniciar o continuar tratamiento con GC y afectación de al menos dos órganos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La variable principal fue el tiempo hasta la exacerbación durante las 52 semanas del PCA. Las variables secundarias clave fueron:

- la tasa anualizada de exacerbaciones determinadas por el CV y tratadas,
- la proporción de pacientes que alcanzaron remisión completa sin exacerbaciones y sin tratamiento, y
- la proporción de pacientes que alcanzaron remisión completa sin exacerbaciones y sin corticoesteroides en la semana 52.

La remisión completa se definió como una puntuación de 0 en el índice de respuesta de ER-IgG4 o como ausencia de actividad clínica determinada por el investigador.

Inebilizumab demostró un tiempo significativamente más prolongado hasta la primera exacerbación validada por el comité y tratada, con una mediana de 246 días en el grupo placebo y no estimable en el grupo inebilizumab debido a la baja tasa de exacerbaciones durante el PCA. Asimismo, redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de exacerbación en comparación con placebo (HR 0,13 [IC 95%: 0,06–0,28; $p < 0,0001$]). En total, 7 pacientes (10,3%) en el grupo inebilizumab y 40 pacientes (59,7%) en el grupo placebo tuvieron al menos una exacerbación validada y tratada durante el PCA.

Tras el ajuste por multiplicidad, las tres variables secundarias clave fueron estadísticamente significativas. La tasa anualizada de exacerbaciones fue de 0,71 con placebo y de 0,1 con inebilizumab (razón de tasas 0,14 [IC 95%: 0,06–0,31; $p < 0,0001$]). Asimismo, una mayor proporción de pacientes alcanzó remisión completa sin tratamiento y sin exacerbaciones (odds ratio 4,68 [IC 95%: 2,21–9,91; $p < 0,0001$]) y remisión completa sin corticoesteroides y sin exacerbaciones (odds ratio 4,96 [IC 95%: 2,34–10,52; $p < 0,0001$]).

El titular de la autorización solicitó inicialmente la indicación “tratamiento de pacientes adultos con ER-IgG4”. Dado que todos los pacientes presentaban una exacerbación reciente o en curso que requería tratamiento con glucocorticoides en el momento de la aleatorización, la indicación se ajustó a “pacientes adultos con ER-IgG4 activa”, alineándose con la población estudiada.

El uso total medio de glucocorticoides por paciente fue menor en el grupo inebilizumab que en el grupo placebo. Los datos del PA respaldaron una reducción mantenida del riesgo de exacerbaciones y un efecto ahorrador de glucocorticoides.

La eficacia de inebilizumab se evaluó en el estudio de fase III MITIGATE. El CHMP consideró que los resultados eran suficientemente sólidos para apoyar nueva indicación en ER-IgG4 activa conforme a las directrices del CPMP/EWP/2330/99. Sin embargo, el CHMP señaló varias limitaciones metodológicas relevantes durante su evaluación, que se describen a continuación:

En primer lugar, la enmienda 7 del protocolo, introducida en agosto de 2021, modificó los criterios de inclusión y exclusión:

- se limitó a 3–8 semanas la duración del tratamiento previo con glucocorticoides,
- se eliminó el requisito de presentar un recuento de células B $\geq$ LSN en pacientes previamente tratados con terapias depletoras, y
- se excluyó a pacientes con CD19+ < 40 células/ μ L.

El CHMP señaló que estas modificaciones podrían haber alterado el tiempo transcurrido desde la última exacerbación y, en consecuencia, el riesgo basal de exacerbación, además de afectar la proporción de pacientes en remisión inducida o con fracaso reciente de tratamientos anti-B. Aun así, se consideró que estos efectos serían aleatorios entre los grupos, siendo más probable que diluyeran el efecto del tratamiento que lo exageraran.

El uso de un grupo control con placebo se consideró apropiado ante la ausencia de tratamientos aprobados. Sin embargo, la imposición de un régimen uniforme y obligatorio de reducción gradual glucocorticoidea (20 mg/día al inicio, con reducciones de 5 mg cada dos semanas hasta su suspensión a las 8 semanas) pudo haber influido en la aparición de exacerbaciones, reflejando un riesgo inducido por la retirada de corticoesteroides más que por la evolución natural de la enfermedad. Aunque esta limitación afectó simétricamente a ambos brazos, condiciona la interpretación del riesgo de exacerbación. En este sentido, la interpretación del beneficio observado debe realizarse teniendo en cuenta que el diseño del estudio incluyó una retirada rápida y obligatoria de glucocorticoides, lo que pudo influir en la incidencia de exacerbaciones durante el periodo controlado.

El CHMP también destacó que las variables secundarias clave que evaluaron la remisión completa incluían un componente no validado (falta de actividad evidente de la enfermedad), ya que permitía la determinación clínica del investigador como alternativa al uso del índice de respuesta de ER-IgG4. Después de que el titular aclarara que la determinación del investigador debía basarse en criterios físicos, de laboratorio, patológicos o de otro tipo, y que todos los investigadores fueron formados para registrar debidamente la actividad de la enfermedad, el CHMP concluyó que se habían tomado suficientes medidas para asegurar la calidad de los datos.

La premedicación incompleta o ausente en 9 participantes del PCA (4 en el grupo inebilizumab y 5 en placebo) podría haber comprometido el cegamiento y constituir una limitación operativa del estudio. No obstante, el CHMP concluyó que estos casos eran escasos, equilibrados entre los grupos y sin impacto significativo en la fiabilidad de los resultados. En cuanto a las variables exploratorias, varias de ellas (el Enhanced Liver Fibrosis score, el Physician Global Assessment, los niveles de inmunoglobulinas o complemento, y las medidas de calidad de vida) no mostraron un efecto consistente frente a placebo. Ello limita la capacidad del estudio para evaluar el impacto de inebilizumab en otros dominios de la enfermedad, incluida la progresión fibrótica, un aspecto clínicamente relevante en determinados fenotipos. Dadas las características fibroinflamatorias de la enfermedad, y en particular su componente fibrosante, resulta relevante valorar el daño crónico en los órganos afectados mediante herramientas adecuadas que permitan evaluar su evolución a lo largo del tratamiento. La ausencia de una evaluación robusta de este componente limita la caracterización del efecto del tratamiento sobre la progresión estructural de la enfermedad.

Además, las medidas de calidad de vida no se evaluaron mediante instrumentos robustos de resultados reportados por los pacientes (PROs), por lo que no puede establecerse con claridad el impacto del tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud desde la perspectiva del paciente.

En conjunto, la evidencia disponible apoya principalmente un efecto de inebilizumab sobre la reducción de exacerbaciones y el ahorro de glucocorticoides, pero no permite establecer con igual solidez un beneficio sobre la progresión fibrótica, el daño orgánico irreversible o la calidad de vida.

El perfil de seguridad de inebilizumab fue coherente con su mecanismo de acción, con casos notificados de reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones, neutropenia, linfopenia y disminución de inmunoglobulinas. Los eventos adversos más frecuentes coincidieron con el perfil ya conocido. COVID-19, linfopenia e infección urinaria se notificaron con mayor frecuencia con inebilizumab.

Dos participantes (2,9%) en el grupo inebilizumab experimentaron EA potencialmente mortales (cáncer anal y embolia pulmonar con trombosis venosa profunda), ambos considerados no relacionados con el tratamiento. Los EA graves se notificaron en el 17,6% de los pacientes tratados con inebilizumab frente al 9,0% del grupo placebo; ningún acontecimiento ocurrió en más de un sujeto. No se notificaron muertes durante el estudio. Las infecciones oportunistas

se notificaron en 2 pacientes (2,9%) del grupo inebilizumab y en 1 paciente (1,5%) del grupo placebo; todas fueron episodios no graves de herpes zóster. Las infecciones graves se notificaron en 4 pacientes (5,9%) tratados con inebilizumab y en ninguno del grupo placebo.

Dado que inebilizumab está destinado a un uso crónico, y considerando la frecuencia de neutropenia, linfopenia y disminuciones de inmunoglobulinas, no puede descartarse un riesgo aumentado de infecciones, incluidas infecciones oportunistas, durante tratamientos prolongados. Las infecciones, incluidas las graves, se clasificaron como riesgo identificado importante en el RMP; la reactivación vírica y las infecciones oportunistas permanecieron como riesgos potenciales importantes.

La base principal de datos de seguridad incluyó 112 sujetos expuestos a inebilizumab; 19 lo recibieron durante más de 2 años y 63 durante al menos 1 año, lo que se consideró insuficiente para un fármaco de uso crónico. A petición del CHMP, se aportó un análisis intermedio actualizado cuyo perfil de seguridad fue coherente con el ya observado. El CHMP señaló que los datos de seguridad se seguirán recopilando hasta la finalización de MITIGATE. Además, el estudio PASS (categoría 3) en vida real también incluirá pacientes con ER-IgG4. El CHMP concluyó que los datos post-comercialización, junto con las actividades rutinarias de farmacovigilancia, serán suficientes para caracterizar la seguridad a largo plazo.

Debido a un fallecimiento por probable LMP en un estudio previo en TENMO, la Ficha Técnica incluye información específica sobre LMP. No se notificaron casos de LMP en MITIGATE. La información sobre el posible impacto del tratamiento en el desarrollo de neoplasias sigue siendo limitada; este riesgo ya estaba incluido como potencial riesgo importante en el RMP.

Los análisis de subgrupos mostraron diferencias en la incidencia de eventos graves y muy graves en pacientes ≥ 65 años, aunque el número de sujetos fue reducido, limitando su interpretación. La seguridad en pacientes ≥ 65 años ya figuraba como información faltante en el RMP. Asimismo, existía información faltante en pacientes tratados simultáneamente con otros inmunosupresores y en mujeres embarazadas o lactando, lo cual también está recogido en la Ficha Técnica y en el RMP.

Finalmente, destacar como limitación que, aunque los pacientes que completaron el PCA pudieron incorporarse al período abierto, los datos más allá de 52 semanas siguen siendo limitados, lo que impide establecer conclusiones firmes sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento y por ello, la Ficha Técnica indica que la continuación del tratamiento más allá de 52 semanas debe guiarse por la actividad de la enfermedad, el juicio clínico y la preferencia del paciente.

En cuanto a la evidencia disponible con otros tratamientos utilizados en práctica clínica fuera de indicación, rituximab (anticuerpo anti-CD20), se utiliza ampliamente en la práctica clínica como terapia dirigida a células B, especialmente en pacientes con enfermedad refractaria o recaídas frecuentes. Sin embargo, su uso en ER-IgG4 es fuera de indicación y se basa principalmente en estudios observacionales y series de casos.

Aunque no existen ensayos comparativos directos con inebilizumab, una revisión sistemática con 264 pacientes mostró tasas de respuesta del 90,7 % en segunda línea y 100 % cuando se utilizó como primera línea. Asimismo, en una cohorte de seguimiento prolongado, las recaídas disminuyeron al 26,7 % tras iniciar rituximab, con un perfil de seguridad similar al de otros inmunosupresores. Estudios multicéntricos confirman su eficacia en distintos fenotipos, aunque algunos presentan menor remisión o mayor riesgo de recaída.

Respecto a los inmunosupresores convencionales, la evidencia es más limitada. Azatioprina es el agente mejor documentado dentro de este grupo, aunque la mayoría de los datos publicados proceden de pacientes con afectación gastrointestinal (pancreato-biliar). En este contexto concreto, algunos estudios muestran que puede reducir el riesgo de recaída en comparación con glucocorticoides en monoterapia, con resultados globalmente comparables a los descritos en series observacionales con rituximab. Otros fármacos como micofenolato, metotrexato, tacrolimus,

ciclofosfamida o 6-mercaptopurina cuentan solo con datos de series pequeñas y experiencia clínica, situándose como opciones corticoide-ahorradoras con nivel de evidencia inferior.

Las revisiones clínicas coinciden en que los glucocorticoides continúan siendo el tratamiento inicial estándar, pero dada la alta frecuencia de recaídas, entre las opciones de tratamiento sin indicación, rituximab es el agente corticoide-ahorrador con más evidencia, mientras que los inmunosupresores convencionales quedan como opciones con menor soporte

En este contexto, inebilizumab es la única opción con autorización específica para el tratamiento de adultos con ER-IgG4 activa. Su evidencia se basa en un único ensayo fase III, con limitaciones relativas al componente fibrótico y a la seguridad a largo plazo. También hay que destacar la ausencia de estudios "head-to-head" y comparaciones indirectas formales entre inebilizumab frente a otros tratamientos como rituximab, que es el tratamiento biológico más utilizado en la práctica clínica, así como a los inmunosupresores empleados como ahorradores de glucocorticoides (azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato, tacrolimus, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina).

Conclusión

La enfermedad relacionada con IgG4 es un trastorno fibroinflamatorio sistémico, crónico y asociado a un mayor riesgo de muerte, capaz de afectar a múltiples órganos y para el cual hasta la reciente aprobación de inebilizumab, no existían tratamientos autorizados. El manejo clínico se centra en el control de la actividad inflamatoria, habitualmente mediante glucocorticoides, con el objetivo de prevenir el daño irreversible; sin embargo, este enfoque presenta limitaciones relevantes, incluyendo recaídas frecuentes, control subóptimo de la enfermedad a largo plazo y toxicidad asociada a su uso prolongado.

Inebilizumab representa la primera opción terapéutica aprobada con evidencia procedente de un ensayo clínico fase III en pacientes con ER-IgG4 activa.

La eficacia de inebilizumab se ha establecido en un único estudio pivotal en pacientes adultos con ER-IgG4 activa diagnosticada según los criterios ACR/EULAR de 2019. El beneficio del tratamiento se demostró en pacientes con una exacerbación reciente o en curso que requería glucocorticoides en el momento de la aleatorización, evidenciándose prevención de nuevas exacerbaciones y reducción del uso de glucocorticoides. Este efecto terapéutico se observó tanto en pacientes recién diagnosticados como en aquellos con enfermedad recurrente, con independencia del número de órganos afectados y tanto en presencia como en ausencia de rasgos asociados a un fenotipo fibrótico, y fue consistente en la mayoría de los subgrupos analizados. De acuerdo con la población evaluada, la indicación autorizada es el tratamiento de pacientes adultos con ER-IgG4 activa.

En relación con la seguridad, el perfil observado en la ER-IgG4 fue coherente con el mecanismo de acción del fármaco (anti-CD19), caracterizado por reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones y alteraciones hematológicas. Aunque la base de datos de seguridad a largo plazo es limitada, el CHMP consideró que los riesgos identificados y potenciales pueden manejarse adecuadamente mediante las advertencias de la Ficha Técnica, el material educativo y las actividades de farmacovigilancia previstas, incluyendo la recogida adicional de datos posautorización.

Inebilizumab se posiciona como una opción de tratamiento en pacientes con ER IgG4 activa pese a un tratamiento adecuado con glucocorticoides, con dependencia de glucocorticoides o con contraindicaciones para su uso prolongado. No existen comparaciones directas ni indirectas formales respecto a rituximab u otros inmunosupresores empleados fuera de ficha técnica como ahorradores de glucocorticoides (azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato, tacrolimus, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina), por lo que no es posible establecer un posicionamiento frente a estas opciones, si bien inebilizumab cuenta con evidencia más robusta al disponer de un ensayo aleatorizado, aunque con limitaciones relativas al componente fibrótico y a la disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo. En resumen,

inebilizumab es la única opción con autorización específica para el tratamiento de adultos con ER-IgG4 activa, en un contexto de necesidad médica no cubierta y ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas para esta indicación.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Paula Castro Salinas. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Reumatología (SER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes para ER-IgG4.

Nombre	Inebilizumab	Rituximab	Prednisona	Azatioprina	Micofenolato mofetilo	Metotrexato	Ciclofosfamida	Tacrolimus	6-Mercaptopurina
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 ml (10 mg/ml).	Varias	Varias	Varias	Varias	Varias	Varias	Varias	Varias
Posología	300 mg IV día 1 y día 15; mantenimiento: 300 mg IV cada 6 meses.	1.000 mg IV semana 0 y 2; repetir a 3–6 meses según respuesta/recurrencia.	0,6 mg/kg/día	2 mg/kg/día en una toma oral.	750–1000 mg dos veces al día (oral).	10–25 mg/semana + ácido fólico.	15 mg/kg IV cada 2 semanas × 3 dosis, después cada 3 semanas.	Dosis ajustada a niveles plasmáticos 4–11 ng/ml.	2,5 mg/kg/día, divididos en dos dosis.
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
Efectos adversos	Infección del tracto urinario,	Reacciones relacionadas con	Retención de sodio y edema; aumento de	Mielosupresión	Diarrea, leucopenia,	Mielosupresión, náuseas,	Mielosupresión (neutropenia,	Temblor, cefalea,	Mielosupresión (neutropenia,

	nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, dolor de espalda, linfopenia, neutropenia, reacciones relacionadas con la perfusión, mialgia, pirexia, influenza, bronquitis, disminución de inmunoglobulinas.	la perfusión, infecciones incluidas infecciones del tracto respiratorio superior, leucopenia, neutropenia, náuseas, astenia, fiebre, escalofríos, cefalea, tos, broncoespasmo, disnea, hipotensión, hipertensión, vómitos, dolor abdominal, exantema, prurito, urticaria, elevación de transaminasas, infecciones víricas como herpes zóster.	apetito y peso; hiperglucemia y diabetes; hipertensión; insomnio y alteraciones del ánimo (irritabilidad, ansiedad, euforia); miopatía y debilidad muscular; osteoporosis; cataratas y glaucoma; infecciones y reactivación de infecciones; úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal; cambios cutáneos (acné, estrías, equimosis, atrofia); síndrome de Cushing iatrogénico; supresión adrenal.	(leucopenia, trombocitopenia, anemia), infecciones, náuseas, vómitos, pancreatitis, hepatotoxicidad (incluye elevación de enzimas hepáticas), erupciones cutáneas, alopecia, diarrea.	sepsis, vómitos, infecciones diversas (virales, fúngicas, bacterianas), anemia, trombocitopenia, tos, disnea, hipertensión, edema, dolor abdominal, erupciones cutáneas, astenia; hipogammaglobulinemia, bronquiectasias.	elevación de transaminasas, estomatitis, cefalea, fatiga, mareo, infecciones, diarrea, erupción cutánea, fotosensibilidad, alopecia.	linfopenia, anemia, trombocitopenia), náuseas, vómitos, alopecia, estomatitis/mucositis, anorexia, diarrea, infecciones, fiebre, astenia, dolor abdominal, alteraciones electrolíticas.	hipertensión, diarrea, náuseas, nefrotoxicidad (aumento de creatinina), hiperglucemia, infecciones, insomnio, mareo, parestesias, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, anemia, trombocitopenia, prurito, erupción cutánea, edema, astenia, fiebre.	trombocitopenia, anemia), hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, erupción cutánea, fiebre, anorexia
Conveniencia	Perfusión IV con esquema fijo	Perfusión IV hospitalaria con	Administración oral, múltiples dosis	Administración oral	Administración oral diaria.	Administración subcutánea	Administración IV en entorno	Administración oral diaria.	Administración oral, preferiblemente por

	(día 1, día 15 y cada 6 meses). Premedicación obligatoria (corticoide IV + antihistamínico + antipirético). Requiere monitorización estrecha durante la perfusión, cribado previo de infecciones e inmunoglobulinas, y entrega de tarjeta de seguridad. Necesita entorno hospitalario capacitado para manejar reacciones infusionales. Ventaja: muy baja frecuencia (1 perfusión semestral).	premedicación obligatoria (antipirético + antihistamínico ± corticoide). Precisa monitorización estrecha y disponibilidad de equipo de reanimación. Requiere cribado de hepatitis B e infecciones latentes, seguimiento hematológico y vigilancia por riesgo de reacciones infusionales. Frecuencia variable según régimen de inducción/mantenimiento.	disponibles (2,5–50 mg). Fácil ajuste y uso domiciliario. No requiere preparación hospitalaria. Requiere descenso progresivo para evitar supresión adrenal y monitorización prolongada: glucemia, TA, electrolitos, densidad ósea, peso.	diaria. Precisa monitorización hematológica y hepática por riesgo de mielosupresión y hepatotoxicidad. Necesita ajuste según actividad TPMT. Interacción con alopurinol. Aparición del efecto terapéutico retrasada. Evitar vacunas vivas. Requiere supervisión especializada y controles periódicos.	Requiere monitorización hematológica por riesgo de citopenias e infecciones graves. Teratogénico → programa de prevención obligatorio. No intercambiar presentaciones sin supervisión. Necesita vigilancia prolongada.	semanal (autoadministrable tras formación; primera dosis supervisada). Necesita monitorización hematológica, hepática y renal. Requiere elegir un día fijo semanal. Evitar alcohol. Necesita suplementación de ácido fólico. Diversas presentaciones permiten ajuste individual.	hospitalario. Monitorización clínica, hematológica, renal y hepática antes/durante/después de la perfusión. Precisa hidratación intensiva y urometán para prevenir cistitis hemorrágica. Uso por especialistas.	Necesita monitorización estricta de niveles plasmáticos. No intercambiar formulaciones. Múltiples interacciones (CYP3A4/P-gp). Requiere control de función renal, PA, glucemia y electrolitos. Uso por especialistas en inmunosupresión.	la noche. Requiere monitorización hematológica estricta por riesgo de mielosupresión. Ajustar dosis según TPMT y función renal/hepática. Evitar lácteos cercanos a la dosis y evitar vacunas vivas. Uso bajo supervisión especializada.
--	---	---	---	--	---	---	--	---	--

Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Uplizna – inebilizumab. EMA/325405/2025; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/uplizna-h-c-005818-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2466-75.
3. European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET). IgG4-related disease. Disponible en: <https://reconnet.ern-net.eu/disease-igg4/>
4. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of IgG4-related disease. Wolters Kluwer. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-igg4-related-disease>
5. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 December ; 63: 152253. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152253
6. UpToDate. Treatment and prognosis of IgG4-related disease. Wolters Kluwer. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-igg4-related-disease>
7. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1688-99
8. University of Oxford, Experimental Medicine Division. Treatment — IgG4 related disease. Disponible en: <https://www.expmedndm.ox.ac.uk/research/igg4-rd/igg4-rd-for-clinicians/treatment>
9. Liu Y, Jin K, Yang Y, et al. Efficacy and safety of rituximab induction therapy and effect of rituximab maintenance for IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2024;127:63-73
10. AEMPS. Ficha Técnica: MabThera (rituximab) 100 mg y 500 mg concentrado para solución para perfusión. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html
11. AEMPS. Ficha Técnica: Prednisona Cinfa (prednisona) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 30 mg comprimidos. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65707/FT_65707.html
12. AEMPS. Ficha Técnica: Immufalk (azatioprina) comprimidos recubiertos con película. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78165/78165_ft.pdf
13. AEMPS. Ficha Técnica: Micofenolato de mofetilo (micofenolato de mofetilo). CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74052/FT_74052.html
14. AEMPS. Ficha Técnica: Metoject (metotrexato) solución inyectable en jeringa precargada. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71109/FichaTecnica_71109.html
15. AEMPS. Ficha Técnica: Ciclofosfamida Accord (ciclofosfamida) 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86296/FT_86296.html
16. AEMPS. Ficha Técnica: Tacrolimus Cinfa (tacrolimus) cápsulas duras EFG. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76115/FichaTecnica_76115.html
17. AEMPS. Ficha Técnica: Mercaptopurina Silver (mercaptopurina) 50 mg comprimidos. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80570/80570_ft.pdf
18. AEMPS. Ficha Técnica: Uplizna 100 mg concentrado para solución para perfusión. CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211602001/FT_1211602001.html
19. European Medicines Agency (EMA). First treatment recommended for rare immunoglobulin-related autoimmune disease. 19 September 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-recommended-rare-immunoglobulin-related-autoimmune-disease>
20. Herbst R, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335:213-22.
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. Identifier NCT04540497. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04540497>
22. European Medicines Agency (EMA). Uplizna – European Union Risk Management Plan (RMP) Version 3.2. 31 octubre 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/uplizna-epar-risk-management-plan_en.pdf.
23. González-García A, Starita-Fajardo G, Lucena López D, et al. New Developments in the Treatment of IgG4-Related Disease: A Comprehensive Clinical Approach. *J Clin Med.* 2025;14:6774.
24. Tanaka Y, Stone JH. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2023;33:229-236.

25. Wallace Z.S., Katz G., Hernández-Barco Y.G., Baker M.C. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumap/article/8/2/rkae020/7642446>
26. Betancur-Vásquez L., González-Hurtado D., Arango-Isaza D., et al. IgG4-related disease: Is rituximab the best therapeutic strategy for cases refractory to conventional therapy? Results of a systematic review. *Reumatología Clínica*. 2020. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-igg4-related-disease-is-rituximab-best-articulo-S2173574319301893>
27. Singh B., Koo T., Grover P., et al. Comparative Overview of Azathioprine and Rituximab for Gastrointestinal IgG4 Disease. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2025. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=141894>
28. Hammitzsch A., Ferraro N., Bachmann Q., Heemann U., Moog P. Long-term treatment patterns and outcomes in IgG4-related disease – a retrospective single-center cohort study focusing on rituximab. *Rheumatology International*. 2026. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-025-06065-1>
29. Goni E., Vikse J., Lanzillotta M., et al. Effectiveness and safety of rituximab across the four phenotypes of IgG4-related disease: a European multi-center cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2026. Disponible en: <https://www.ejinme.com/article/S0953-6205%2825%2900337-1/fulltext>