



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Uplizna

Estensione dell'indicazione terapeutica nella malattia correlata a immunoglobulina G4

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Rossana Roncato

Ottobre 2025

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione terapeutica di Uplizna (inebilizumab), autorizzandone l'impiego nei pazienti adulti con malattia correlata all'immunoglobulina G4 (IgG4) attiva.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Uplizna (inebilizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene CD19, espresso su un ampio spettro di cellule B, incluse le cellule pre-B, i linfociti B maturi, i plasmablasti e una quota di plasmacellule. Il legame di inebilizumab con CD19 determina l'eliminazione delle cellule B attraverso meccanismi di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e complemento-dipendente (CDC). Tale azione comporta la riduzione della produzione di autoanticorpi patogenetici, la ridotta presentazione dell'antigene ai linfociti T e la modulazione della secrezione di citochine pro-infiammatorie. Il farmaco è già approvato per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) nei pazienti adulti sieropositivi per anticorpi anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG). È somministrato per via endovenosa secondo il regime terapeutico che prevede due dosi da 300 mg a distanza di due settimane, seguite da una singola infusione da 300 mg ogni sei mesi come terapia di mantenimento.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia correlata alle IgG4 (*IgG4-Related Disease*, IgG4-RD) è una condizione rara, cronica e immuno-mediata caratterizzata da un processo fibro-infiammatorio sistemico che può interessare simultaneamente o in successione più organi. Clinicamente, si osservano spesso un aumento dei livelli sierici di IgG4, l'ingrossamento diffuso o localizzato degli organi e la formazione di lesioni nodulari o ispessite, con infiltrazione di plasmacellule IgG4-positive e fibrosi storiforme.

La patogenesi non è ancora del tutto chiarita, ma si ritiene che fattori genetici, antigeni specifici e alterazioni immunitarie, concorrano all'attivazione patologica di diverse popolazioni cellulari, tra cui plasmablasti, linfociti B, cellule T helper e cellule T CD4+ citotossiche SLAMF7+.

Riconosciuta come entità clinica distinta solo dal 2003, la IgG4-RD comprende patologie in precedenza considerate distinte, come la pancreatite autoimmune di tipo 1, la malattia di Mikulicz, la tiroidite di Riedel e la fibrosi retroperitoneale. L'epidemiologia resta poco definita, studi giapponesi stimano un'incidenza compresa tra 0,28 e 1,08 casi per 100.000 abitanti/anno, e una prevalenza di circa 1 caso ogni 600.000 abitanti.

L'obiettivo del trattamento è ridurre l'attività di malattia e prevenire il danno d'organo irreversibile. Attualmente, nell'Unione Europea non sono disponibili terapie approvate specificamente per questa indicazione. I glucocorticoidi rappresentano la prima linea terapeutica e inducono remissione nella maggior parte dei pazienti, ma le recidive alla riduzione o sospensione del trattamento sono frequenti. Nei casi in cui sia necessario limitare l'esposizione agli steroidi o mantenere il controllo della malattia vengono impiegati immunosoppressori convenzionali come azatioprina, micofenolato mofetile, metotrexato o ciclofosfamide, con efficacia variabile. Rituximab, anticorpo monoclonale diretto contro CD20, si è dimostrato molto efficace nei pazienti resistenti o intolleranti alla terapia steroidea e rappresenta attualmente l'opzione biologica più consolidata, seppur non approvata.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione di inebilizumab nella IgG4-RD si basa sui risultati dello studio di fase III MITIGATE, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Lo studio ha arruolato 135 pazienti con malattia attiva, trattati con inebilizumab 300 mg endovena ai giorni 1 e 15 e alla settimana 26, oppure con placebo, con un *follow-up* di 52 settimane.

Il trattamento con inebilizumab ha determinato una riduzione significativa del rischio di riacutizzazioni (*flare*) rispetto al placebo: il 10% dei pazienti trattati ha presentato almeno un *flare*, rispetto al 60% dei pazienti nel gruppo di controllo (HR 0,13; IC 95%: 0,06–0,28; $p < 0,001$). L'incidenza annualizzata di *flare* è risultata sette volte più bassa con inebilizumab (0,10 vs 0,71). Inoltre, il 57,4% dei pazienti trattati ha raggiunto remissione completa senza necessità di trattamento alla settimana 52, rispetto al 22,4% nel gruppo placebo (OR 4,68; IC 95%: 2,21–9,91). In modo analogo, il 58,8% ha ottenuto una remissione libera sia da corticosteroidi sia da *flare*, rispetto al 22,4% del gruppo placebo (OR 4,96; IC 95%: 2,34–10,52).

Il profilo di sicurezza è risultato favorevole e coerente con quanto osservato nella NMOSD, indicazione per cui il farmaco è già approvato. La frequenza complessiva di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi (97% con inebilizumab vs 98% con placebo); le infezioni delle vie respiratorie e urinarie, la linfopenia e i dolori muscoloscheletrici sono stati gli eventi più comuni. Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 18% dei pazienti trattati e nel 9% dei controlli. Le reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel 4% dei pazienti trattati con inebilizumab e nel 7% dei pazienti del gruppo placebo, incluso un singolo episodio di anafilassi risolto senza esiti.

Bibliografia

1. [EMA. Uplizna – Summary of positive opinion](#)
2. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii123-iii131. doi: 10.1093/rheumatology/kez667. PMID: 32348524.
3. Okazaki K, Ikeura T, Uchida K. 'Can we cure IgG4-related diseases?'. *Curr Opin Immunol*. 2025 Aug;95:102564. doi: 10.1016/j.coi.2025.102564. Epub 2025 May 20. PMID: 40398200.
4. 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.