

ACR **Review 2025**

25-29 Octubre / #ACReview25

Día 3 - Miscelánea

Dr. Luis Coronel Tarancón

Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona



ABSTRACT NUMBER: 1163

Clinical and Biomarker Characteristics of Inebilizumab-Treated Participants Who Experienced an IgG4-RD Flare During the Phase 3 MITIGATE Trial

•La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es fibroinflamatoria sistémica y puede causar daño orgánico irreversible.

•Inebilizumab: anticuerpo anti-CD19 que depleta linfocitos B y plasmablastos.

•Ha demostrado eficacia en el ensayo fase 3 MITIGATE reduciendo recaídas.

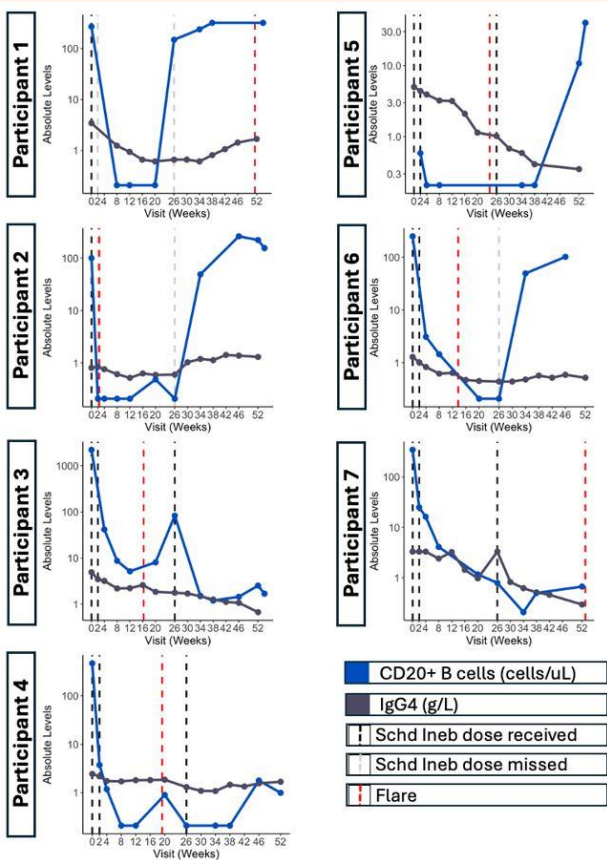
Objetivo: Analizar por qué algunos pacientes recaen pese al tratamiento con inebilizumab.

Table 1: Baseline Disease Characteristics of Inebilizumab-treated Participants with and without On-study Flare

Baseline Characteristics	Participants with flare, N=7	Participants with no flare, N=61
Disease Duration, y, median (min, max)	2.4 (0.1, 10.0)	0.5 (0.1, 20.5)
Prior non-glucocorticoid therapy for IgG4-RD		
Yes, n (%)	3 (42.9)	14 (23.0)
Number of Organs affected historically, median (min, max)	5 (2, 7)	4 (2, 11)
Number of Organs affected at baseline, median (min, max)	2 (2, 5)	3 (1, 11)
Highest (Ever) IgG4 Serum Concentration (mg/dL), median (min, max)	401.2 (95.1, 2180.0)	721.0 (21.0, 34100.0)
Responder Index Score at Baseline, median (min, max)	4.0 (0, 11)	5.0 (0, 19)
ACR/EULAR Score, median (min, max)	35.0 (25, 58)	40.0 (20, 74)

Table 2: Clinical Characteristics of Inebilizumab-treated Participants with On-study Flare

Participant #	Disease Duration (years)	Prior Non-glucocorticoid Therapy for IgG4-RD	Number of Organs Involved Historically	Number of Organs Involved at Baseline	Organs Involved at Baseline	Highest (ever) IgG4 Concentration (mg/dL)	Responder Index Score at Baseline	ACR/EULAR Classification Score
1	5.9	Yes	4	2	Kidney, Other Organs: Eyes (Uveitis)	767.0	0	36
2	2.4	Yes	2	2	Extra-ocular muscle, Lacrimal Glands	95.1	4	25
3	0.1	No	5	4	Lacrimal Glands, Lymph Node(s), Parotid glands, Submandibular glands	401.2	6	26
4	1.1	No	7	5	Kidney, Lymph Node(s), Pancreas, Sinus, Other Organs: prostate and spermatic cord	370.0	11	58
5	6.5	Yes	5	2	Parotid glands, Submandibular glands	2180.0	2	50
6	10.0	No	6	2	Mastoid sinus or middle ear, Other Organs: Nodular lesions in periton	194.0	2	26
7	0.2	No	3	3	Lymph Node(s), Sinus, Submandibular glands	1570.0	6	35



Métodos

- **68 pacientes** con IgG4-RD tratados con inebilizumab.
- Comparación entre:
 - **7 con recaída**
 - **61 sin recaída**
- Análisis de **características clínicas y biomarcadores**.

Resultados

- Sin diferencias clínicas basales entre ambos grupos.
- Biomarcadores (células B, IgG4) no predicen recaídas.
- Algunas recaídas ocurrieron:
 - **Antes del efecto completo del fármaco o por retraso de dosis.**
 - **A pesar de depleción profunda de células B.**

Conclusión

- Las recaídas bajo inebilizumab no son predecibles con marcadores actuales.
- El control de IgG4-RD no depende solo de células B.
- Se necesitan nuevos biomarcadores y dianas inmunológicas.

ABSTRACT NUMBER: 0279

Assessment of Baseline IgG4-RD Disease Characteristics and Impact Upon Safety and Efficacy of Inebilizumab: Results from the MITIGATE Study

Table 1: Baseline Disease Characteristics

Subgroup	PBO, N=67	INEB, N=68	Overall, N=135
Disease Duration, y (SD)	2.5 (3.1)	2.6 (3.7)	2.6 (3.4)
<2 years, n (%)	38 (56.7)	40 (58.9)	78 (57.8)
≥2 years, n (%)	29 (43.3)	28 (41.1)	57 (42.2)
IgG4-RD Manifestation			
Newly Diagnosed, n (%)	31 (46.3)	31 (45.6)	62 (45.9)
Recurrent, n (%)	36 (53.7)	37 (54.4)	73 (54.1)
Highest known IgG4 Serum Level (mg/dL), Median (Q1, Q3)	642.6 (313.8, 1780.0)	713.0 (321.1, 1384.0)	653.0 (320.0, 1604.0)
ACR/EULAR Score, Median (Q1, Q3)	36.3 (29.2, 44.7)	38.7 (31.0, 46.5)	36.7 (30.0, 46.2)
CD20 B cell count (cells/μL), Median (Q1, Q3)	239.1 (128.8, 375.2)	306.9 (171.4, 507.8)	273.6
Prior Maintenance Therapy			
Yes	12 (17.9)	11 (16.2)	23 (17.0)
No	55 (82.1)	57 (83.8)	112 (83.0)

Objetivo

•Evaluar si la **eficacia y seguridad de inebilizumab** se mantiene en **distintos subgrupos** de pacientes con **IgG4-RD**.

Métodos

- Análisis por subgrupos del ensayo **MITIGATE**.
- 135 pacientes** con IgG4-RD activa.
- Randomizados: **inebilizumab vs placebo**.
- Subgrupos según:
 - **Duración de enfermedad**
 - **IgG4 sérica**
 - **ACR/EULAR score**
 - **Células B CD20**
 - **Terapias previas**

Table 2: Subgroup Analysis of Time to the First Treated and Adjudication Committee-determined IgG4-RD Flare During RCP

Subgroup	PBO, N=67 n (%)	INEB, N=68 n (%)	HR (95% CI)
Disease Duration			
<2 years	18/38 (47.4)	3/40 (7.5)	0.13 (0.04, 0.44)
≥2 years	22/29 (75.9)	4/28 (14.3)	0.12 (0.04, 0.34)
IgG4-RD Manifestation			
Newly Diagnosed	17/31 (54.8)	1/30 (3.2)	<0.1 (0.0, 0.3)
Recurrent	23/36 (63.9)	6/37 (16.2)	0.2 (0.1, 0.4)
Highest known IgG4 Serum Level			
< Median	18/34 (52.9)	4/33 (12.1)	0.19 (0.06, 0.55)
≥ Median	22/33 (66.7)	3/35 (8.6)	0.09 (0.03, 0.30)
ACR/EULAR Score			
< Median	20/34 (58.8)	5/31 (16.1)	0.16 (0.05, 0.48)
≥ Median	20/33 (60.6)	2/37 (5.4)	0.07 (0.02, 0.30)
CD20 B cell count			
< Median	21/33 (63.6)	3/26 (11.5)	0.13 (0.04, 0.44)
≥ Median	14/24 (58.3)	3/35 (8.6)	0.08 (0.02, 0.34)
Prior Maintenance Therapy			
Yes	8/12 (66.7)	4/11 (36.4)	0.43 (0.13, 1.46)
No	32/55 (58.2)	3/57 (5.3)	0.07 (0.02, 0.22)

Table 3: Subgroup Analysis of The Proportion of Subjects Achieving Flare-Free, Corticosteroid-Free Complete Remission* at Week 52 (RCP)

Subgroup	PBO, N=67 n (%)	INEB, N=68 n (%)	Odds ratio (95% CI)	Nominal P-value ^b
Disease Duration				
<2 years	12/38 (31.6)	23/40 (57.5)	2.93 (1.16, 7.41)	.0233
≥2 years	3/29 (10.3)	17/28 (60.7)	13.36 (3.23, 55.28)	.0003
IgG4-RD Manifestation				
Newly Diagnosed	8/31 (25.8)	18/31 (58.1)	3.98 (1.36, 11.67)	.0118
Recurrent	7/36 (19.4)	22/37 (59.5)	6.08 (2.12, 17.44)	.0008
Highest known IgG4 Serum Level				
< Median	10/34 (29.4)	22/33 (66.7)	4.76 (1.69, 13.41)	.0031
≥ Median	5/33 (15.2)	18/35 (51.4)	5.90 (1.84, 18.99)	.0029
ACR/EULAR Score				
< Median	7/34 (20.6)	17/31 (54.8)	4.62 (1.53, 14.00)	.0068
≥ Median	8/33 (24.2)	23/37 (62.2)	5.02 (1.77, 14.24)	.0025
CD20 B cell count				
< Median	6/33 (18.2)	16/26 (61.5)	7.54 (2.25, 25.21)	.0010
≥ Median	5/24 (20.8)	21/35 (60.0)	5.72 (1.73, 18.91)	.0043
Prior Maintenance Therapy				
Yes	0/12 (0.0)	6/11 (54.5)	N/A ^c	N/A ^c
No	15/55 (27.3)	34/57 (59.6)	3.94 (1.78, 8.72)	.0007

*Flare-free, corticosteroid-free complete remission is defined as the absence of evident disease activity at week 52; defined as an IgG4-RD Responder Index score of 0 or determination by the investigator that no disease activity is present (on the basis of physical, laboratory, pathology, or other evidence), no AC-determined flare during the RCP of the trial, and no corticosteroid treatment for flare or disease control beyond the protocol required prednisone taper.

^bP-values should be interpreted with caution due to the questionable reliability of the statistical test based on the small sample sizes.

^cNot estimable due to 0% response in placebo arm.

Resultados

- **Reducción consistente de recaídas** con inebilizumab vs placebo en todos los subgrupos.
- **Hazard ratios similares** entre subgrupos.
- **Más remisiones sin brotes y sin corticoides** a la semana 52.
- **Perfil de seguridad estable**, sin señales nuevas.

Conclusión

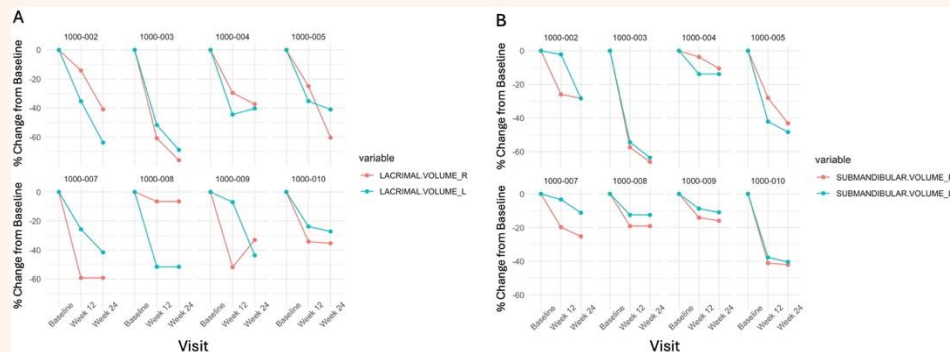
- **Inebilizumab es eficaz y seguro** independientemente de características basales.
- **Válido para un amplio perfil de pacientes** con IgG4-RD.

MITIGATE – Inebilizumab en IgG4-RD

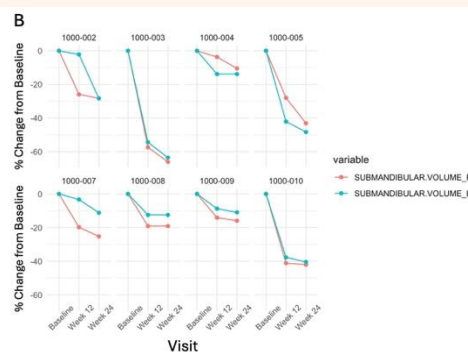
- Ensayo fase 3: reducción significativa del riesgo de brote frente a placebo
- **Eficacia consistente** en todos los subgrupos basales (IgG4, duración, CD20, ACR/EULAR, tto. previo)
- **Pero** un porcentaje de pacientes **recae pese a inebilizumab**
- **Sin biomarcadores clínicos ni serológicos útiles** para predecir recaída
- Posibles **mecanismos inflamatorios residuales independientes de células B**
- Necesidad de **estrategias personalizadas y nuevas dianas inmunológicas**

ABSTRACT NUMBER: 1172

A Phase II, Single-Site, Open-Label Study of Zanubrutinib in Patients with IgG4-Related Disease



Cambios en el volumen glandular en FDG-PET/MRI

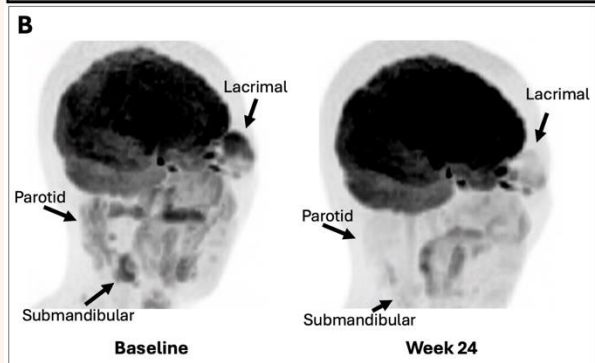
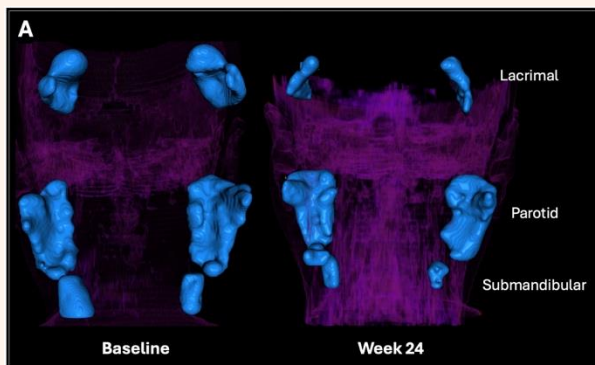


Objetivo

- Evaluar **zanubrutinib** (inhibidor de BTK) como **terapia no depletiva** en IgG4-RD.
- Alternativa a **tratamientos B-depletores** (rituximab/inebilizumab) para reducir **riesgo de inmunosupresión crónica**.

Métodos

- **Ensayo fase 2** (prueba de concepto, abierto) – NCT04602598
- **10 pacientes** con IgG4-RD activa (glándulas **lagrimales y/o submandibulares**)
- **Zanubrutinib oral 80 mg/12h – 24 semanas**
- **Sin corticoides** ni inmunosupresores de base
- Evaluación:
 - **Volumen glandular (FDG-PET/MRI)**
 - **Actividad metabólica inflamatoria**
 - **IgG4 sérica**
 - **Seguridad**



Resultados

- -45% volumen glándulas lagrimales ($p < 0.001$)
- -30% volumen glándulas submandibulares ($p < 0.001$)
- -91% carga metabólica inflamatoria (TLG)
- -417 mg/dL IgG4 sérica
- **Seguridad aceptable:** efectos adversos leves; 1 caso grave (COVID-19)

Conclusión

- **Zanubrutinib eficaz como monoterapia** en IgG4-RD
- **Mejora clínica y radiológica significativa**
- **No requiere glucocorticoides**
- **Alternativa prometedora no depletiva**
- **Necesita ensayos confirmatorios fase 3**

Cambios en el volumen glandular y actividad metabólica en FDG-PET/MRI

ABSTRACT NUMBER: 1789

Spatial Analysis of Advanced Osteoarthritis Synovial Tissue

Objetivo

- Investigar **mecanismos inmunes sinoviales** asociados a **mala recuperación tras TKA**.

Métodos

- **23 sinoviales** analizadas con **microscopía multiplex**.
- Estudio de **interacciones celulares** e **inflamación local**.

Resultados

- **Inflamación heterogénea** con **focos T celulares**.
- **Proximidad CD4+ – endotelio** → **peor función** a 12 meses.

Conclusión

- **Arquitectura inmunológica sinovial** puede predecir resultados tras TKA.
- **CD4–endotelio**: posible **biomarcador pronóstico**.

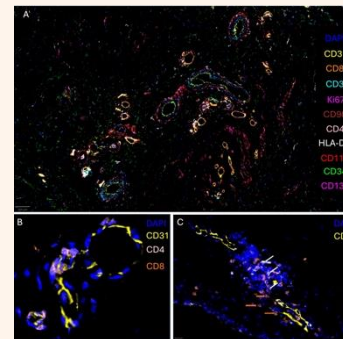
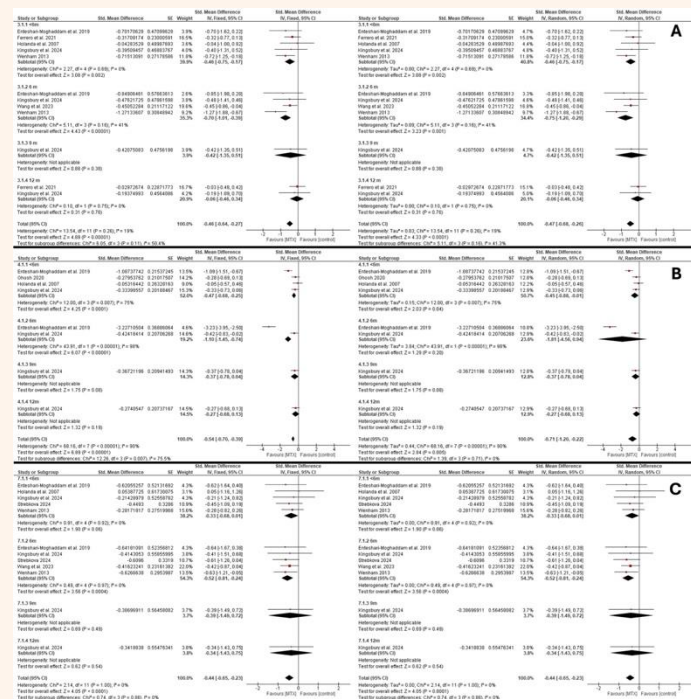


Table 1: Patient Data.

Patient Diagnosis (sample n)	Median Age (min – max)	Median BMI	KOOS JR Pre-operative Average (St. Dev)	KOOS JR 12 months post-TKA Average (St. Dev)
Osteoarthritis (OA) (20)	67 (52-85)	31.8	39.9 (15.6)	79.5 (13.0)
Inflammatory Arthritis (2)	29 (29-48)	22.9	41.9 (15.0)	75.0 (35.3)
Revision due to Infection (1)	NA	NA	NA	NA
All Patients (23)	66 (29-85)	31.6	40.1 (15.2)	79.0 (15.1)

ABSTRACT NUMBER: 0332

Safety, Short- and Long-Term Efficacy of Methotrexate in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis



Revisión sistemática + meta-análisis (14 estudios, 1251 pacientes)
Mejora significativa del dolor (SMD -0.47), máxima a 6 meses
Mejora de función física (SMD -0.53) y rigidez (SMD -0.44)
Beneficio corto-medio plazo (↓ efecto a 12 meses)
Efectos adversos leves aumentan, pero sin incremento de graves
Posible utilidad en OA con componente inflamatorio
Se necesitan ensayos grandes y fenotipados por inflamación