

Die Rolle der Eosinophilen in der Physiologie und bei Krankheiten: Ist die vollständige Depletion der Eosinophilen das Ziel?



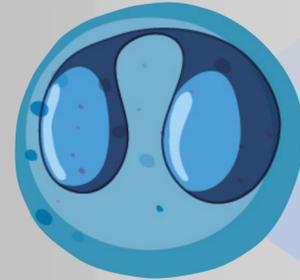
Dr Enrico Hefler
Humanitas University
Mailand, Italien

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *touchIME® übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Die Rolle von Eosinophilen bei der Homöostase und bei Krankheiten

Physiologische Rollen von Eosinophilen



Eosinophiler

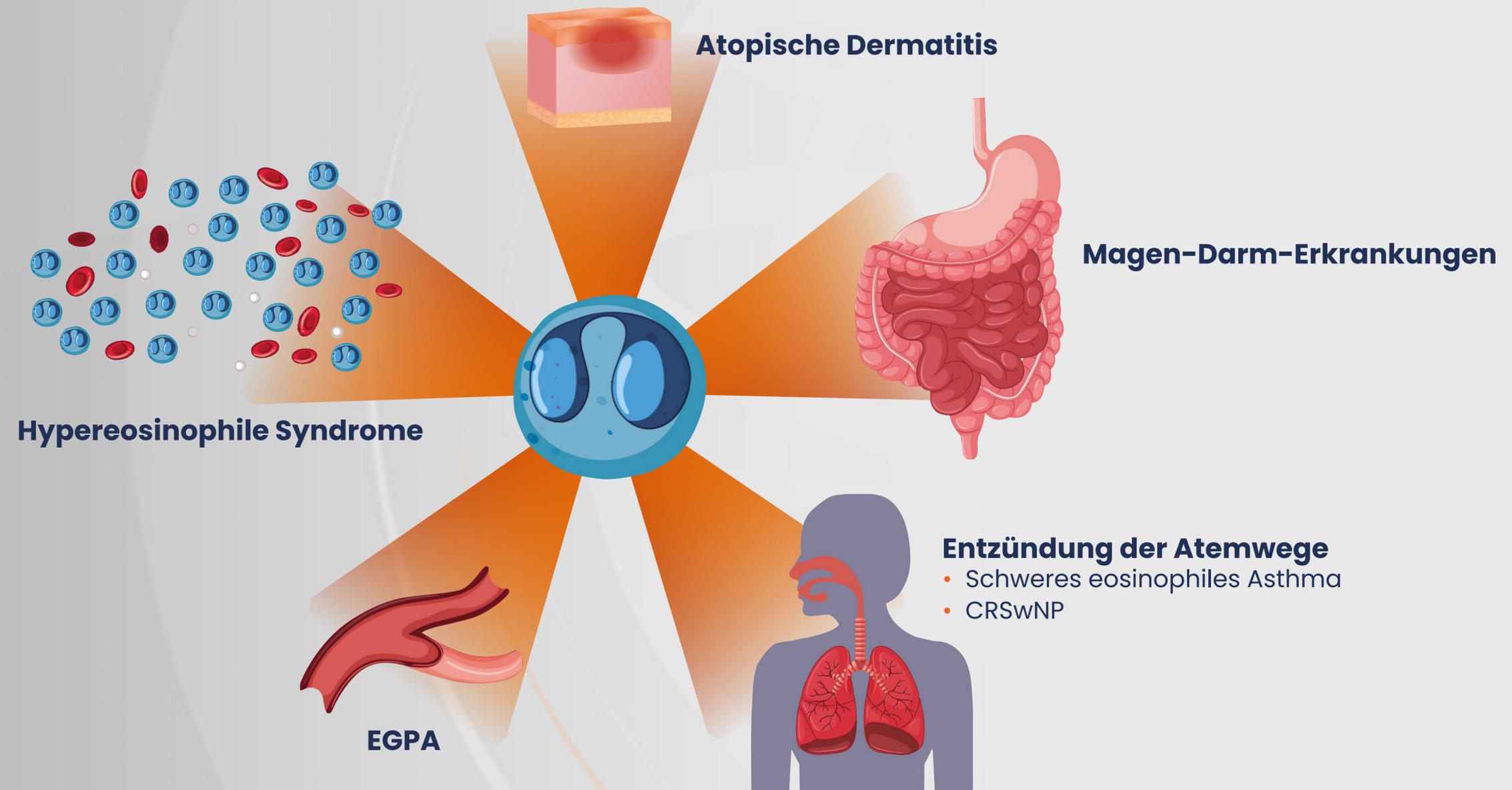
Immunantwort

- Herstellung von zytotoxischen Mediatoren (MBP, EPA, ECP, EDN)
- Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen
- Abwehrmechanismus des Wirts gegen parasitische, virale, Pilz- und bakterielle Infektionen

Gewebehomöostase

- Metabolische Homöostase
- Wundheilung
- Epithelumbau in den Atemwegen
- Homöostase in der Darmumgebung und Mikrobiota

Pathogene Rollen von Eosinophilen



Die Biologie von Eosinophilen und IL-5

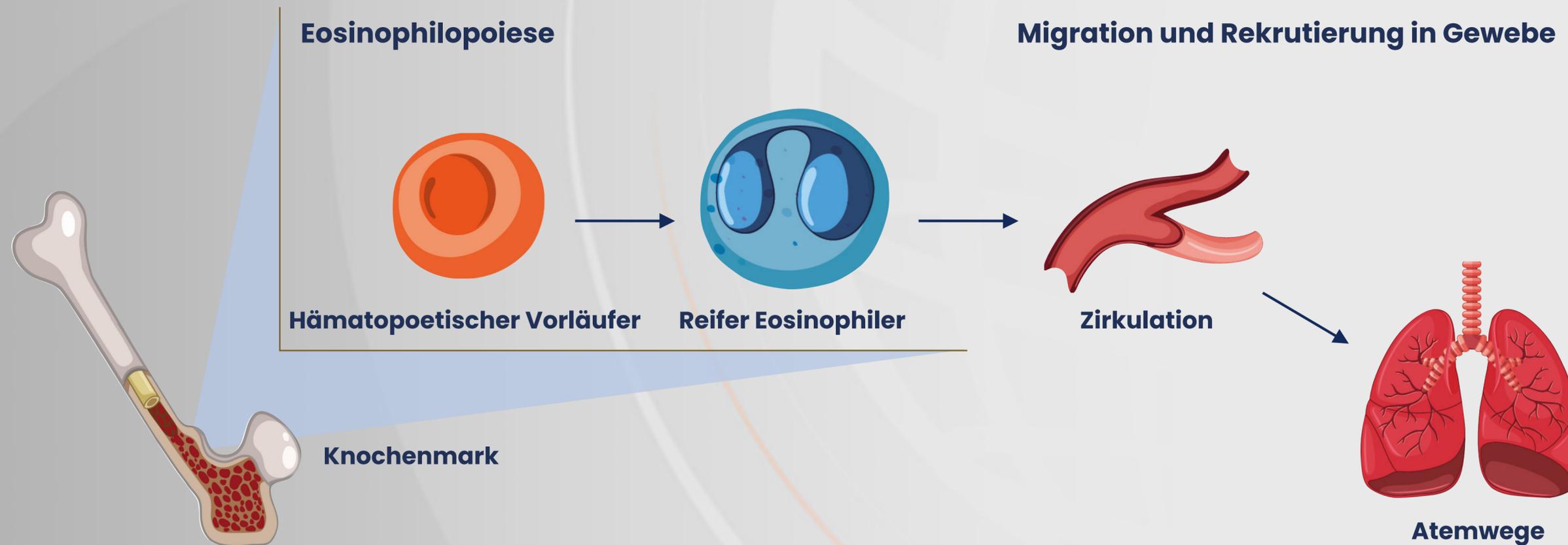
Teil **1** von **2**

IL-5

- Fördert die eosinophile Differenzierung und Reifung aus hämatopoetischen Vorläuferzellen

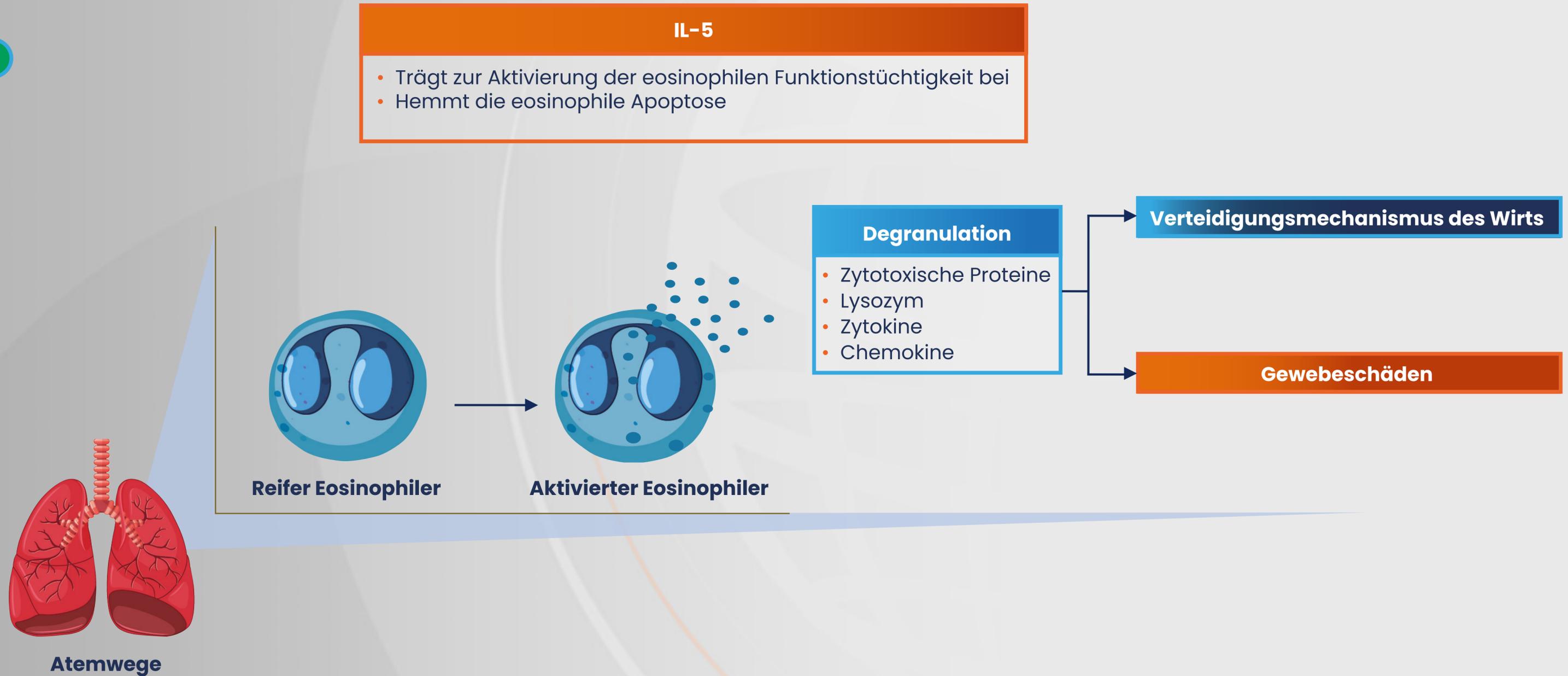
IL-5

- Synergische Wirkung mit Eotaxinen, trägt zur eosinophilen Rekrutierung für die Atemwege bei
- Induziert eosinophile Haftung und die Migration in der extrazellulären Matrix, die einen Transport zu den Bronchien ermöglicht

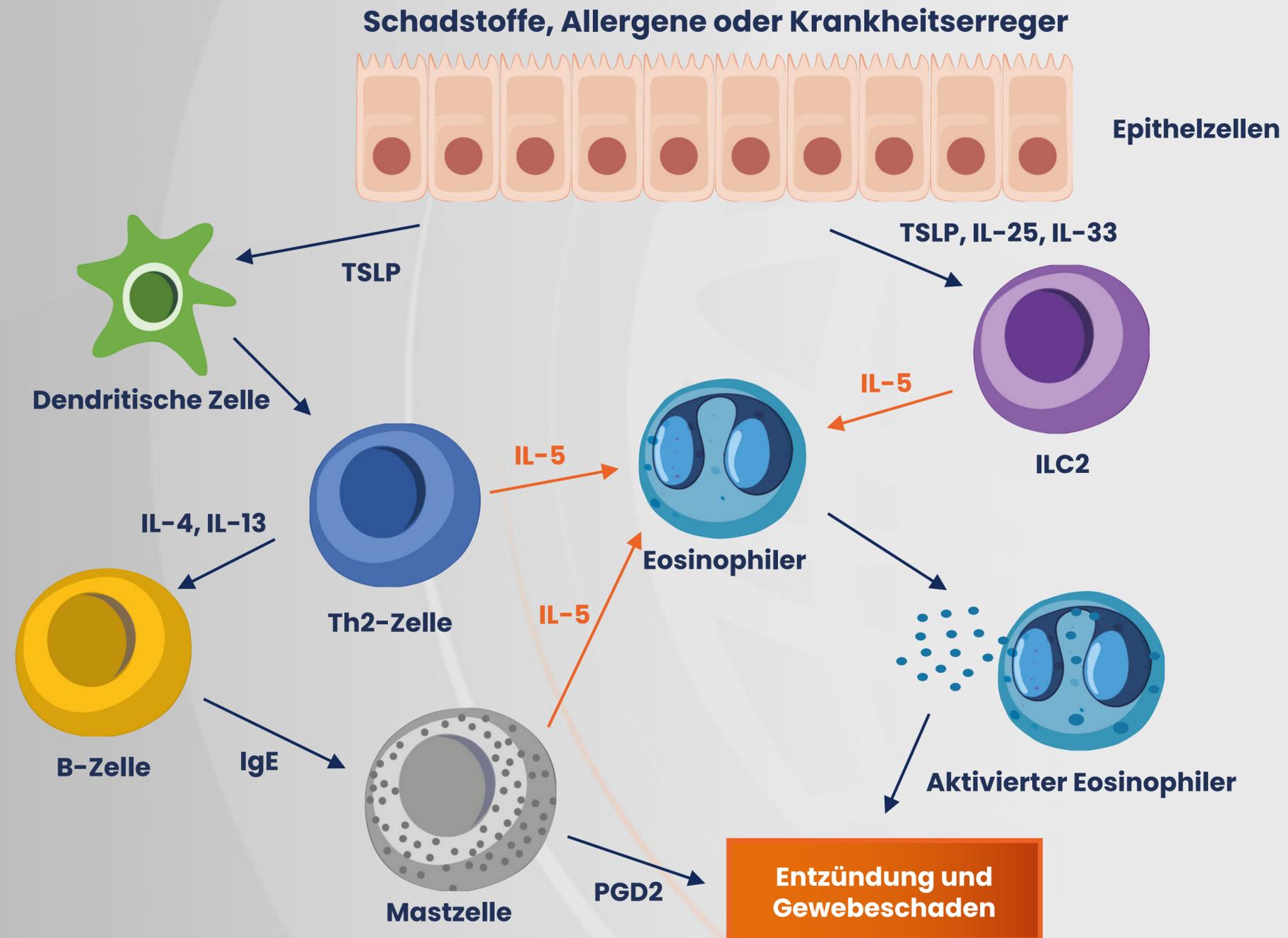


Die Biologie von Eosinophilen und IL-5

Teil **1** von **2**



Physiologische Rollen von Eosinophilen



Eosinophile bei Homöostase und Krankheit

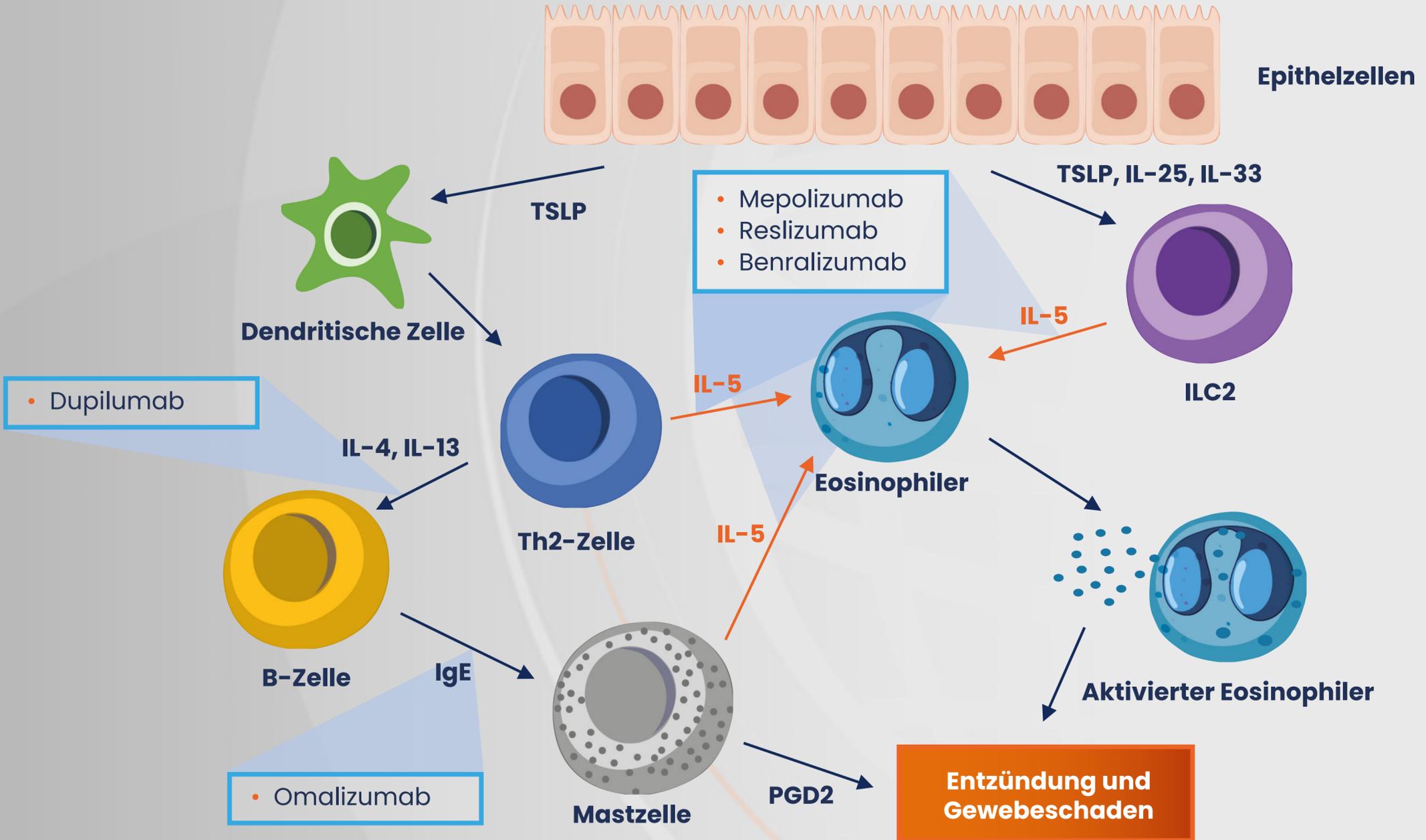
Eosinophile spielen eine zentrale Rolle bei der physiologischen Immunantwort und Gewebemhomöostase

Übermäßige oder dysregulierte eosinophile Aktivierung treibt die Pathogenese entzündlicher Erkrankungen in verschiedenen Geweben und Organen voran, unter anderem Typ-2-Asthma

IL-5 ist das Schlüsselzytokin, das alle Stadien des Lebenszyklus von Eosinophilen unterstützt, angefangen bei der Eosinophilopoiese über die Migration zu den Geweben bis hin zur Aktivierung

Immunbiologie der eosinophilen Therapie

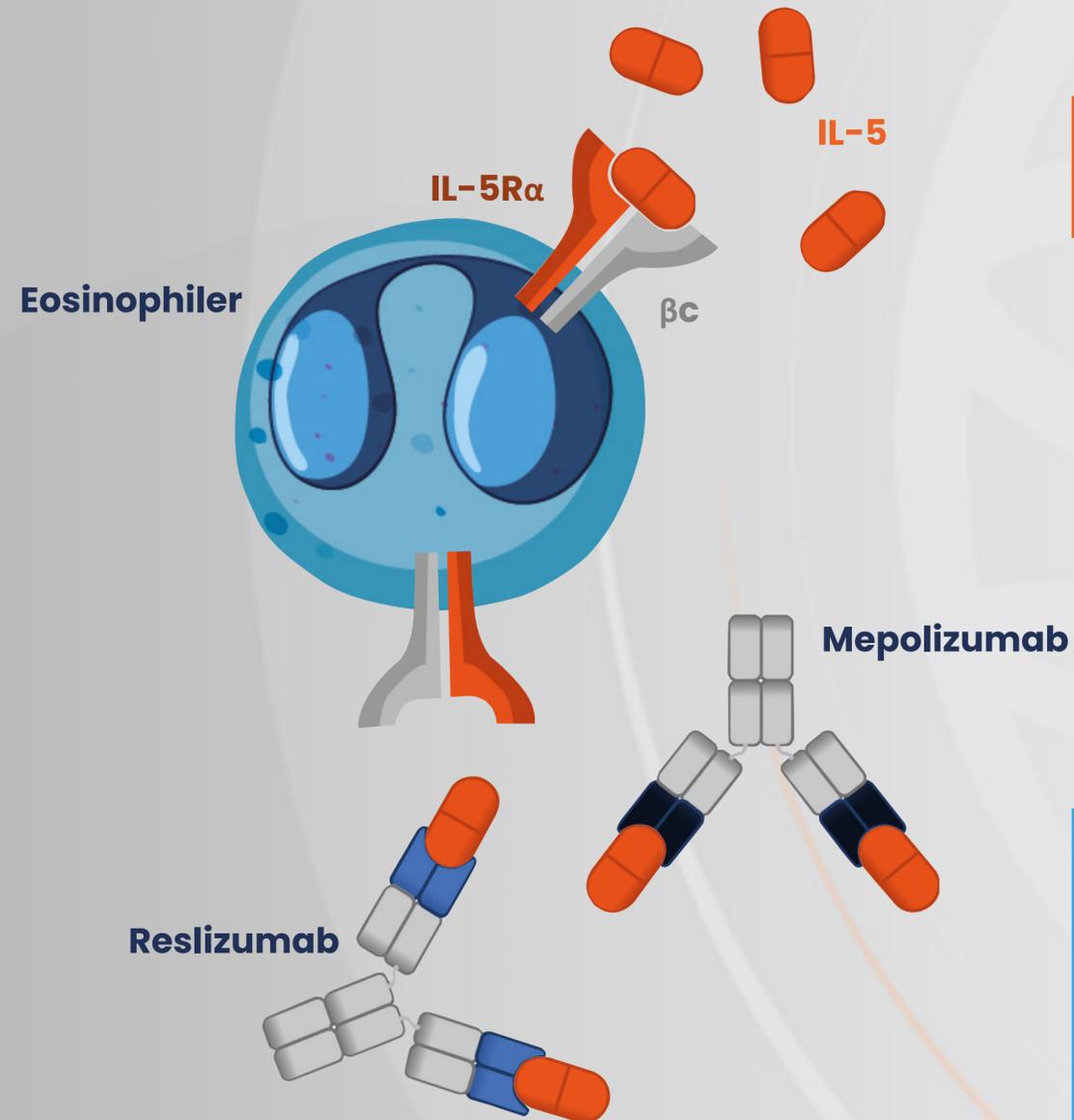
Zugelassene biologische Wirkstoffe und molekulare Ziele



IgE, Immunglobulin E; IL, Interleukin; ILC2, Gruppe 2 angeborene Lymphzellen; PGD2, Prostaglandin D2; Th2, T-Helfer 2; TSLP, thymisch-stromales Lymphopoietin. Pelaia C, et al. *Front Immunol.* 2020;11:603312.

Mepolizumab und Reslizumab

Anti-IL-5 monoklonale Antikörper



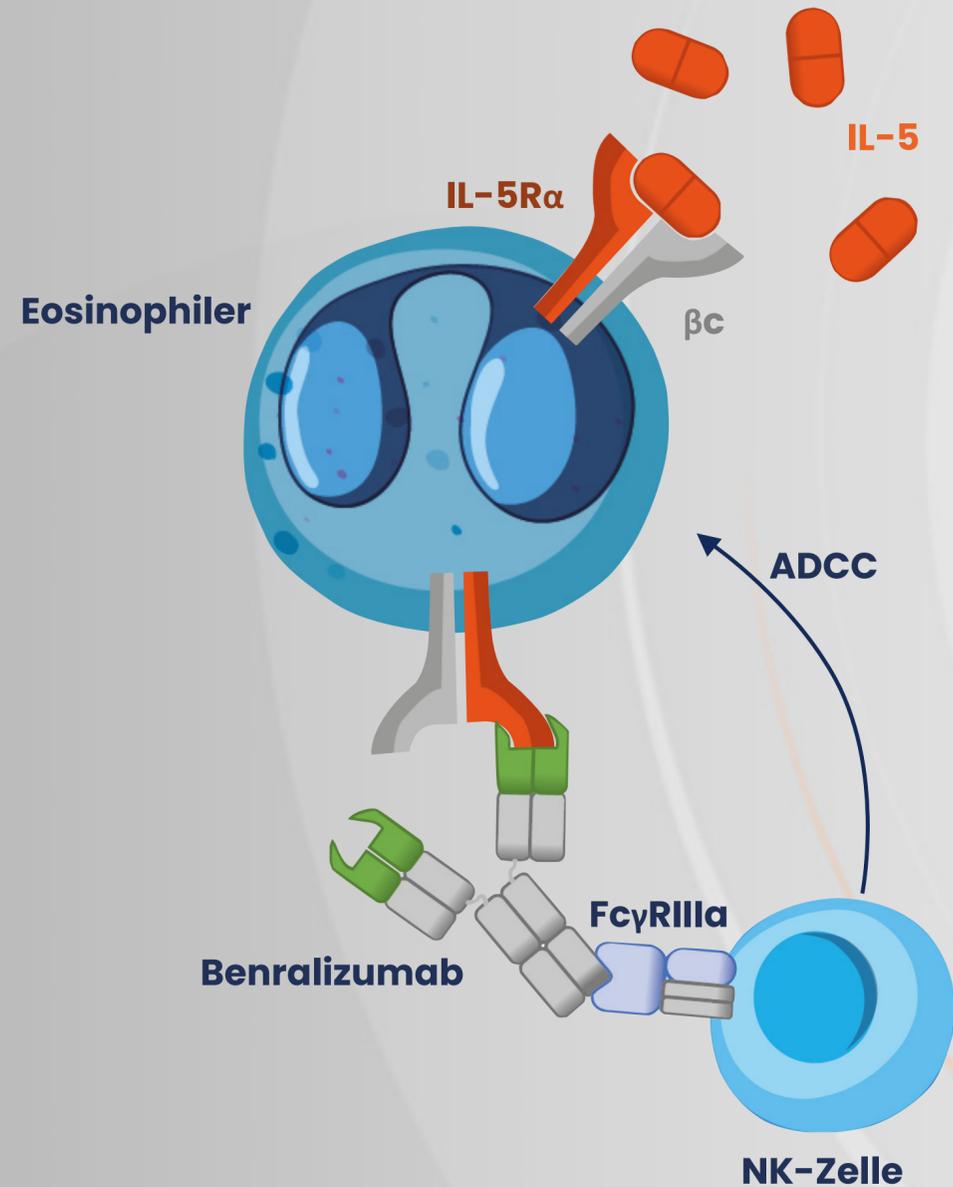
Eosinophile Reifung, Aktivierung,
Migration und Überleben

IL-5-Hemmung

- Reduzierte Eosinophilopoese
- Reduzierte Migration zu Geweben
- Hemmung der eosinophilen Aktivierung
- Reduziertes Überleben / erhöhte Apoptose

Benralizumab

Anti-IL-5R α monoklonaler Antikörper



**Eosinophile Reifung, Aktivierung,
Migration und Überleben**

ADCC

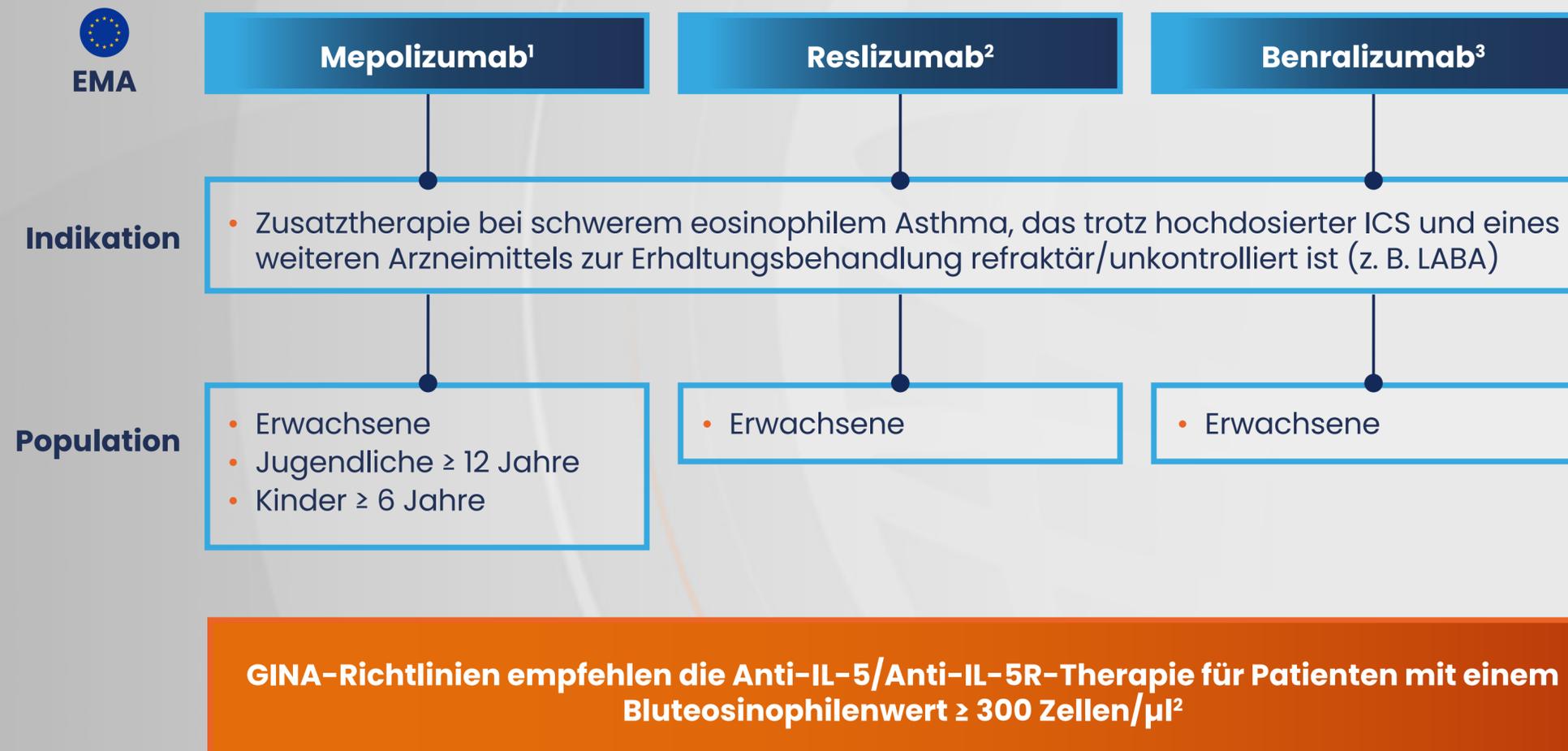
- Induktion der Apoptose
- Depletion der Eosinophilen

IL-5-Hemmung

- Reduzierte Eosinophilopoese
- Reduzierte Migration zu Geweben
- Hemmung der eosinophilen Aktivierung
- Reduziertes Überleben / erhöhte Apoptose

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

EMA-Zulassung und empfohlene Anwendung bei Asthma



EMA, Europäische Arzneimittelagentur; GINA, Globale Initiative für Asthma; ICS, intranasale Kortikosteroide; LABA, lang wirkende Beta-Agonisten; SPC, Zusammenfassung der Produktmerkmale.
1. EMA. Mepolizumab SPC, 2019. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021);
2. EMA. Reslizumab SPC, 2019. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_en.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021);
3. EMA. Benralizumab SPC, 2020. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021);
4. GINA-report, 2020. Verfügbar unter: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (abgerufen am 11. February 2021).

Mepolizumab

Indikationen für eosinophile entzündliche Erkrankungen außer Asthma

Hypereosinophiles Syndrom



- Orphan-Drug-Designation¹



- Zugelassene Indikation²

EGPA (Churg-Strauss-Syndrom)



- Orphan-Drug-Designation¹



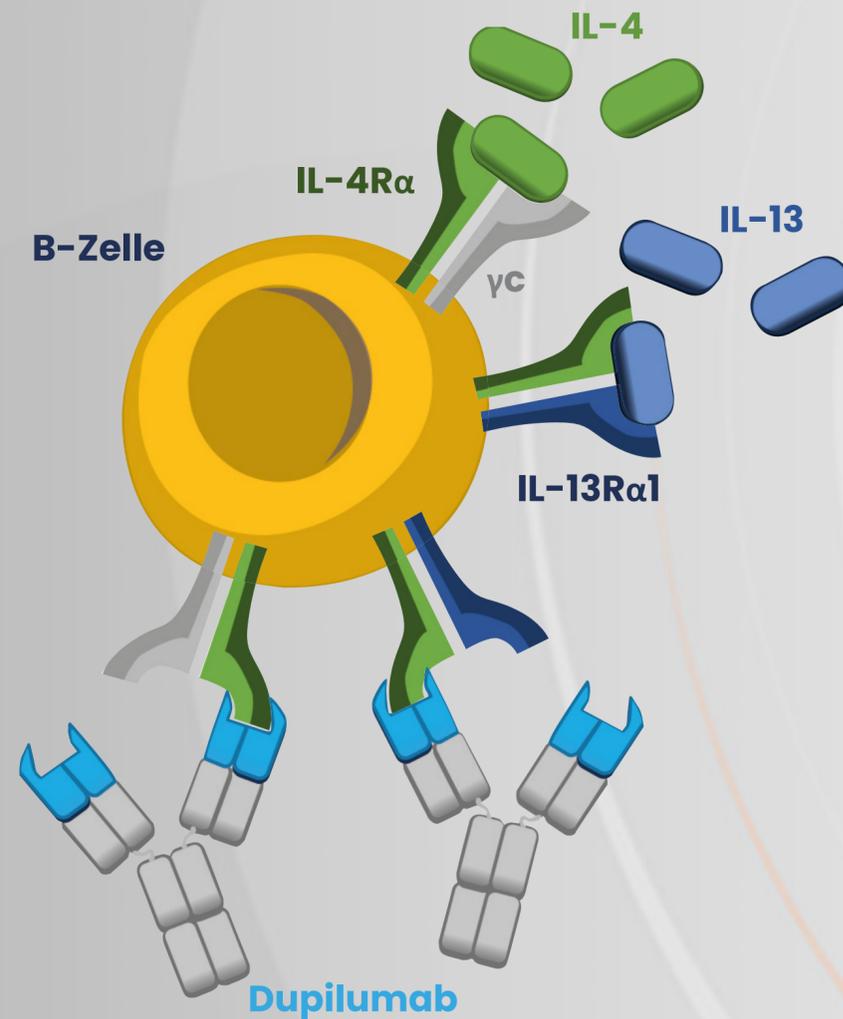
- Zugelassene Indikation²

EGPA, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; FDA, US Food and Drug Administration; PI, Verschreibungsinformationen.

1. EMA. Mepolizumab, public summary of opinion on orphan designation for hyper eosinophilic syndrome, 2020. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/04/213-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-hypereosinophilic_en.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021); 2. FDA. Mepolizumab PI, 2020. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761122s005lbl.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021); 3. EMA. Mepolizumab, public summary of opinion on orphan designation for Churg Strauss syndrome, 2020. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1116-public-summary-opinion-orphan-designationmepolizumab-treatment-churg-strauss-syndrome_en.pdf (abgerufen am 8. Februar 2021).

Dupilumab

Anti-IL-4R α monoklonaler Antikörper



IgE-Klassenumschaltung und eosinophile Chemotaxis

Unterdrückung der IL-4- und IL-13-Signalisierung

- Unterdrückung der IgE-Klassenumschaltung
- Verhinderung der Mastzellenaktivierung
- Reduzierte eosinophile Chemotaxis

Dupilumab

EMA-zugelassene Indikationen und empfohlene Anwendung bei Asthma



Schweres Asthma (Zusatzerhaltung)¹

- Erwachsene
- Jugendliche ≥ 12 Jahre

GINA-Richtlinien empfehlen Anti-IL-4R-Therapie für Patienten mit FeNO ≥ 25 ppb oder Bluteosinophilenanzahl ≥ 150 Zellen/ L^2

Atopische Dermatitis¹

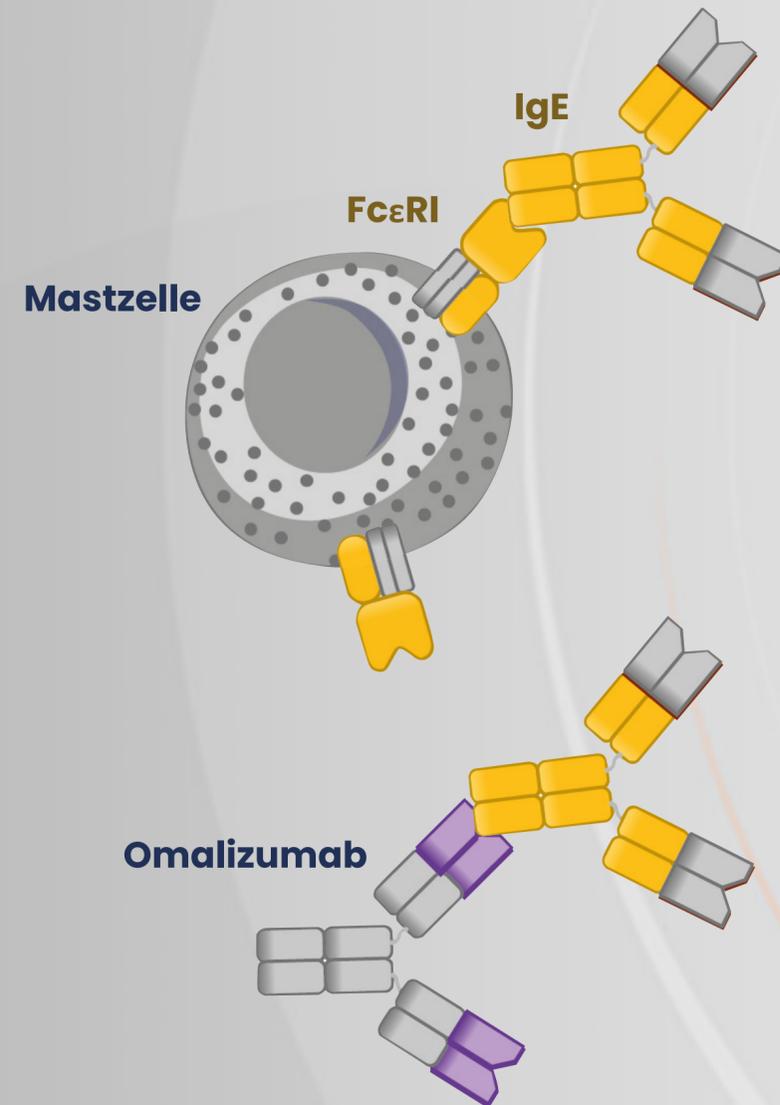
- Erwachsene
- Jugendliche ≥ 12 Jahre
- Kinder ≥ 6 Jahre

Schwere CRSwNP (Zusatz zu ICS)¹

- Erwachsene, die nicht auf ICS oder Operation angesprochen haben

Omalizumab

Anti-IgE monoklonaler Antikörper



IgE-vermittelte allergische
Entzündungsreaktion

Unterdrückung der IgE-Signalisierung

- Reduzierte Freisetzung von entzündungsfördernden Vermittlern
- Reduzierte Entzündungsreaktion

Omalizumab

EMA-zugelassene Indikationen und empfohlene Anwendung bei Asthma



Allergisches Asthma¹

- Erwachsene
- Jugendliche ≥ 12 Jahre
- Kinder ≥ 6 Jahre

GINA-Richtlinien empfehlen Anti-IgE-Therapie für Patienten mit Sensibilisierung auf Hautstichtest oder spezifische IgE²

Chronische spontane Urtikaria (Zusatz)¹

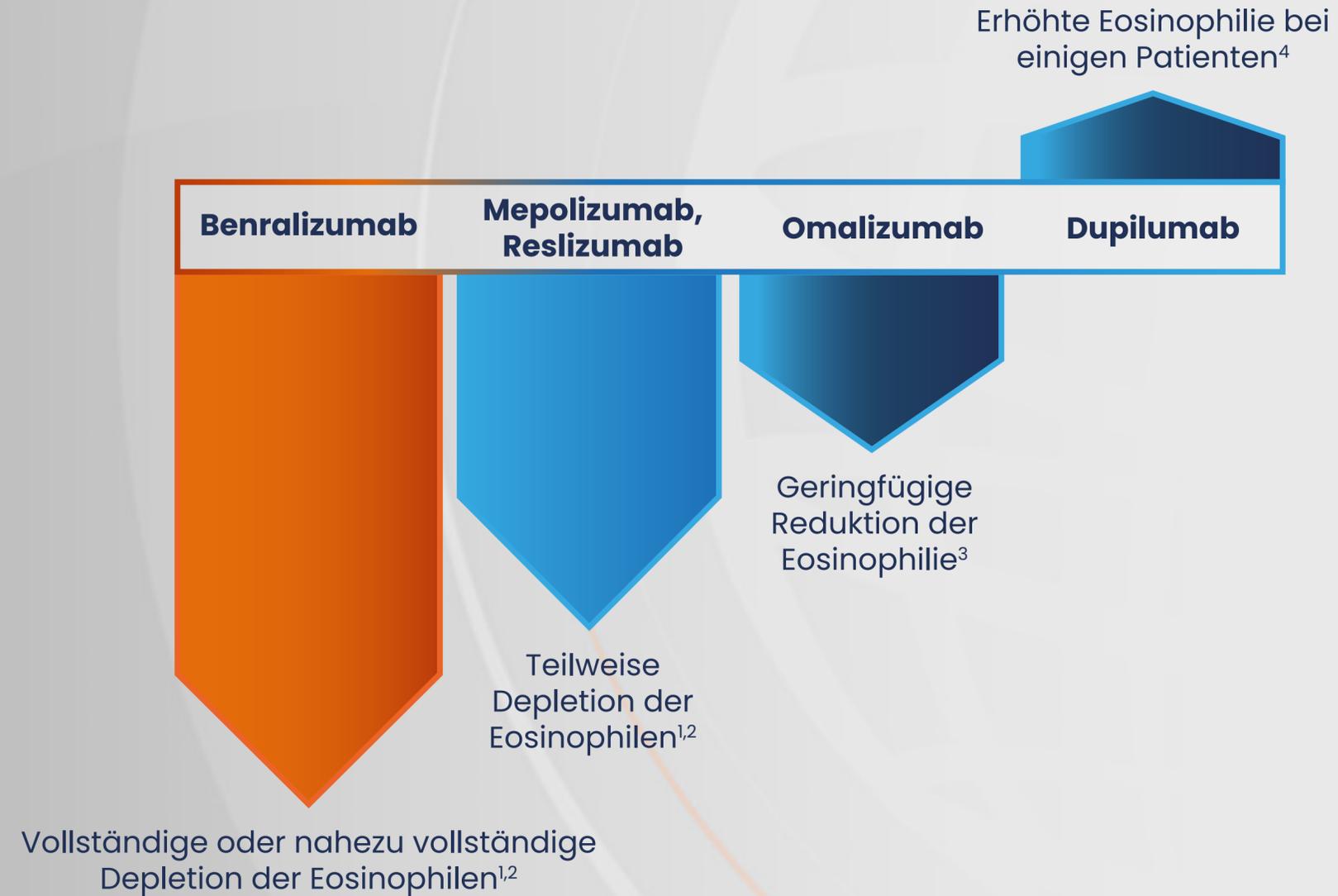
- Erwachsene
- Jugendliche ≥ 12 Jahre
- die nicht auf H₁-Antihistamine ansprechen

Schwere CRSwNP (Zusatz zu ICS)¹

- Erwachsene, die nicht auf ICS ansprechen

Vollständige vs teilweise Depletion der Eosinophilen

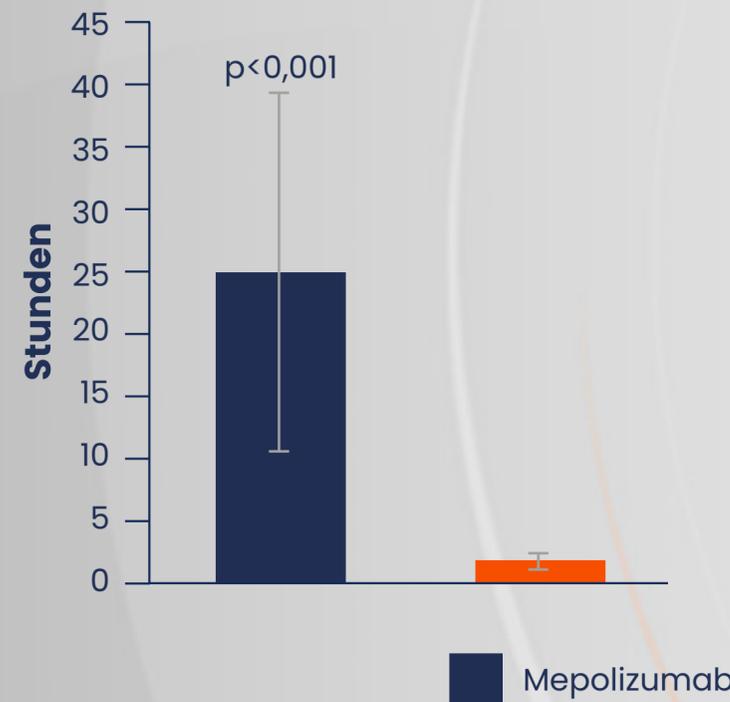
Auswirkungen von Biologika auf die Eosinophilenzahl



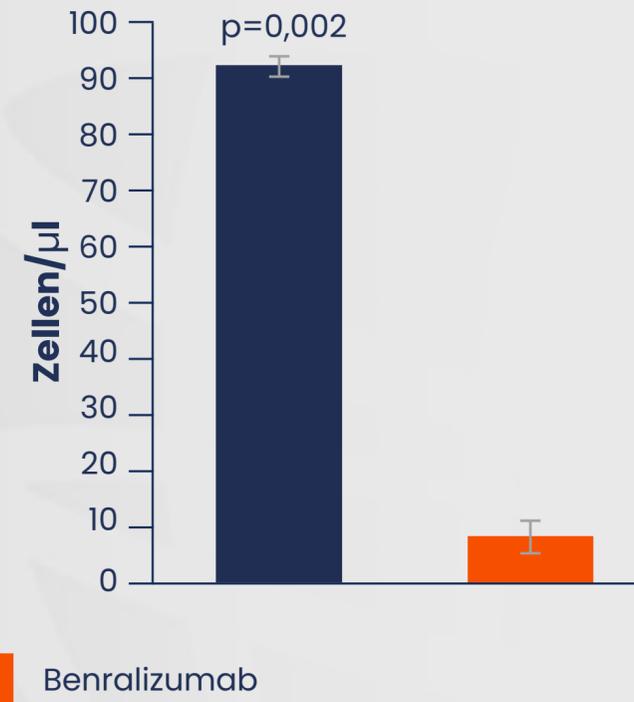
Vollständige vs teilweise Depletion der Eosinophilen

Daten aus einer Unterstudie der Oxford Airways Study¹

Mittlere Zeit bis zu 50 % Reduktion der Bluteosinophilenzahl



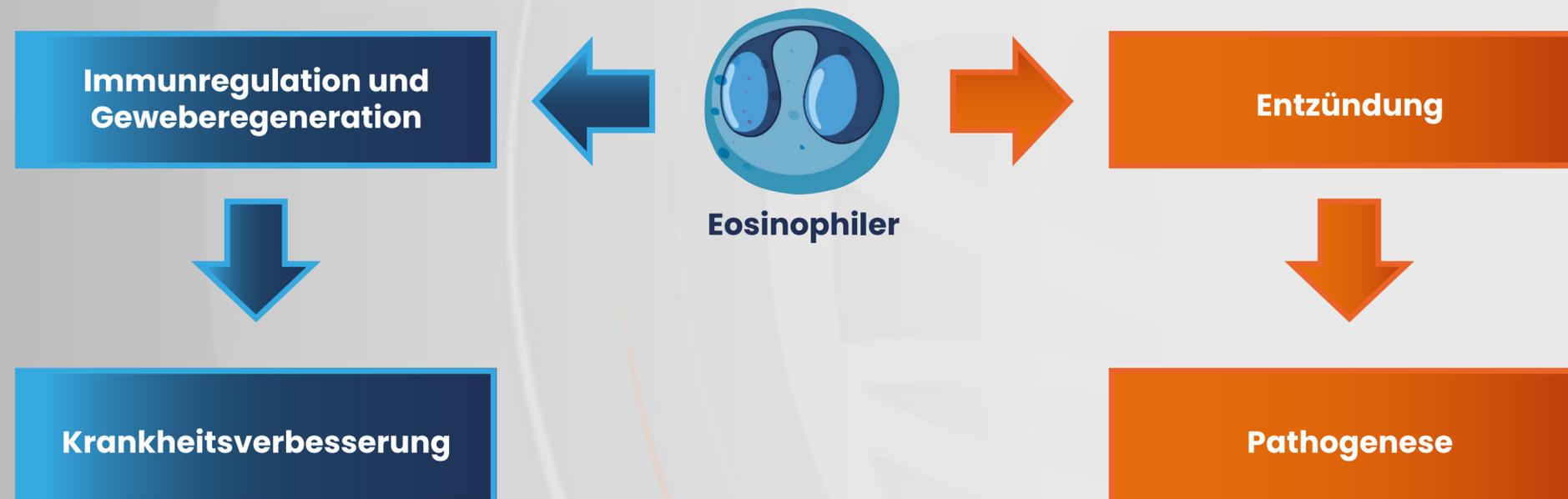
Geometrische mittlere Eosinophilenzahl 30 Tage nach der Behandlung



- Benralizumab verursacht eine schnelle und fast vollständige Depletion der Eosinophilen im Vergleich zu Mepolizumab¹
- Depletion der Eosinophilen durch Benralizumab-Behandlung erhöht nicht das Risiko von Infektionen oder Bösartigkeiten²

Vollständige vs teilweise Depletion der Eosinophilen

Ausgeprägte eosinophile Untergruppen üben unterschiedliche Funktionen aus und können bei entzündlichen Erkrankungen unterschiedliche Rollen spielen



Eosinophile Therapie

Biologika, die auf die IL-5-Signalisierung oder auf andere Mechanismen abzielen, die Typ-2-Entzündungen (IL-4/IL-13, IgE) vorantreiben, sind wirksame Behandlungen für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

Biomarker wie IgE-Spiegel, FeNO und Eosinophilenzahl lenken die Wahl des zu verwendenden Biologikums und können Informationen zu den Chancen auf einen Behandlungserfolg geben.

Es wird immer noch darüber diskutiert, ob eine vollständige Depletion der Eosinophilen ein wünschenswertes Behandlungsergebnis sein kann.

Pipeline-Therapien für eosinophile immunologische Erkrankungen

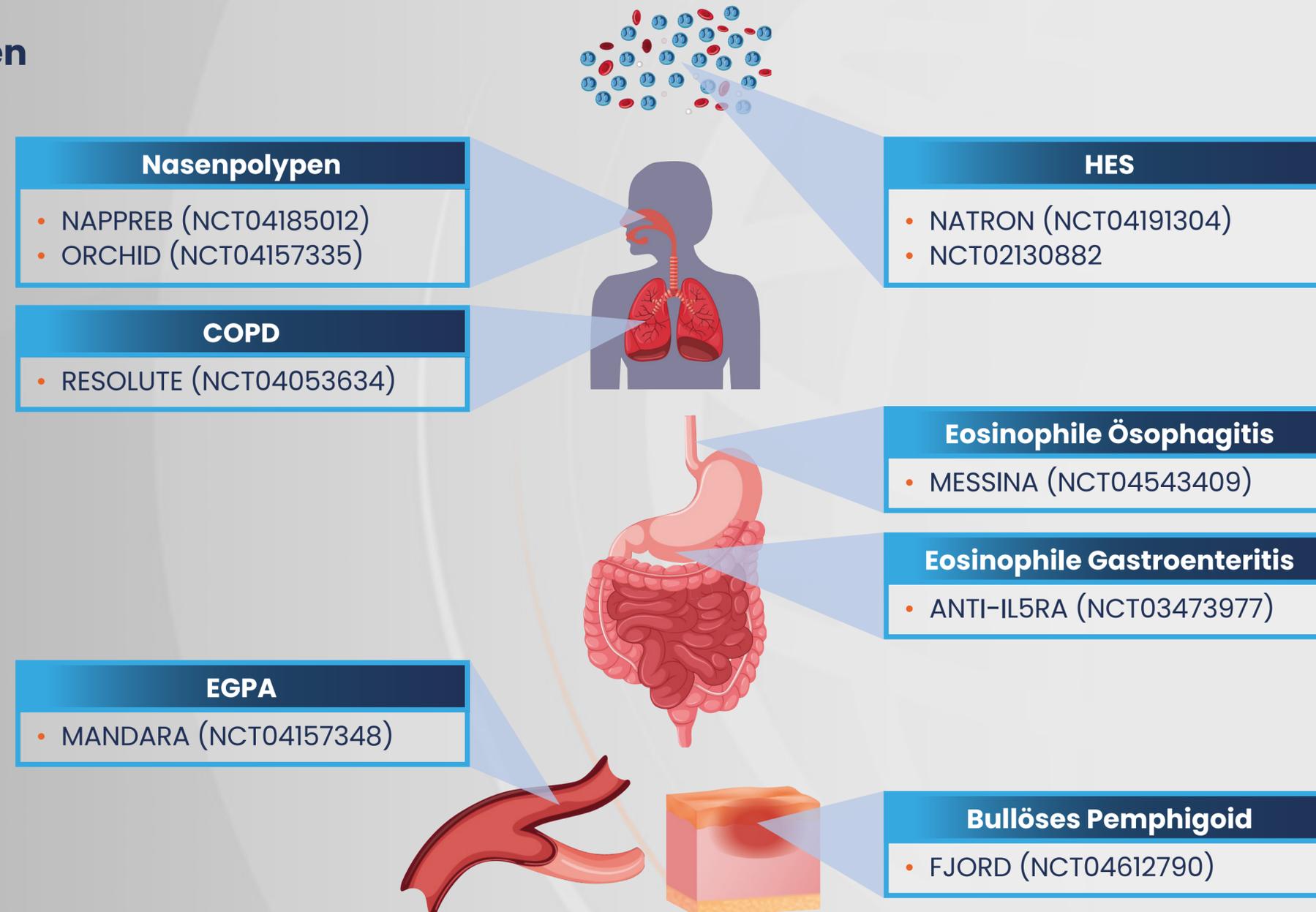
Zugelassene Biologika in neuen Krankheitsumgebungen: Mepolizumab

Laufende Phase-III-Studien



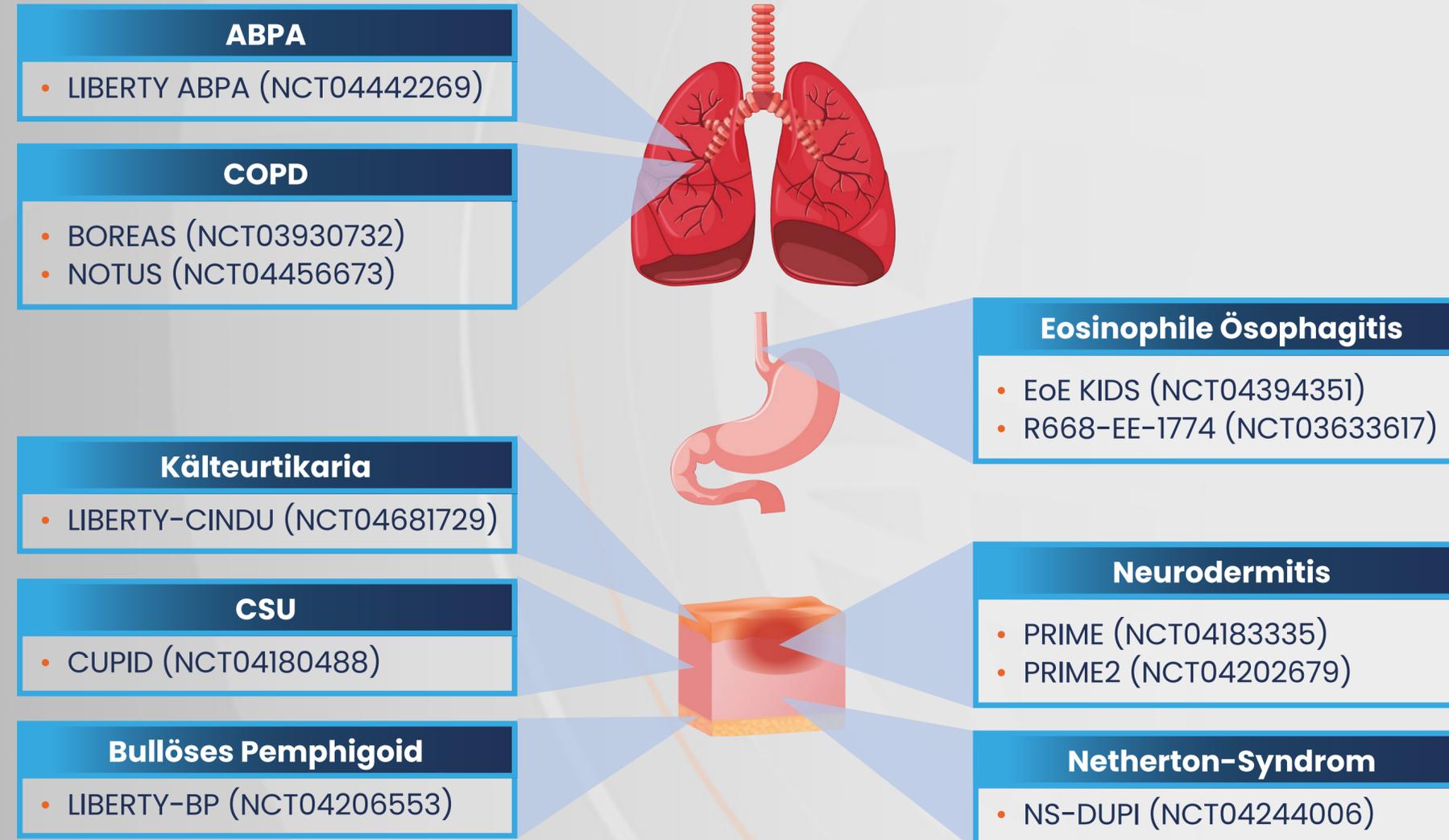
Zugelassene Biologika in neuen Krankheitsumgebungen: Benralizumab

Laufende Phase-III-Studien



Zugelassene Biologika in neuen Krankheitsumgebungen: Dupilumab

Laufende Phase-III-Studien

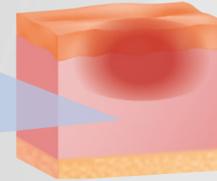


Zugelassene Biologika in neuen Krankheitsumgebungen: Omalizumab

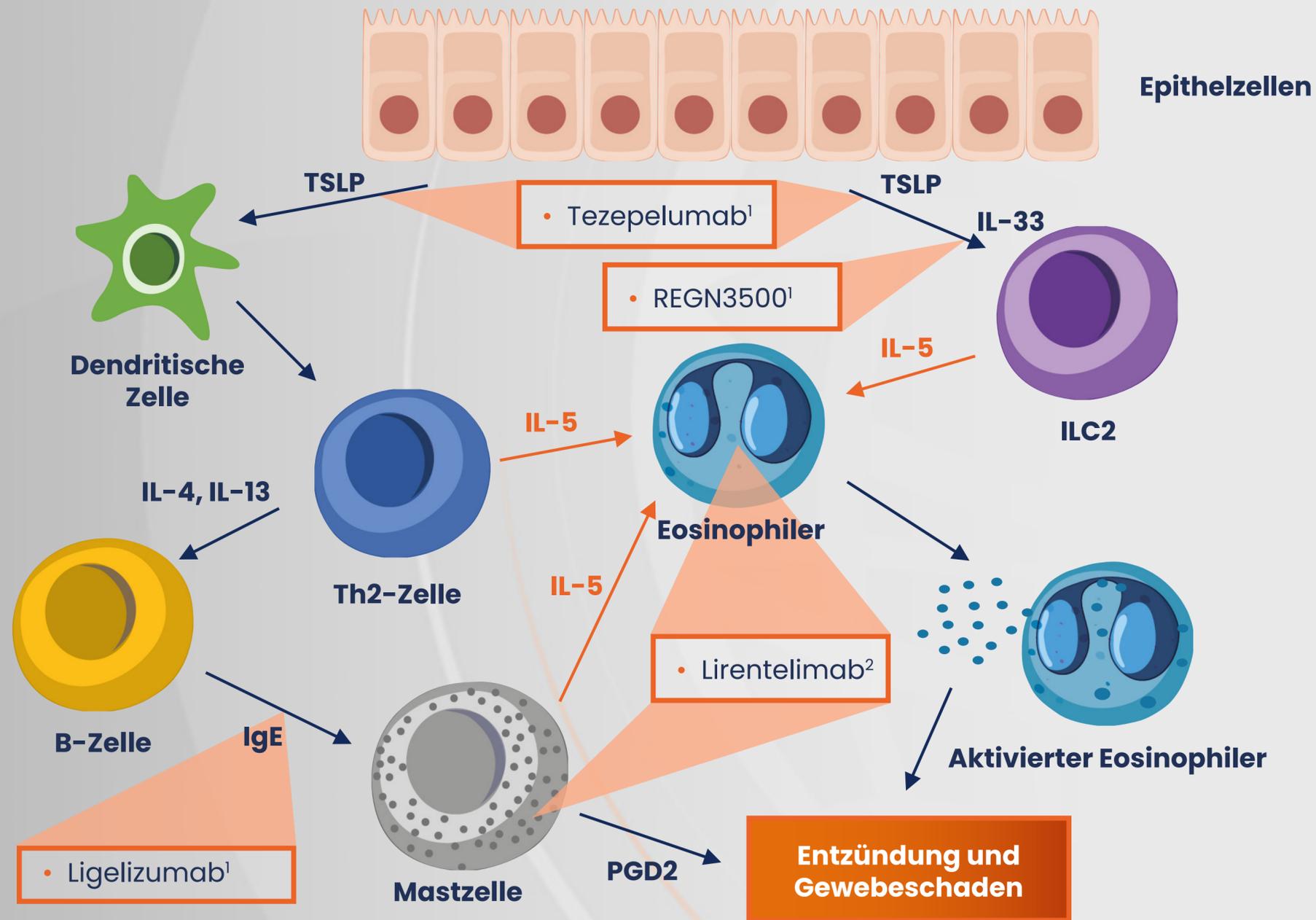
Laufende Phase-III-Studie

Bullöses Pemphigoid

- NCT04128176

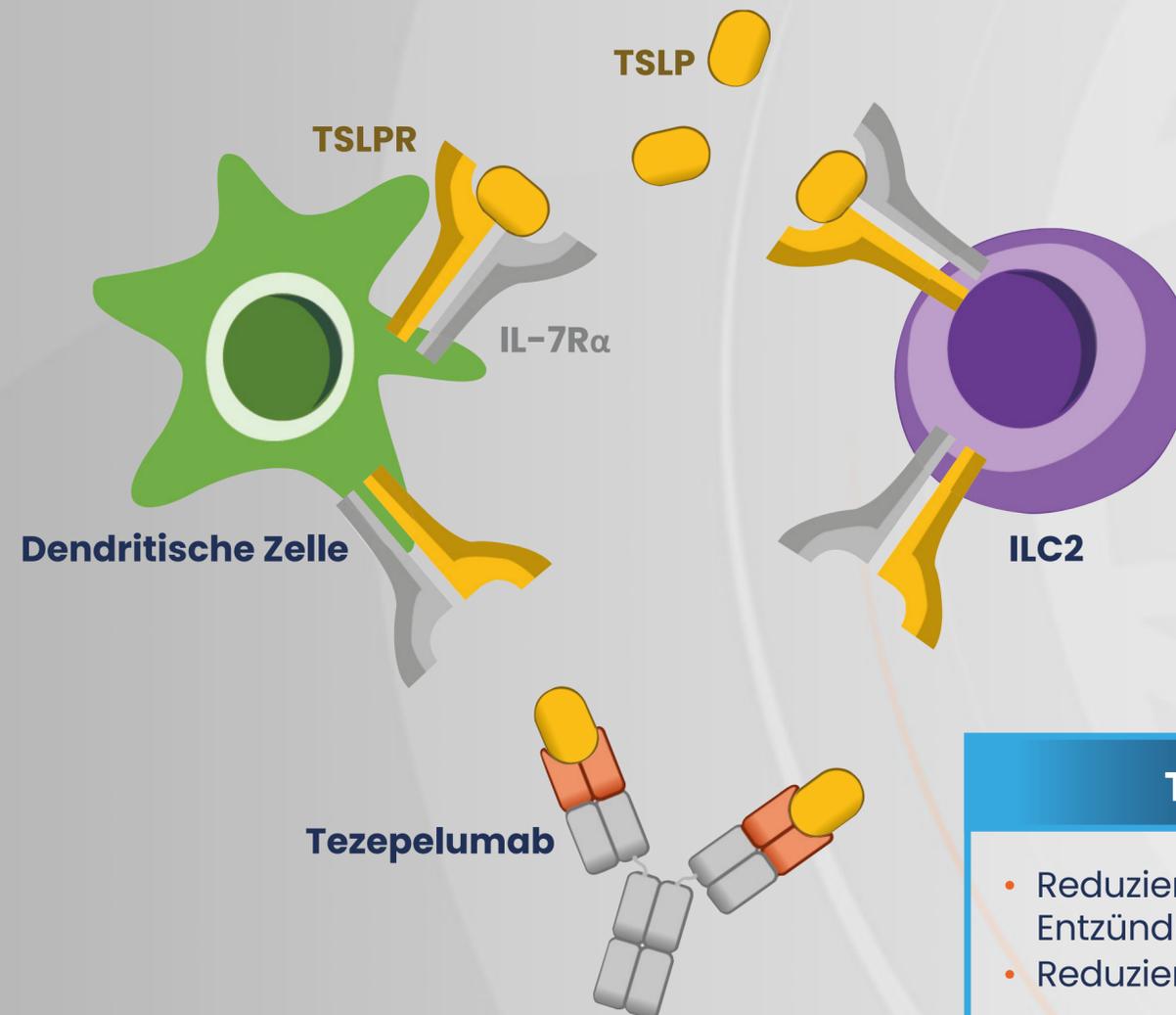


Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen



Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Tezepelumab

Anti-TSLP monoklonaler Antikörper



TSLP-Signalisierung^{1,2}

- Dendritische Zellaktivierung führt zur Differenzierung von Th2-Zellen
- Aktivierung von ILC2-Zellen
- Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13

TSLP-Hemmung²

- Reduzierte Typ-2-Entzündungsreaktion
- Reduzierte IL-5-Produktion

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Tezepelumab

PATHWAY-Studie (NCT02054130, Phase IIb): Studiendesign



N=181

- 18–75 Jahre alt
- Asthma, das mindestens 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie nicht von LABA in Kombination mit ICS unter Kontrolle gebracht wurden
- Innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie entweder:
 - Zwei Exazerbationen, die eine systemische Glukokortikoid-Behandlung erforderten
 - Eine schwere Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte

Tezepelumab (subkutan)

- 280 mg alle 2 Wochen (n=137)
- 210 mg alle 4 Wochen (n=137)
- 70 mg alle 4 Wochen (n=138)

Placebo (n=138)

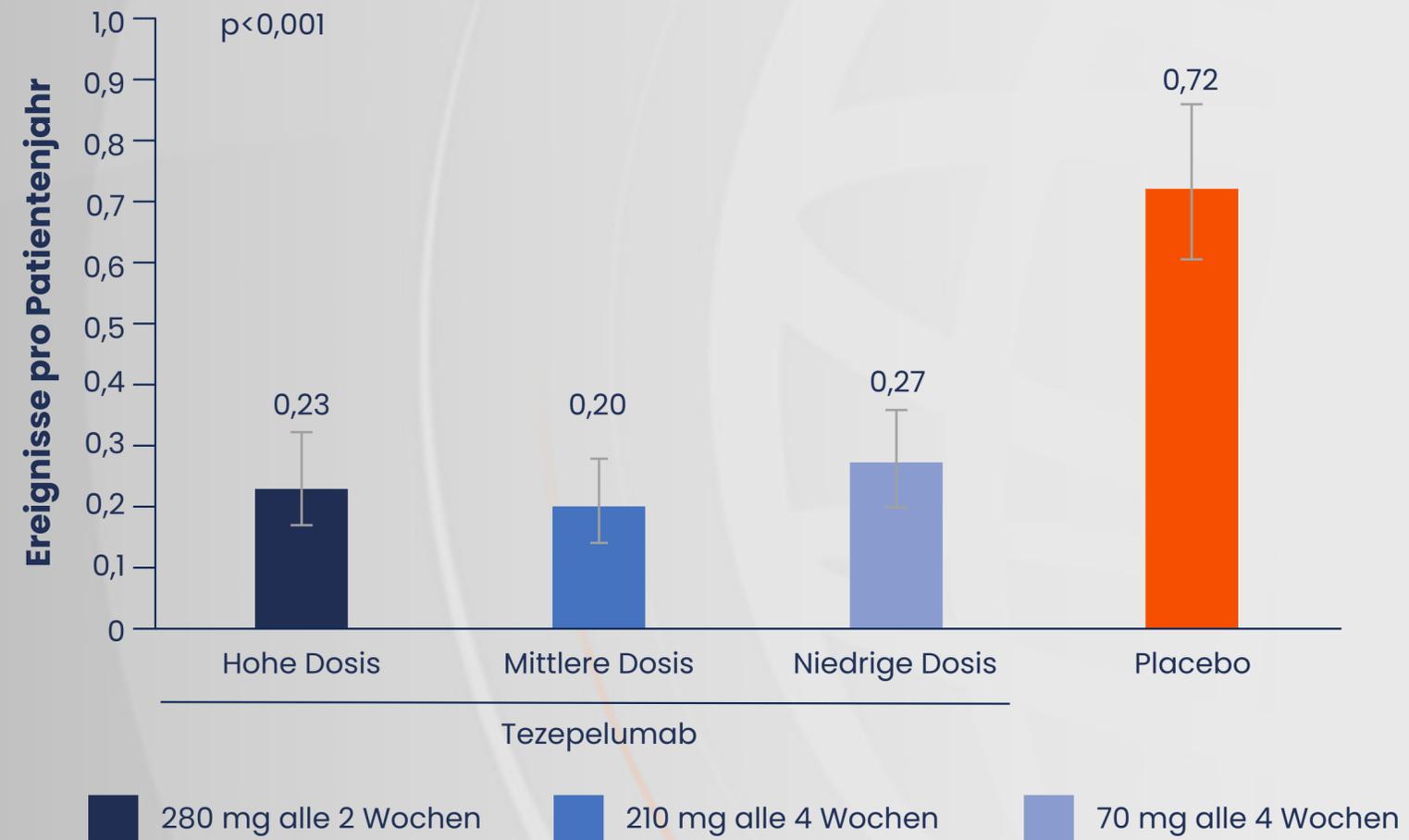


Primärer Endpunkt:

- Jahresrate von Asthmaexazerbationen (Ereignisse pro Patientenjahr) in Woche 52

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Tezepelumab

PATHWAY-Studie (NCT02054130, Phase IIb): Ergebnisse



Die Behandlung mit Tezepelumab führte auf Jahresbasis zu deutlich niedrigeren Prozentsätzen von Asthmaexazerbationen in Woche 52 als beim Placebo.

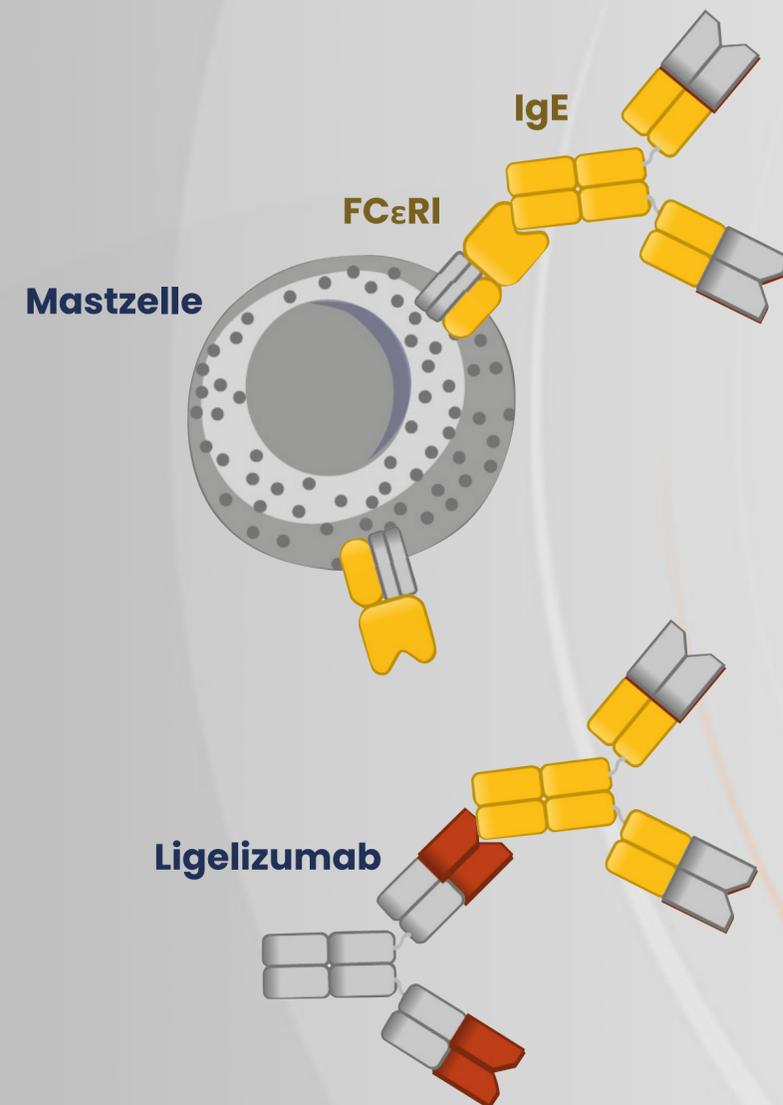
Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Tezepelumab

Laufende Phase-III-Studien

Akronym (NCT-Nummer)	Erkrankung	Status
NOZOMI (NCT04048343)	schweres Asthma	Aktiv, nicht rekrutierend
DIRECTION (NCT03927157)	Asthma	Rekrutierend
DESTINATION (NCT03706079)	Asthma	Aktiv, nicht rekrutierend

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Ligelizumab

Anti-IgE monoklonaler Antikörper



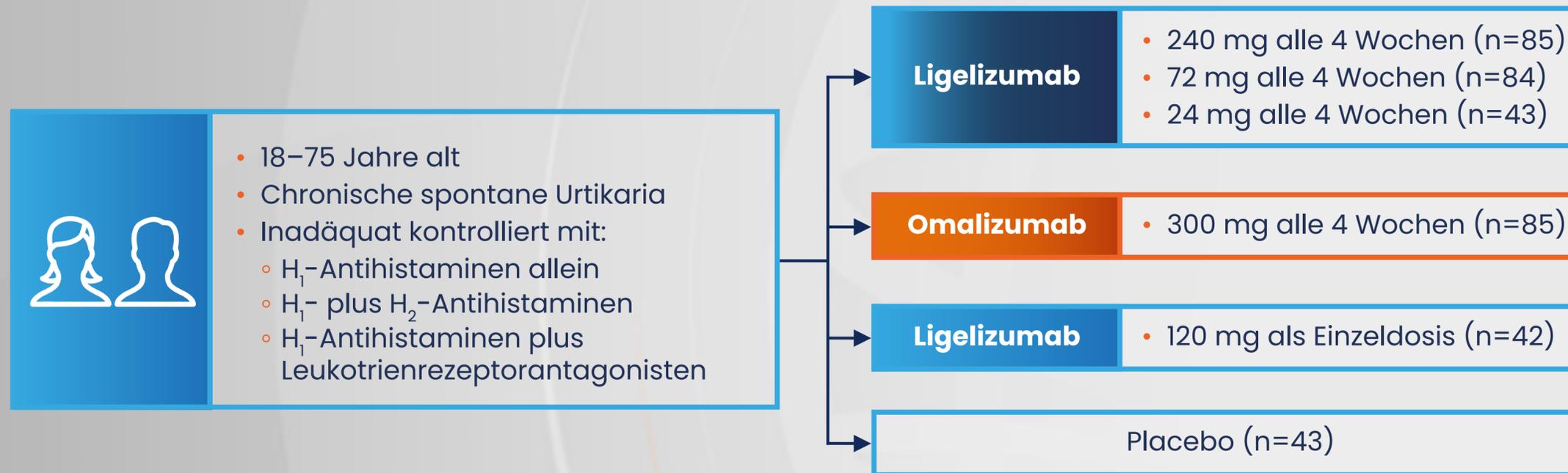
IgE-vermittelte allergische
Entzündungsreaktion

Unterdrückung der IgE-Signalisierung

- Reduzierte Freisetzung von entzündungsfördernden Vermittlern
- Reduzierte Entzündungsreaktion

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Ligelizumab

NCT02477332 (Phase IIb): Studiendesign

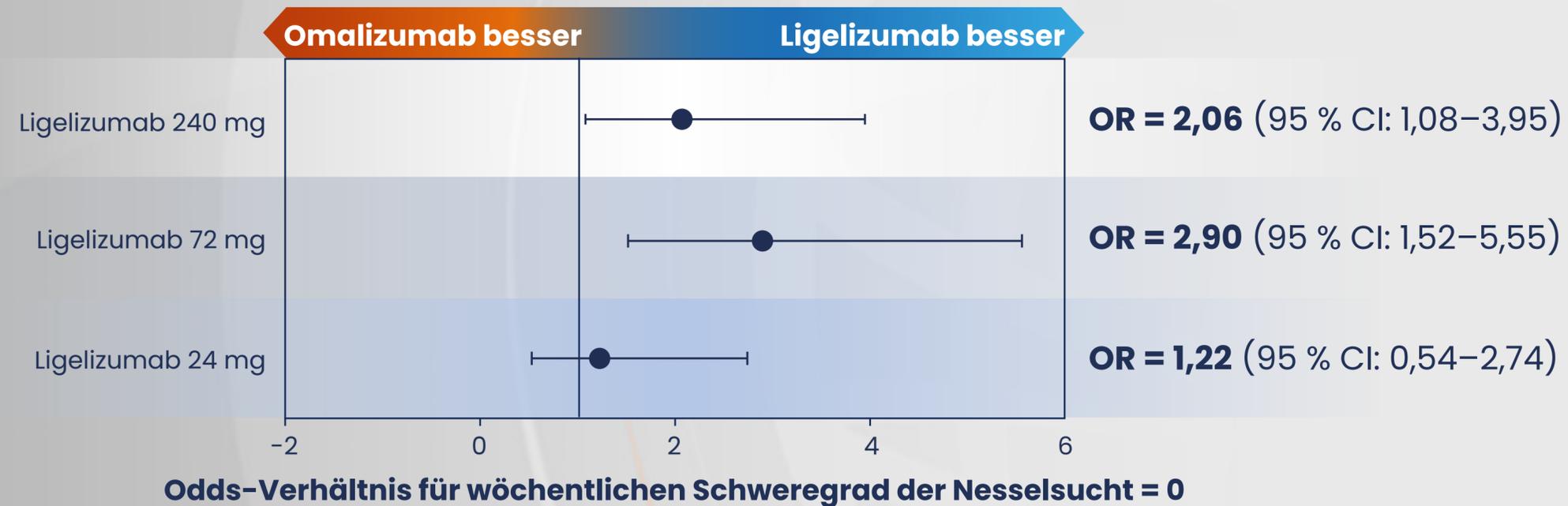


Primärer Endpunkt:

- Dosis-Wirkungsbeziehung mit Erreichen einer vollständigen Wirkung bei Nesselsucht (wöchentlicher Schweregrad des Hautausschlags = 0) in Woche 12

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Ligelizumab

NCT02477332 (Phase IIb): Ergebnisse



Ein höherer Prozentsatz der Patienten erreichte ein vollständiges Nachlassen der Symptome mit der Ligelizumab-Therapie von 72 mg oder 240 mg als mit Omalizumab.

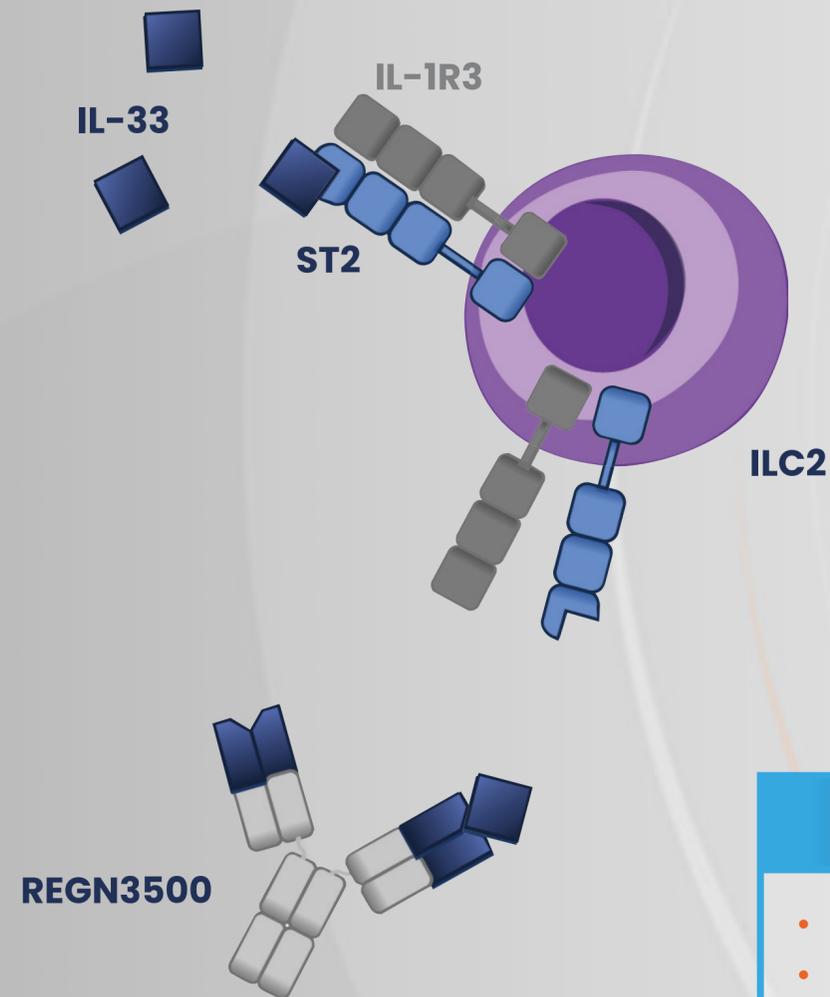
Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Ligelizumab

Laufende Phase-III-Studien

NCT-Nummer	Erkrankung	Status
NCT03907878	Chronische spontane Urtikaria	Rekrutierend
NCT04210843	Chronische spontane Urtikaria	Rekrutierend
NCT03580369	Chronische spontane Urtikaria	Rekrutierend
NCT03580356	Chronische spontane Urtikaria	Rekrutierend

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: REGN3500

Anti-IL-33 monoklonaler Antikörper



IL-33-Signalisierung^{1,2}

- Aktivierung von ILC2-Zellen
- Einleitung der IL-13-Freisetzung

IL-33-Hemmung²

- Reduzierte ILC2-Aktivierung
- Reduzierte IL-13-Produktion
- Hemmung der Typ-2-Immun- und Entzündungsreaktion

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: REGN3500

Spitzenergebnisse der frühen klinischen Studie

NCT03387852 (Machbarkeitsnachweis, Phase II)^{1,2}

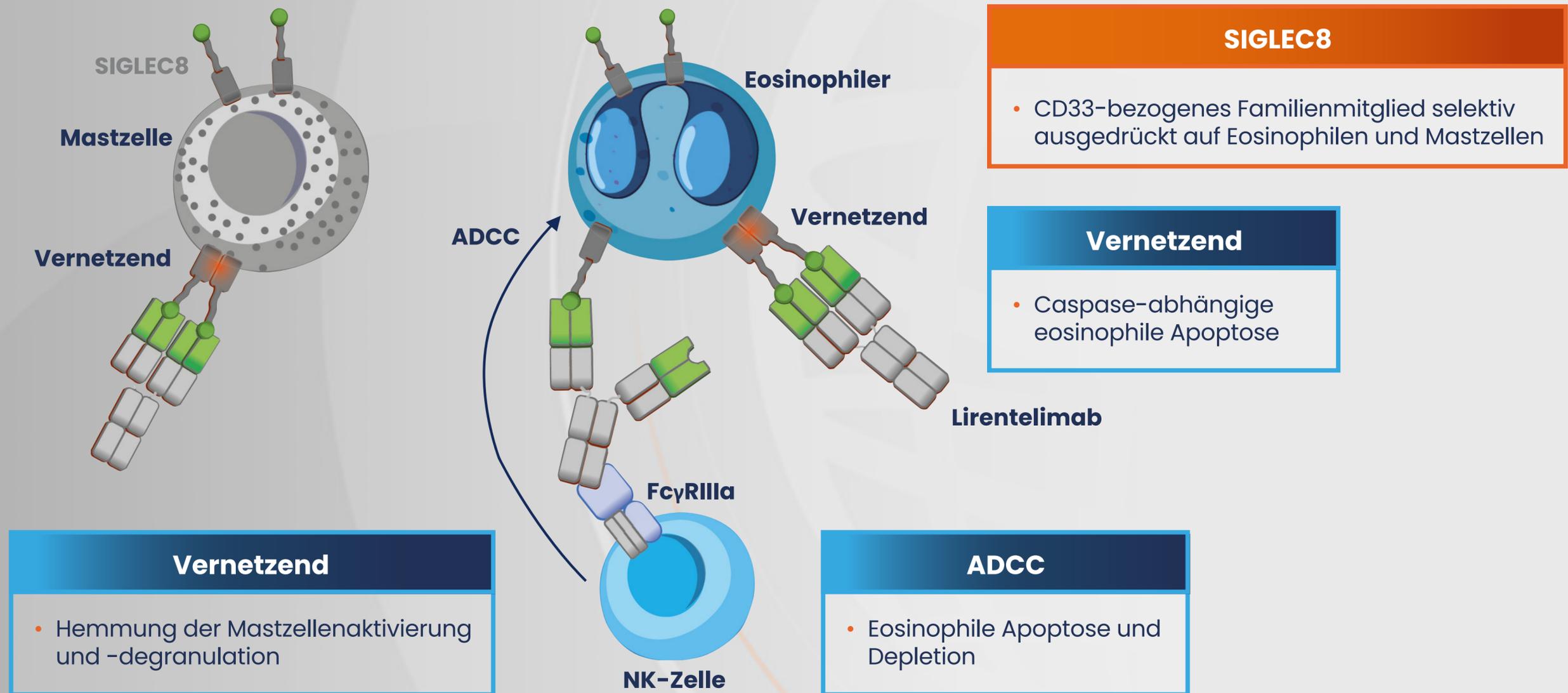
- Die REGN3500-Monotherapie verbesserte die Asthma-Kontrolle im Vergleich zum Placebo.
- Die REGN3500-Monotherapie verbesserte signifikant die Lungenfunktion im Vergleich zum Placebo.
- Die größte Verbesserung wurde bei Patienten mit Bluteosinophilwerten von ≥ 300 Zellen/ μ l beobachtet.
- Die Dupilumab-Monotherapie zeigte bei allen Endpunkten bessere Ergebnisse als REGN3500-Monotherapie.
- Eine Kombination von REGN3500 mit Dupilumab ergab keinen erhöhten Vorteil im Vergleich zur Dupilumab-Monotherapie.

Laufende Phase-III-Studie

Akronym (NCT-Nummer)	Erkrankung	Status
AERIFY-1 (NCT04701938)	COPD	Rekrutierend

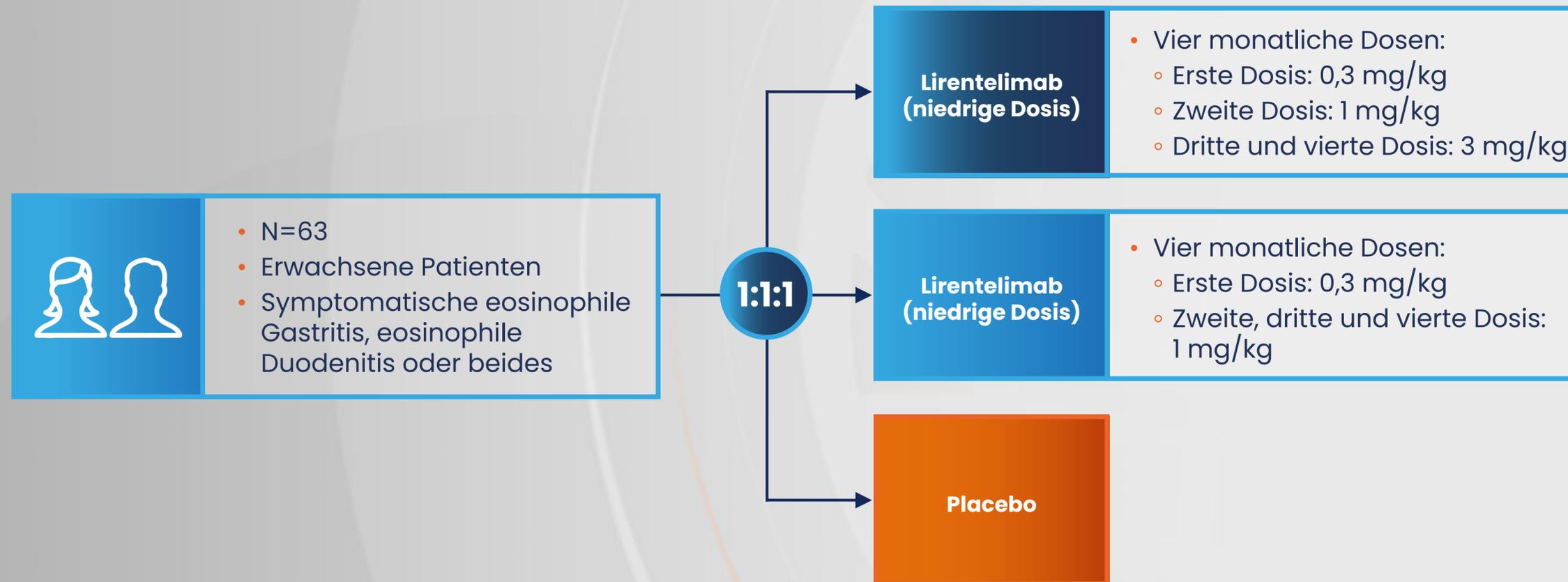
Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Lirentelimab

Anti-SIGLEC8 monoklonaler Antikörper



Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 Phase II): Studiendesign



Primärer Endpunkt:

- Änderung des gastrointestinalen Eosinophilenwerts vom Ausgangswert bis 2 Wochen nach der letzten Dosis

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 Phase II): Ergebnisse

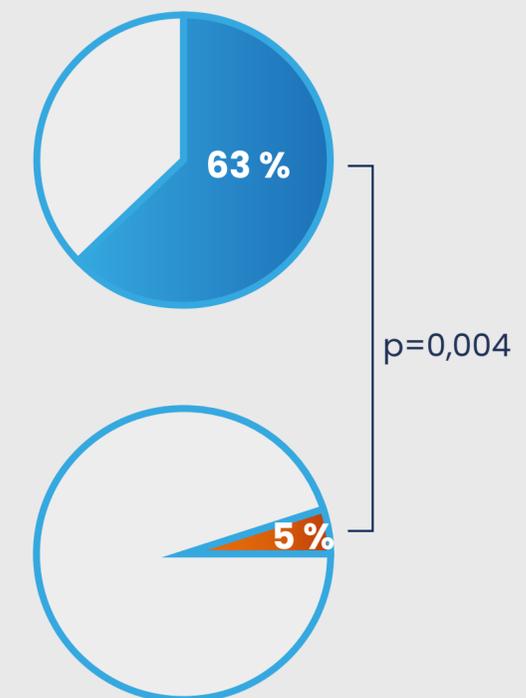
Durchschnittliche Veränderung bei der Anzahl der gastrointestinalen Eosinophilen



Durchschnittliche Veränderung beim Gesamt-Symptom-Score



Ansprechen auf die Behandlung



-  Lirentelimab (hohe und niedrige Dosis kombiniert)
-  Placebo

Neu entwickelte Biologika für eosinophile Erkrankungen: Lirentelimab

Laufende Phase-III-Studien

Akronym (NCT-Nummer)	Erkrankung	Status
AK002-016X (NCT04620811)	Eosinophile Gastritis/Duodenitis	Aufnahme in die Studie auf Einladung
ENIGMA 2 (NCT04322604)	Eosinophile Gastritis/Duodenitis	Rekrutierend

Neu entwickelte Therapien für eosinophile immunologische Erkrankungen

Die Reihe der zugelassenen Indikationen für Wirkstoffe, die auf IL-5/IL5R, IL-4R α und IgE abzielen, wird wahrscheinlich mit mehreren klinischen Phase-III-Studien in eine breite Palette von eosinophilen entzündlichen Erkrankungen expandieren.

Neuartige Biologika sind in der Entwicklung, die auf Schlüssel-moleküle in Typ-2-Entzündungspfad Typ 2 wie TSLP, IL-33 und SIGLEC8 abzielen.

Es ist wichtig, sich der sich entwickelnden Landschaft der Behandlungsmöglichkeiten für Typ-2-Asthma und andere eosinophile entzündliche Erkrankungen bewusst zu sein, mit neuen Biologika in fortgeschrittener klinischer Entwicklung.