

La función de los eosinófilos en la fisiología y la enfermedad: ¿Es la eliminación completa de los eosinófilos el objetivo?



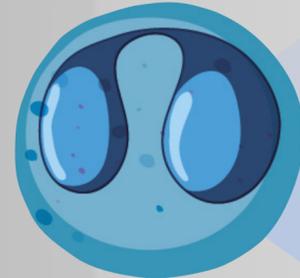
Dr. Enrico Heffler
Humanitas University
Milán, Italia

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *touchIME® no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME®*
- *touchIME® no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

La función de los eosinófilos en la homeostasis y la enfermedad

Funciones fisiológicas de los eosinófilos



Eosinófilo

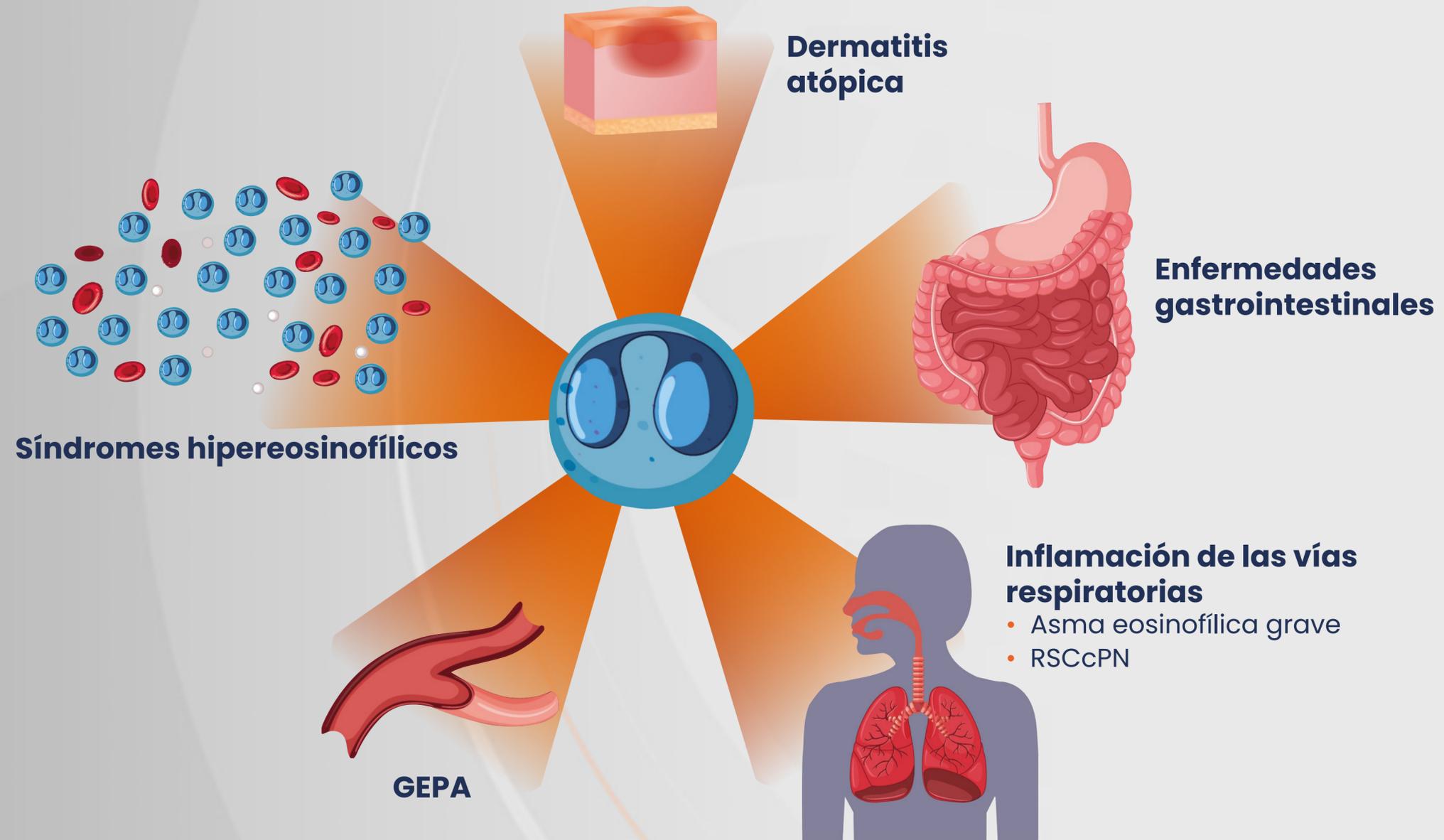
Respuesta inmunitaria

- Producción de mediadores citotóxicos (MBP, EPO, ECP, EDN)
- Producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias
- Defensa del huésped contra infecciones parasitarias, víricas, fúngicas y bacterianas

Homeostasis tisular

- Homeostasis metabólica
- Cicatrización
- Remodelación epitelial en las vías respiratorias
- Homeostasis en el entorno intestinal y la microbiota

Funciones patogénicas de los eosinófilos



La biología de los eosinófilos y la IL-5

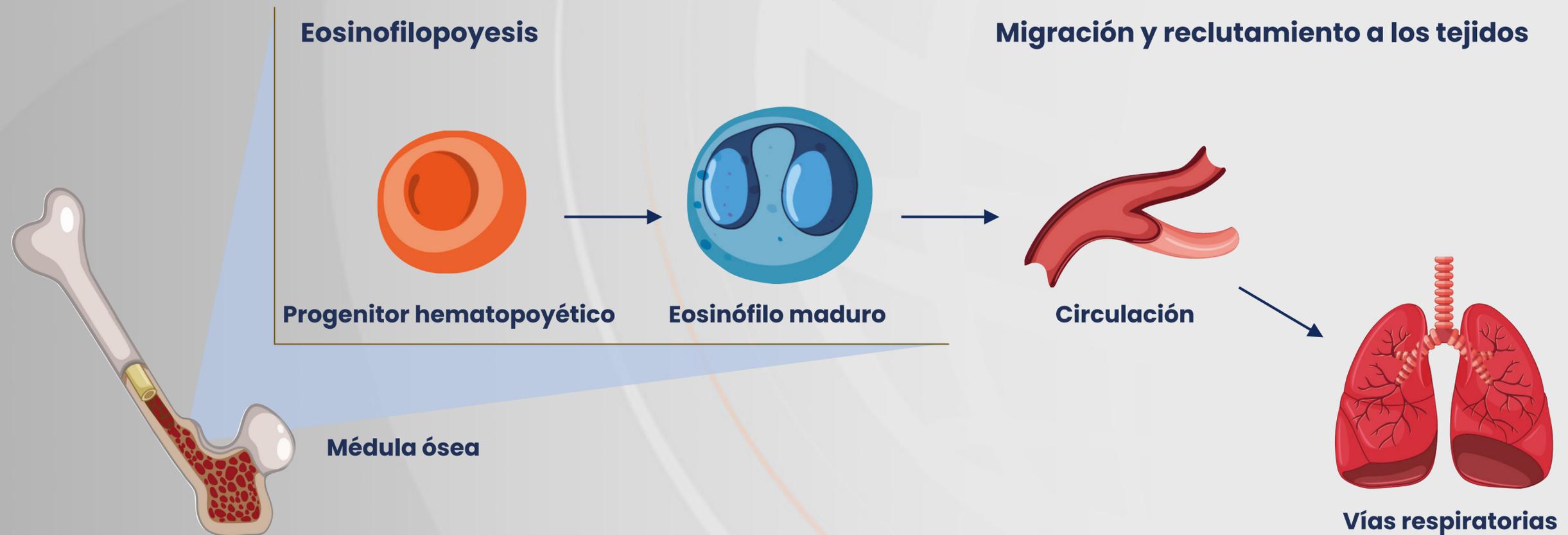
Parte **1** de **2**

IL-5

- Promueve la diferenciación y maduración de los eosinófilos de las células progenitoras hematopoyéticas

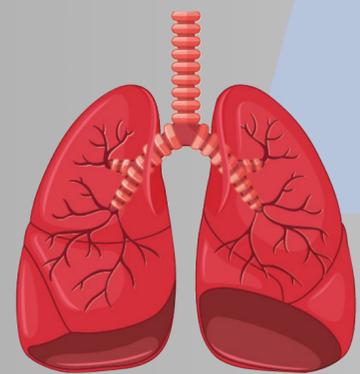
IL-5

- Actúa en sinergia con las eotaxinas, contribuyendo al reclutamiento de eosinófilos hacia las vías respiratorias
- Induce la adhesión y migración de los eosinófilos a la matriz extracelular, lo que permite el transporte hacia los bronquios



La biología de los eosinófilos y la IL-5

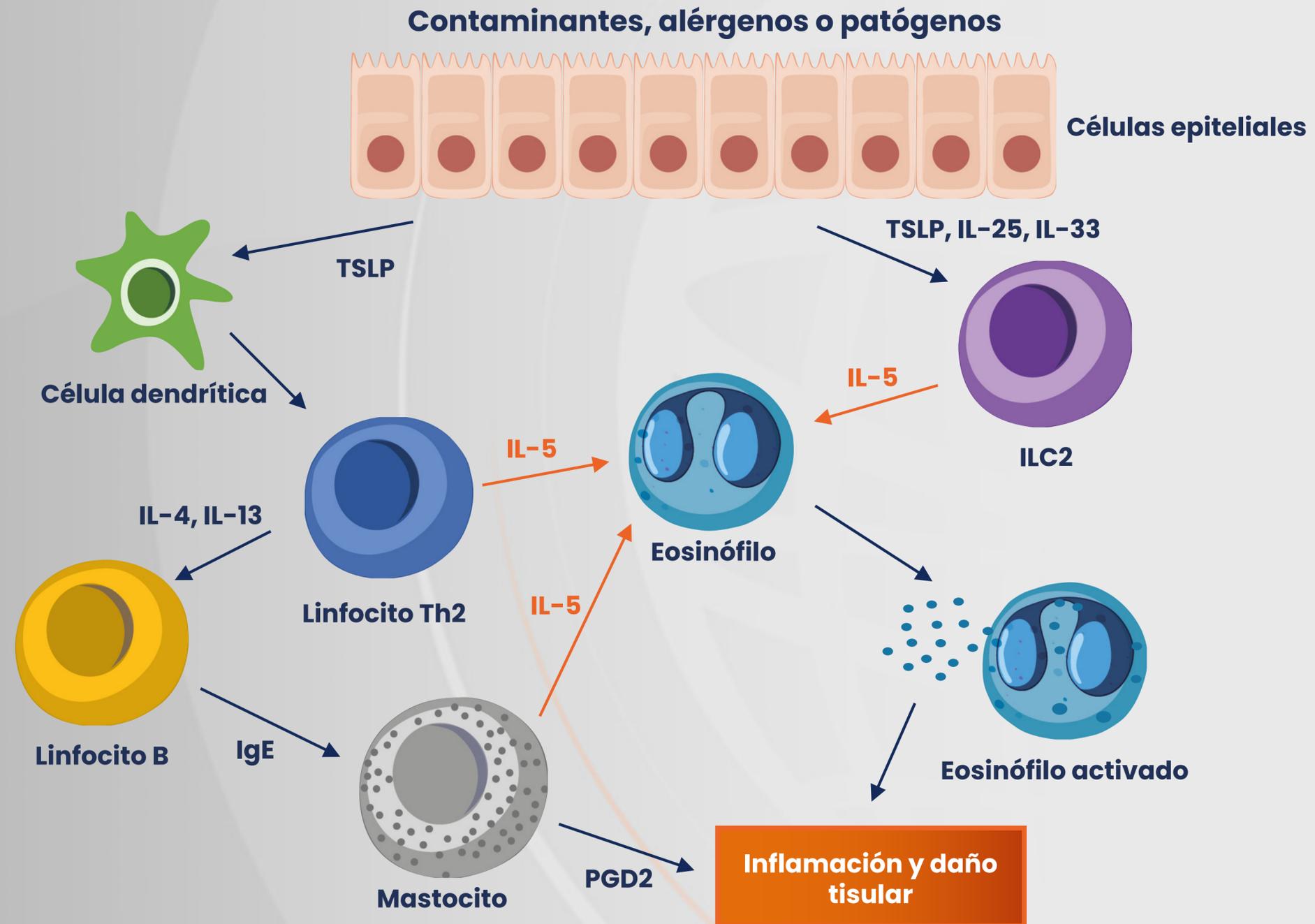
Parte **2** de **2**



Vías respiratorias



Funciones fisiológicas de los eosinófilos



Eosinófilos en la homeostasis y la enfermedad

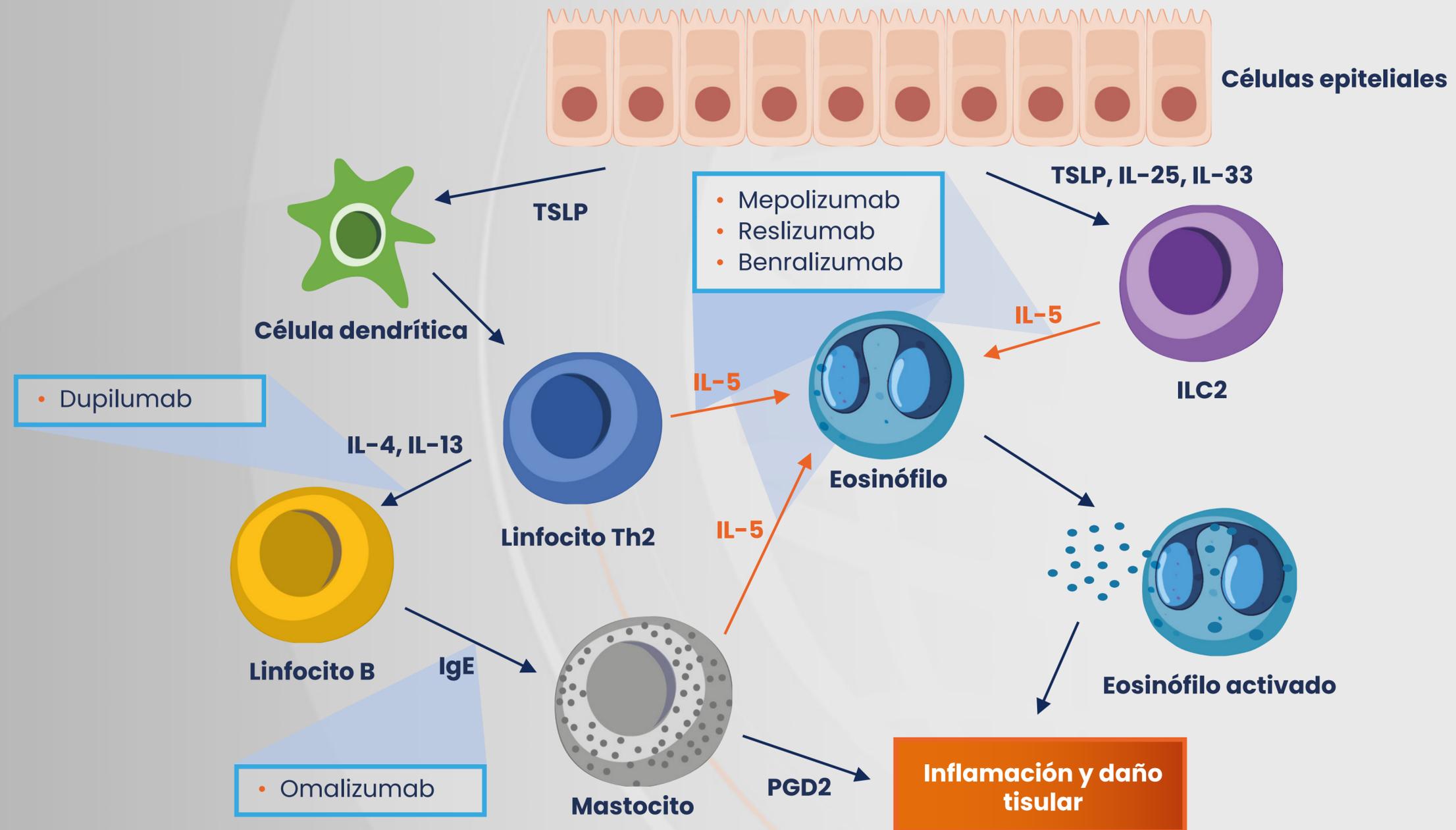
Los eosinófilos desempeñan una función fundamental en la respuesta inmunitaria fisiológica y la homeostasis tisular

Una activación excesiva o desregulada de los eosinófilos impulsa la patogenia de las enfermedades inflamatorias en diferentes tejidos y órganos, incluido el asma de tipo 2

La IL-5 es la citocina fundamental que apoya todas las etapas del ciclo vital de los eosinófilos, desde la eosinofilopoyesis hasta la migración a los tejidos y la activación

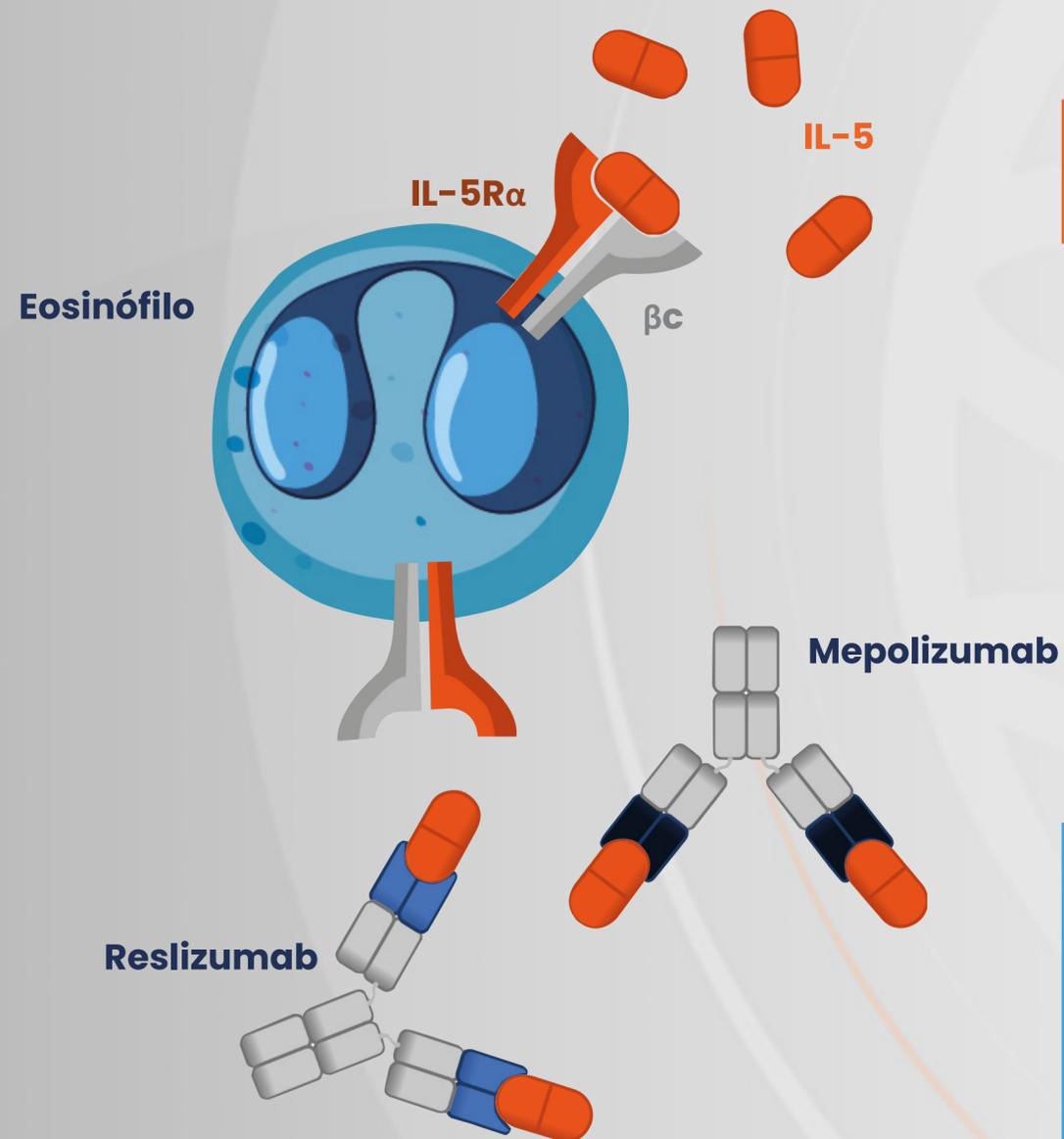
Inmunobiología de la terapia eosinofílica

Fármacos biológicos autorizados y dianas moleculares



Mepolizumab y reslizumab

Anticuerpos monoclonales anti-IL-5



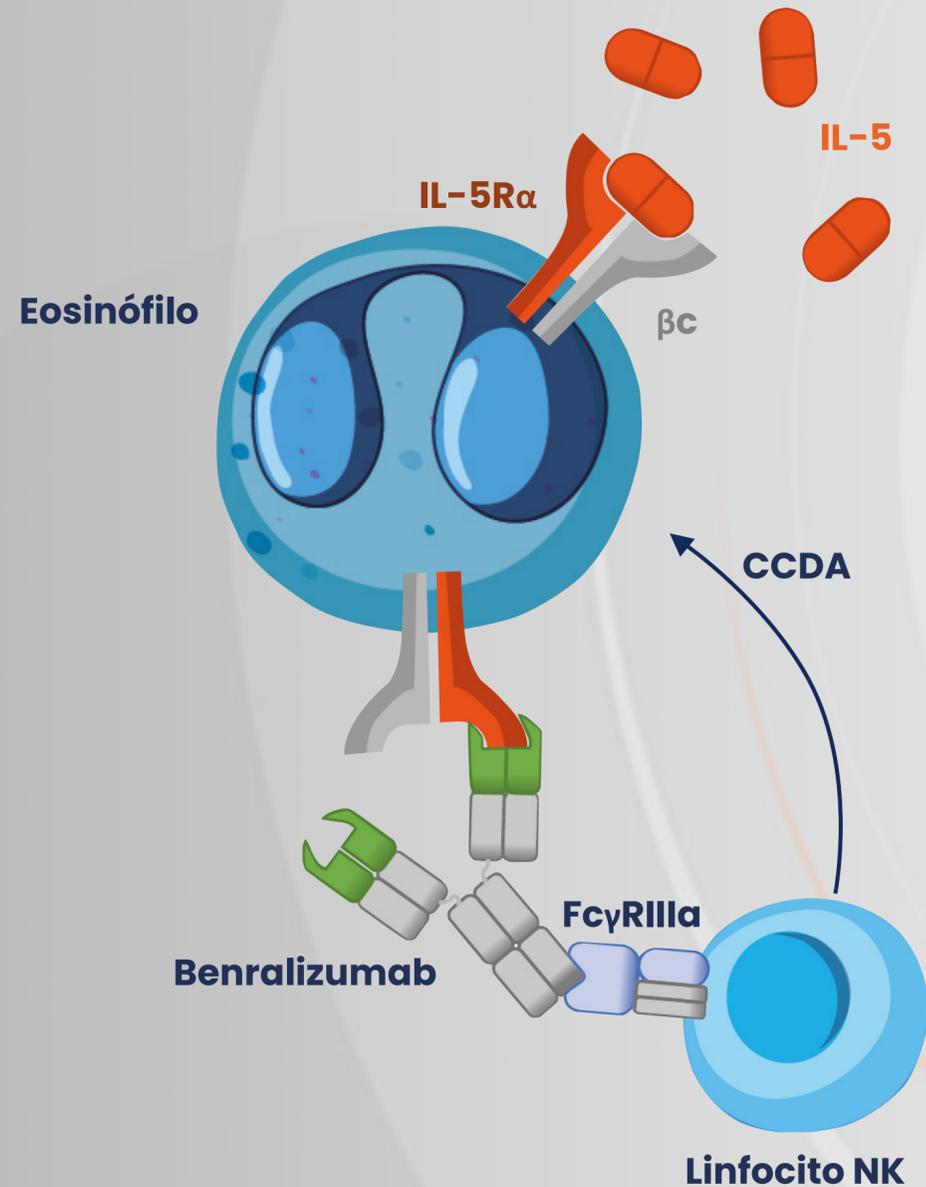
Maduración, activación, migración y supervivencia de los eosinófilos

Inhibición de la IL-5

- Disminución de la eosinofilo-poyesis
- Disminución de la migración a los tejidos
- Inhibición de la activación de los eosinófilos
- Disminución de la supervivencia/aumento de la apoptosis

Benralizumab

Anticuerpo monoclonal anti-IL-5R α



Maduración, activación, migración y supervivencia de los eosinófilos

CCDA

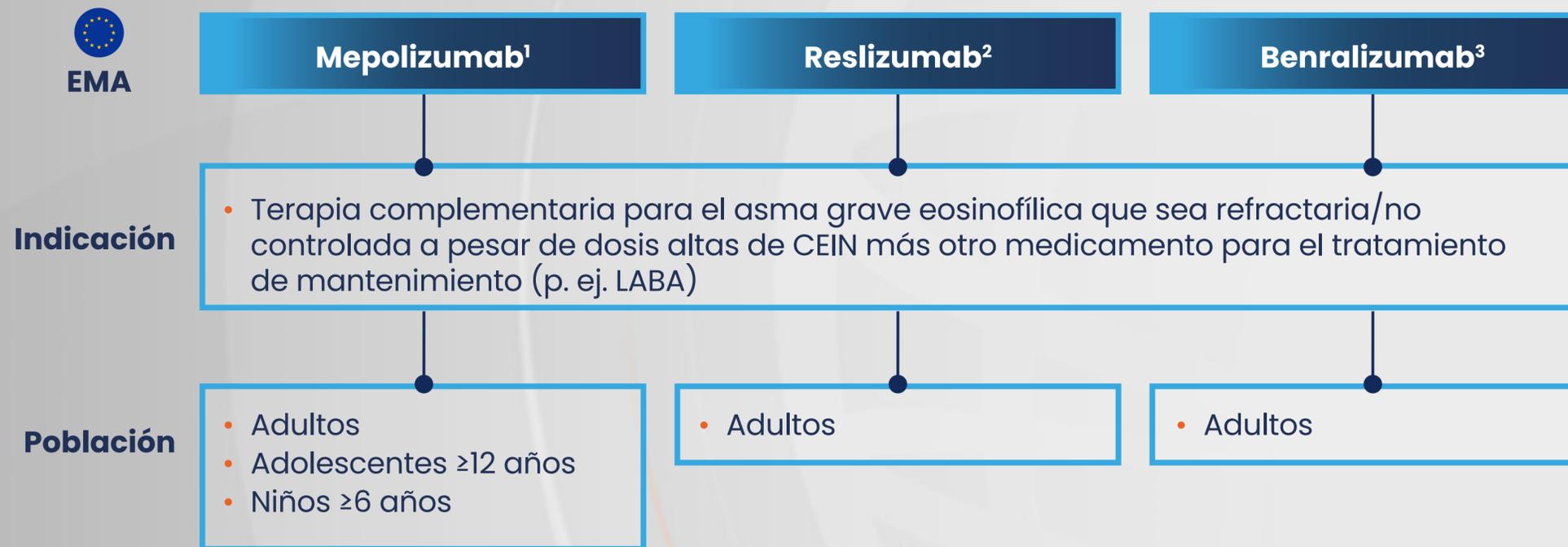
- Inducción de la apoptosis
- Eliminación de los eosinófilos

Inhibición de la IL-5

- Disminución de la eosinofilo-poyesis
- Disminución de la migración a los tejidos
- Inhibición de la activación de los eosinófilos
- Disminución de la supervivencia/aumento de la apoptosis

Mepolizumab, reslizumab y benralizumab

Autorización de la EMA y uso recomendado para el asma



Las directrices de la GINA recomiendan una terapia anti-IL-5/anti-IL-5R para pacientes con recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 300 células/ μL ⁴

EMA, Agencia Europea de Medicamentos; GINA, Iniciativa Global para el Asma; CEIN, corticoesteroides intranasales; LABA, agonistas beta de acción prolongada; SPC, resumen de características del producto.

1. EMA. Mepolizumab SPC, 2019. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (Último acceso el 8 de febrero de 2021);
2. EMA. Reslizumab SPC, 2019. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_en.pdf (Último acceso el 8 de febrero de 2021);
3. EMA. Benralizumab SPC, 2020. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf (Último acceso el 8 de febrero de 2021);
4. GINA report, 2020. Disponible en: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (Último acceso el 11 de febrero de 2021).

Mepolizumab

Indicaciones para enfermedades inflamatorias eosinofílicas diferentes del asma

Síndrome hipereosinofílico



EMA

- Designación de medicamento huérfano¹



FDA

- Indicación autorizada²

GEPA (síndrome de Churg-Strauss)



EMA

- Designación de medicamento huérfano¹



FDA

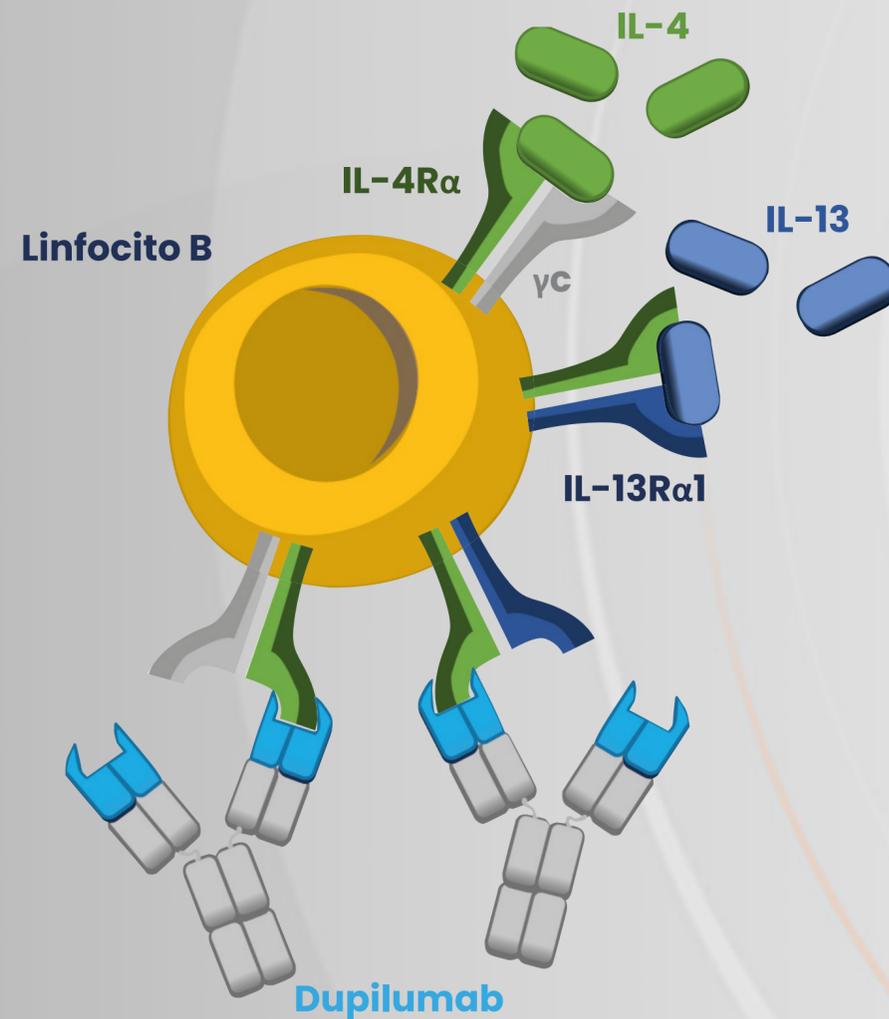
- Indicación autorizada²

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.; PI, ficha técnica; GEPA, granulomatosis eosinofílica con poliangitiss.

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

Dupilumab

Anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α



Cambio de clase de IgE y quimiotaxis de eosinófilos

Inhibición de la señalización de IL-4 y IL-13

- Inhibición del cambio de clase de IgE
- Prevención de la activación de mastocitos
- Disminución de la quimiotaxis de los eosinófilos

Indicaciones autorizadas de la EMA y uso recomendado para el asma



Asma grave (mantenimiento complementario)¹

- Adultos
- Adolescentes ≥12 años

Las directrices de la GINA recomiendan una terapia anti-IL-4R para pacientes con FeNO de ≥25 ppm o un recuento de eosinófilos en sangre de ≥150 células/ μL^2

Dermatitis atópica¹

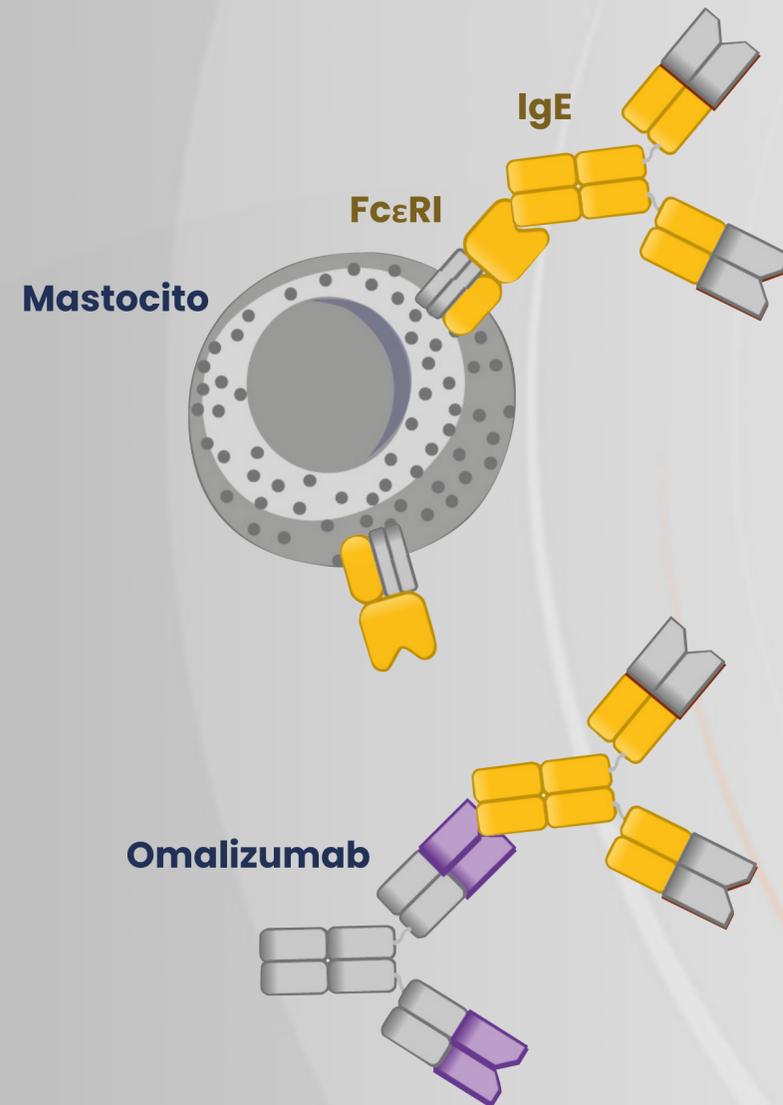
- Adultos
- Adolescentes ≥12 años
- Niños ≥6 años

RSCcPN grave (complemento de CEIN)¹

- Adultos que no responden a CEIN o cirugía

Omalizumab

Anticuerpo monoclonal anti-IgE



Respuesta inflamatoria alérgica
mediada por IgE

Inhibición de la señalización de IgE

- Disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios
- Disminución de la respuesta inflamatoria

Omalizumab

Indicaciones autorizadas de la EMA y uso recomendado para el asma



Asma alérgica¹

- Adultos
- Adolescentes ≥12 años
- Niños ≥6 años

Las directrices de la GINA recomiendan una terapia anti-IgE para pacientes con sensibilización en la prueba cutánea por punción o IgE específica²

Urticaria crónica espontánea (complemento)¹

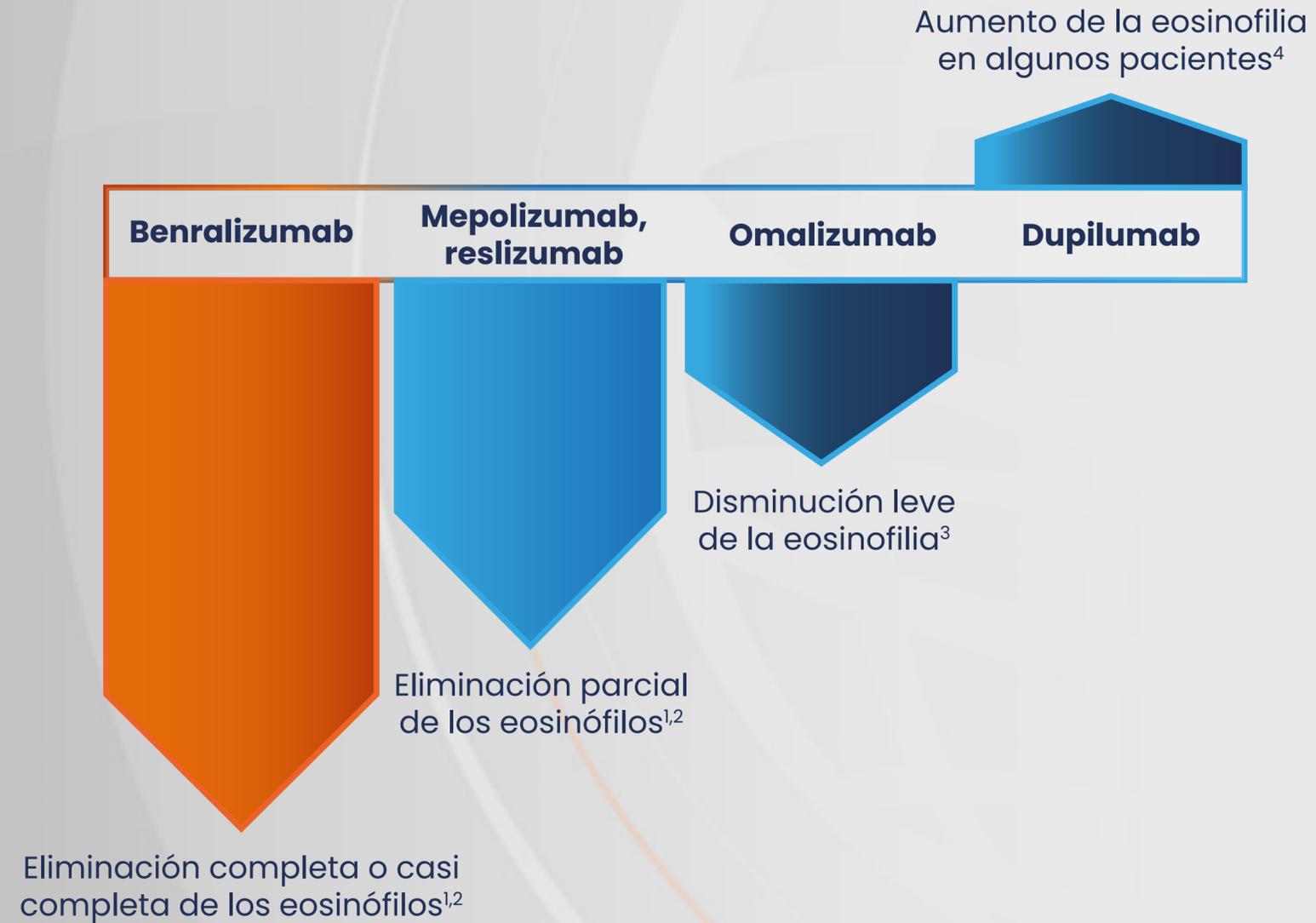
- Adultos
- Adolescentes ≥12 años
- No responden a antihistamínicos H₁

RSCcPN grave (complemento de CEIN)¹

- Adultos que no responden a CEIN

Eliminación completa vs parcial de los eosinófilos

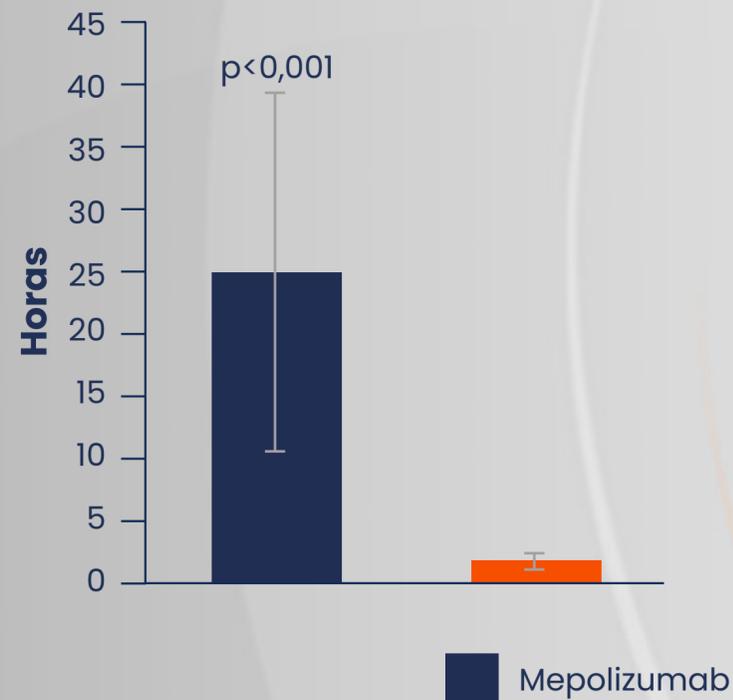
Efectos de los biológicos en el recuento de eosinófilos



Eliminación completa vs parcial de los eosinófilos

Datos de un subestudio del Oxford Airways Study¹

Media de tiempo para una reducción del 50 % en el recuento de eosinófilos en sangre



Media geométrica del recuento de eosinófilos 30 días después del tratamiento



- Benralizumab provoca una eliminación rápida y casi completa de los eosinófilos en comparación con mepolizumab¹
- La eliminación de los eosinófilos mediante el tratamiento con benralizumab no aumenta el riesgo de infecciones y tumores malignos²

Eliminación completa vs parcial de los eosinófilos

Los distintos subgrupos de eosinófilos ejercen funciones diferentes y pueden tener distintas implicaciones en las enfermedades inflamatorias



Terapia eosinofílica

Los biológicos que se dirigen a la señalización de la IL-5 u otros mecanismos que impulsan la inflamación de tipo 2 (IL-4/IL-13, IgE) son tratamientos eficaces para pacientes con asma de moderada a grave

Los biomarcadores como los niveles de IgE, FeNO y el recuento de eosinófilos guían la elección del biológico que debe usarse y pueden informar de las probabilidades de obtener resultados positivos del tratamiento

Se sigue debatiendo si una eliminación completa de los eosinófilos puede ser un resultado deseable del tratamiento

Terapias en fase de desarrollo para la enfermedad inmunológica eosinofílica

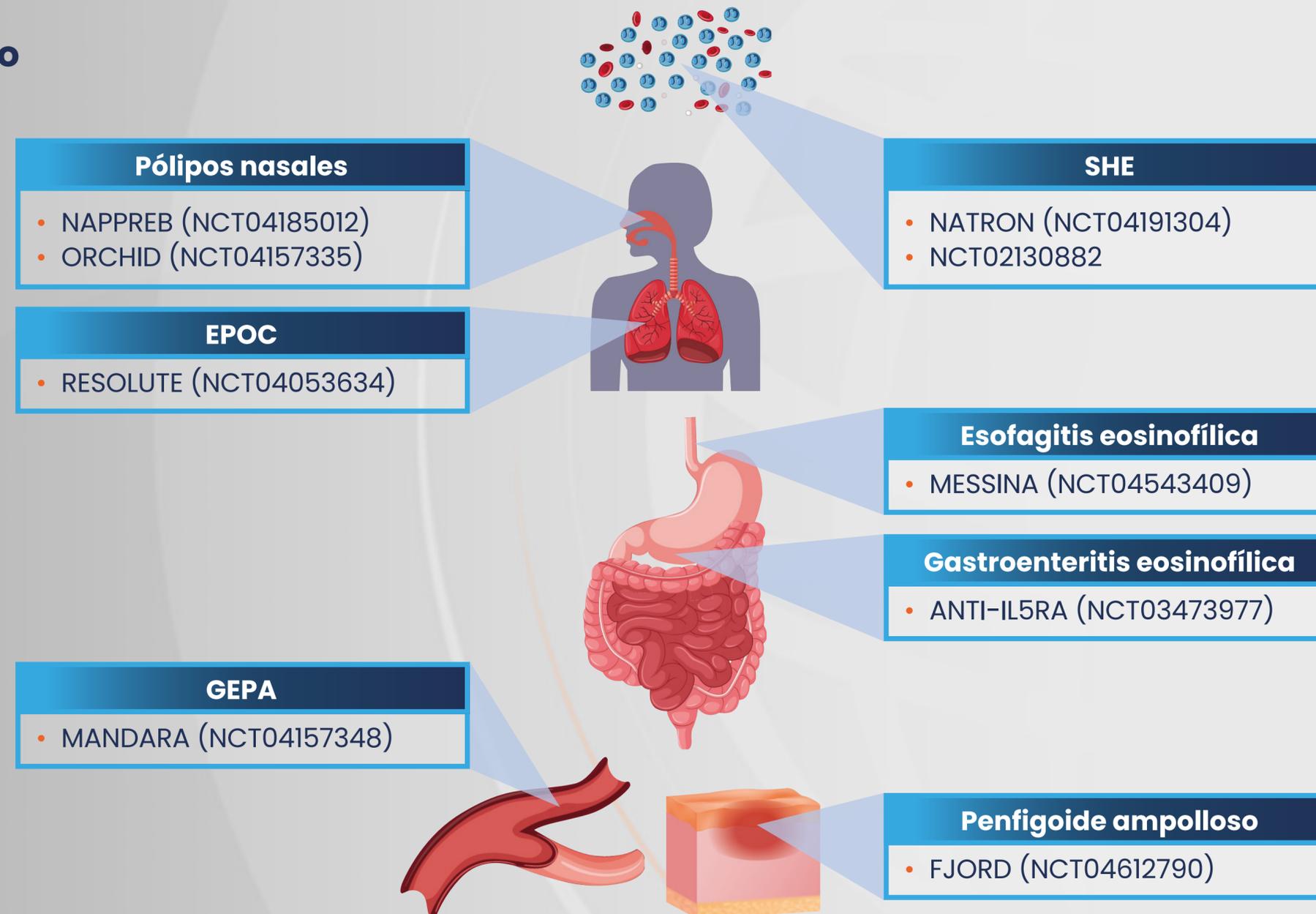
Biológicos autorizados para otras enfermedades: Mepolizumab

Ensayos de fase III en curso



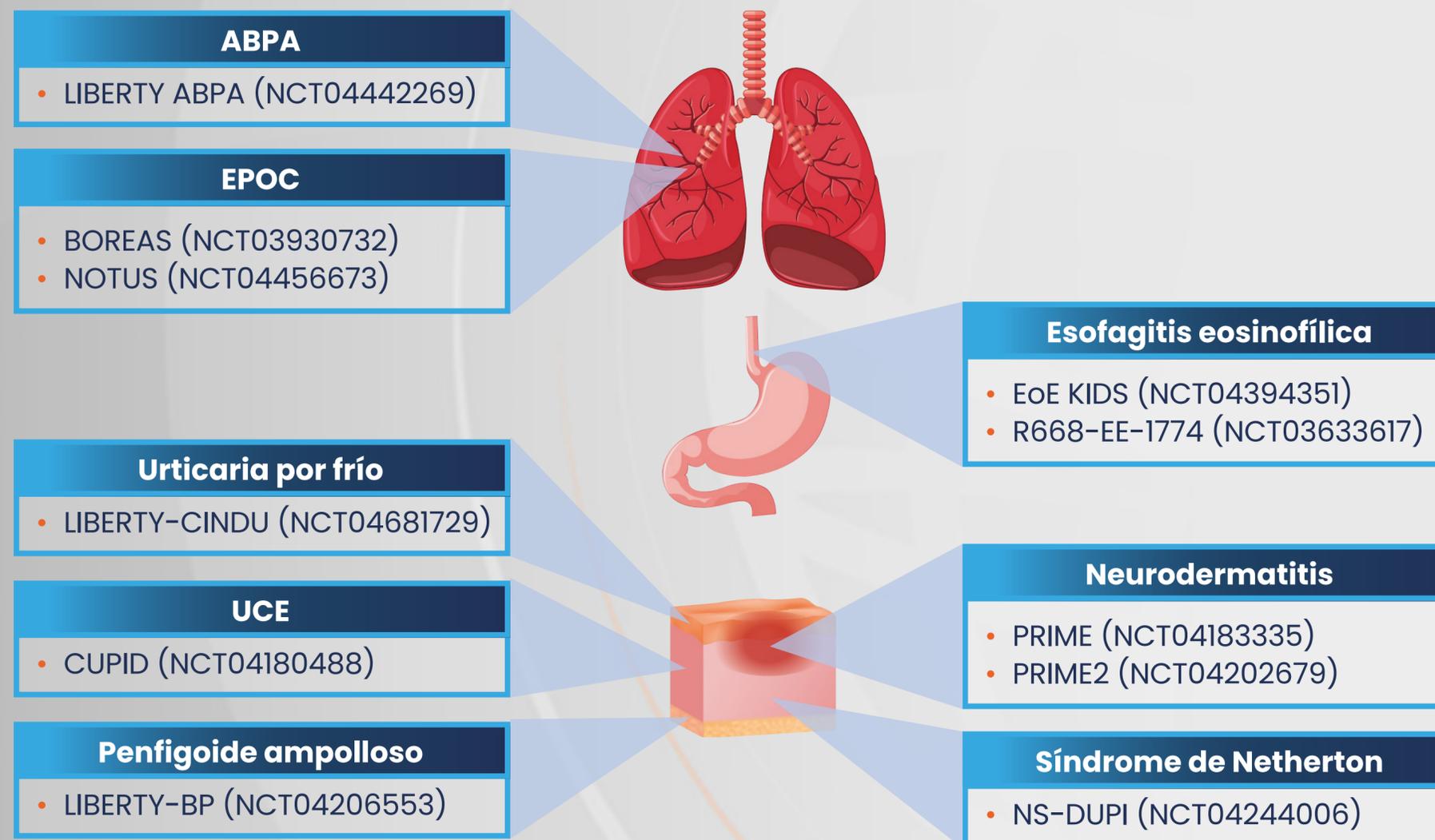
Biológicos autorizados para otras enfermedades: Benralizumab

Ensayos de fase III en curso



Biológicos autorizados para otras enfermedades: Dupilumab

Ensayos de fase III en curso

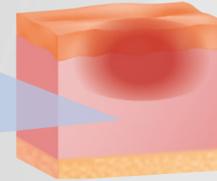


Biológicos autorizados para otras enfermedades: Omalizumab

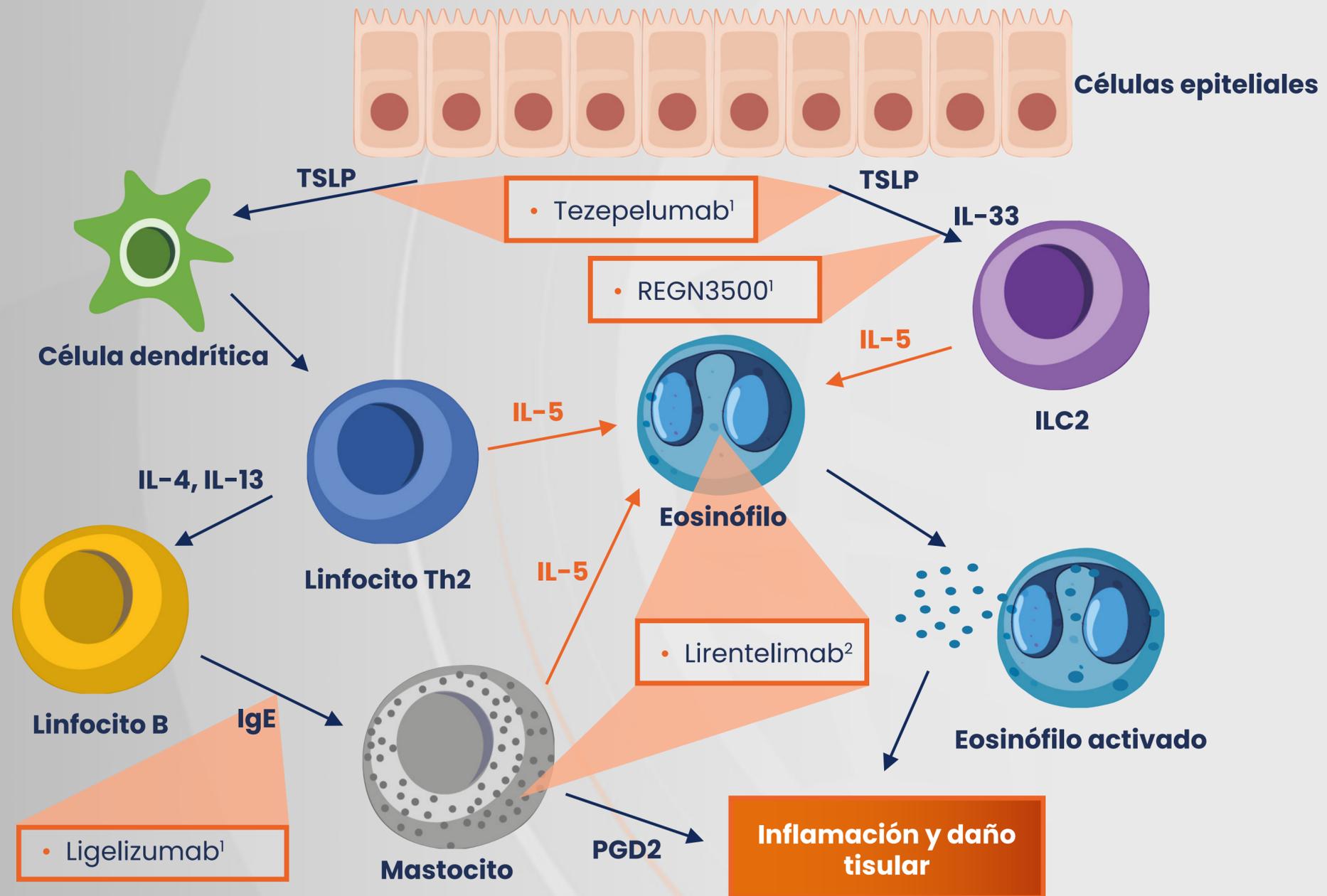
Ensayo de fase III en curso

Penfigoide ampoloso

- NCT04128176

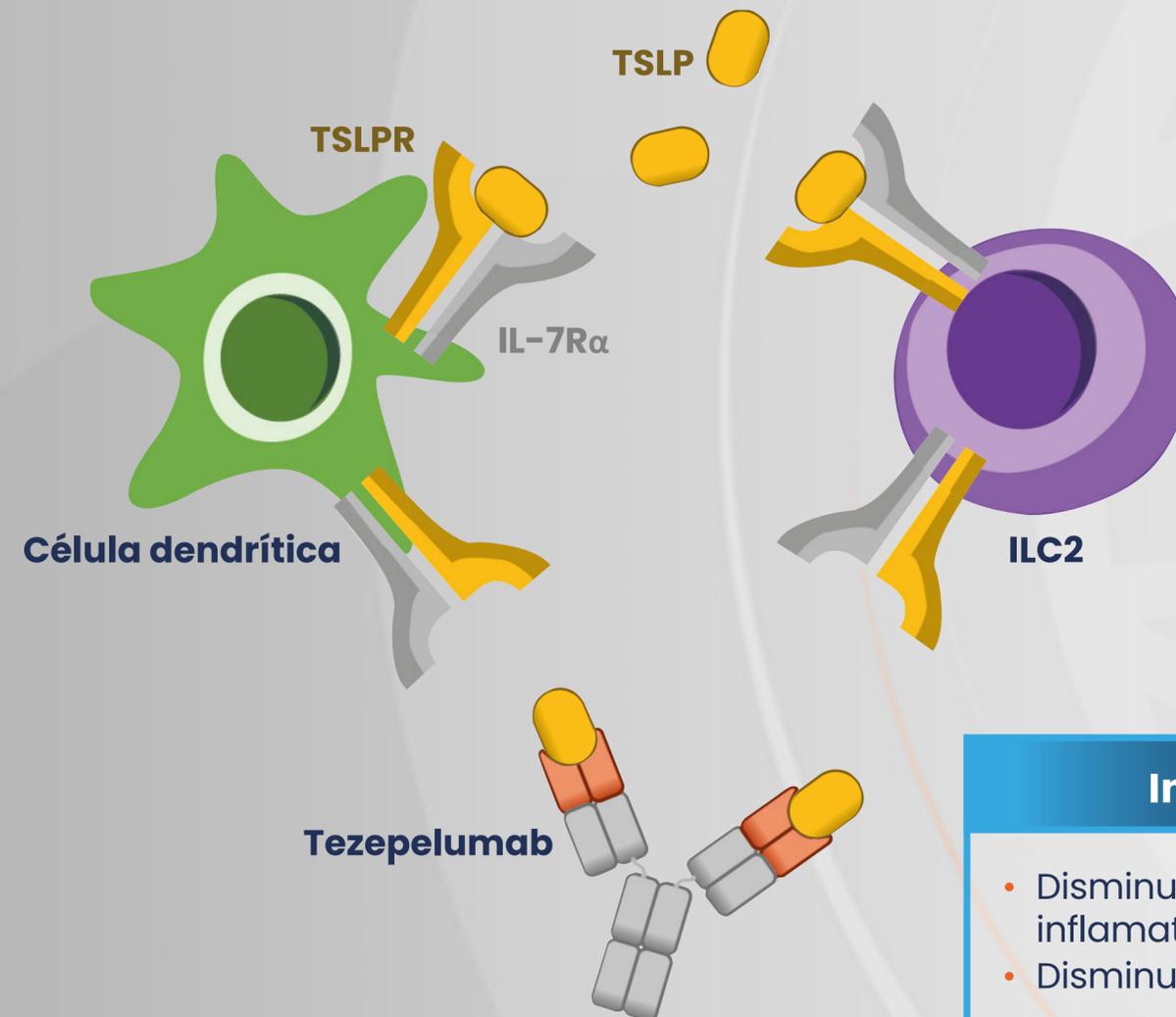


Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas



Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Tezepelumab

Anticuerpo monoclonal anti-TSLP



Señalización de TSLP^{1,2}

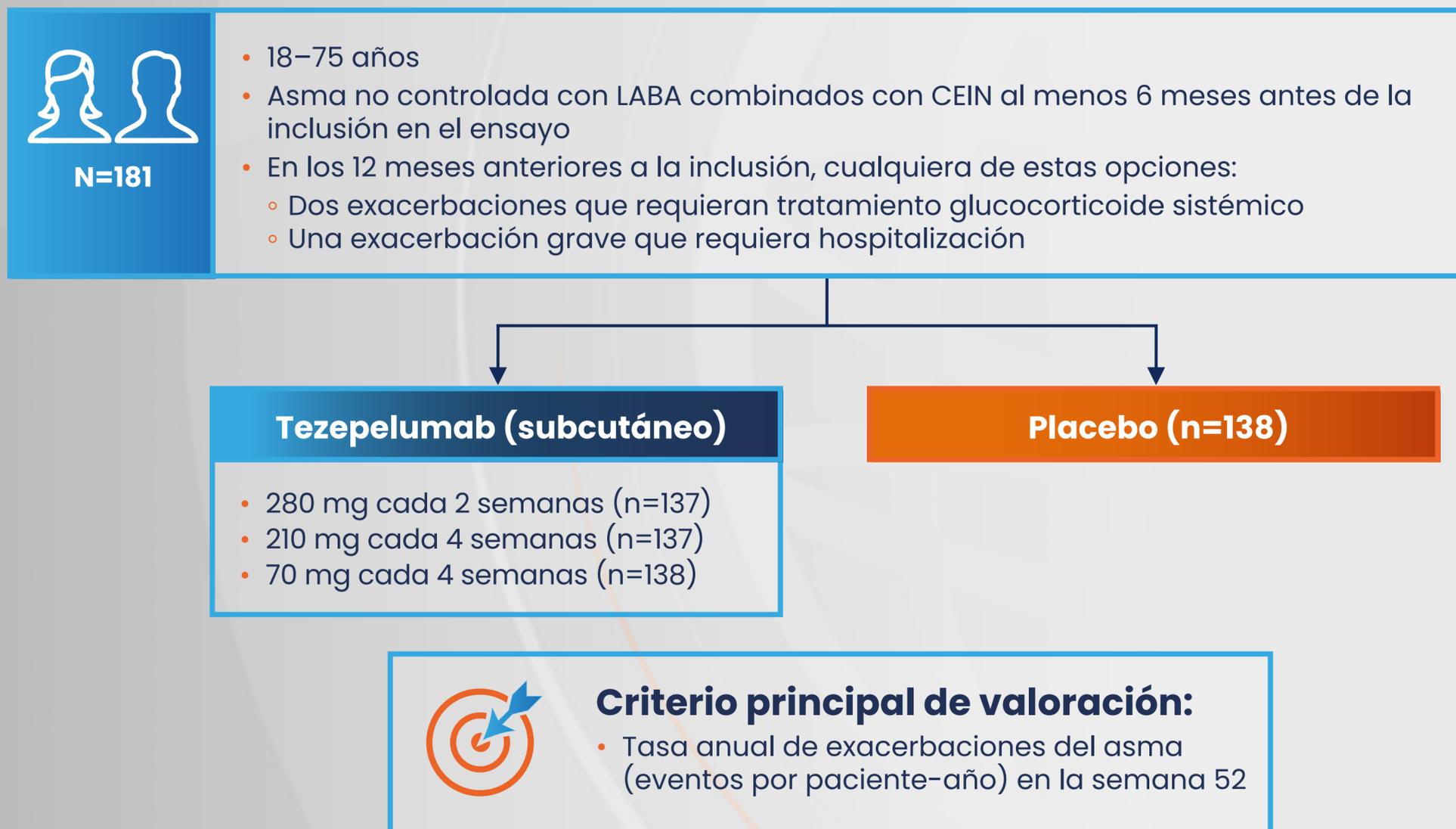
- Activación de las células dendríticas que provoca la diferenciación de los linfocitos Th2
- Activación de las células ILC2
- Producción de IL-4, IL-5 e IL-13

Inhibición de TSLP²

- Disminución de la respuesta inflamatoria de tipo 2
- Disminución de la producción de IL-5

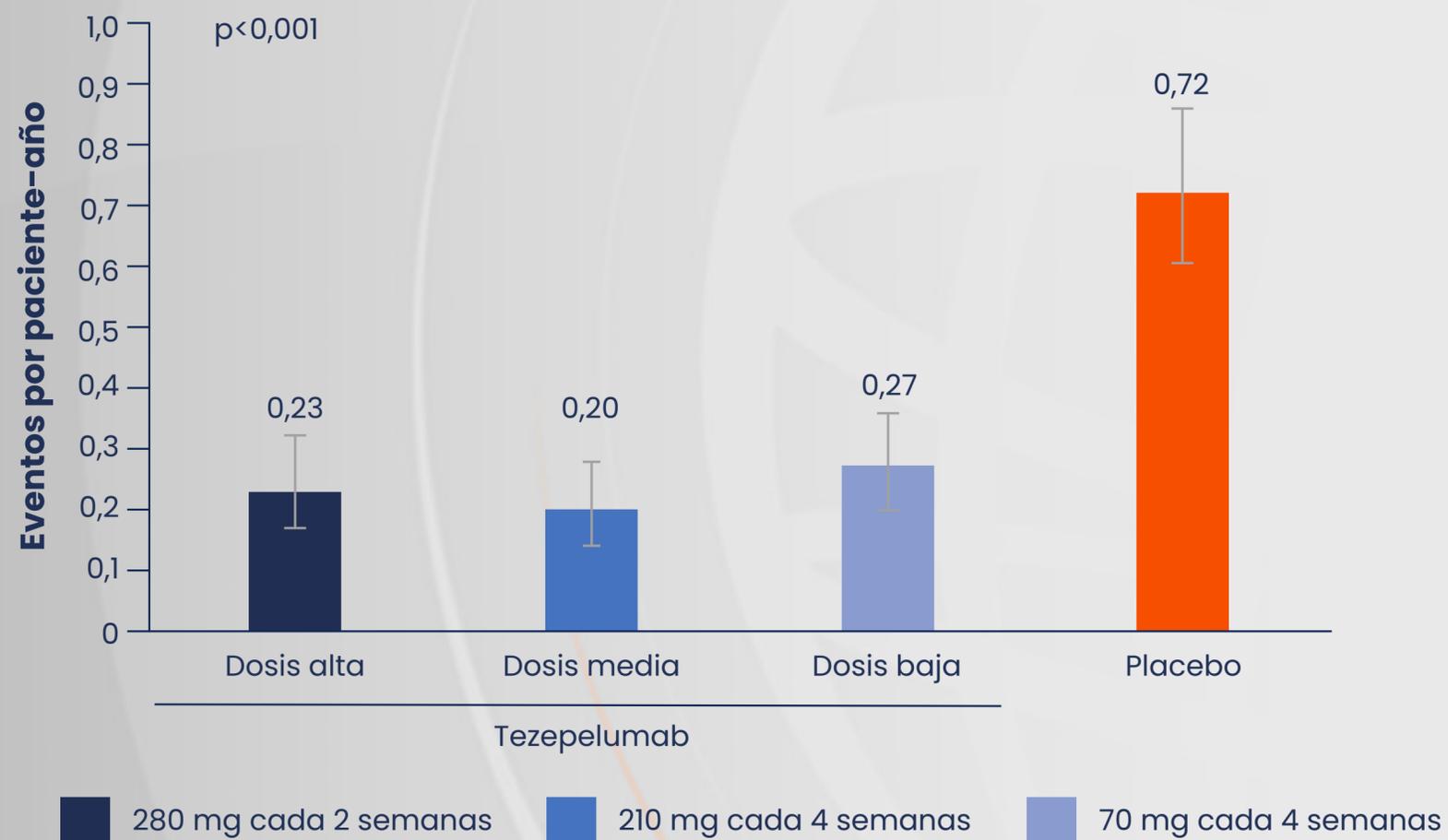
Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Tezepelumab

Estudio PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Diseño del estudio



Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Tezepelumab

Estudio PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Resultados



El tratamiento con tezepelumab produjo unas tasas anuales significativamente inferiores de exacerbaciones del asma en la semana 52 en comparación con placebo

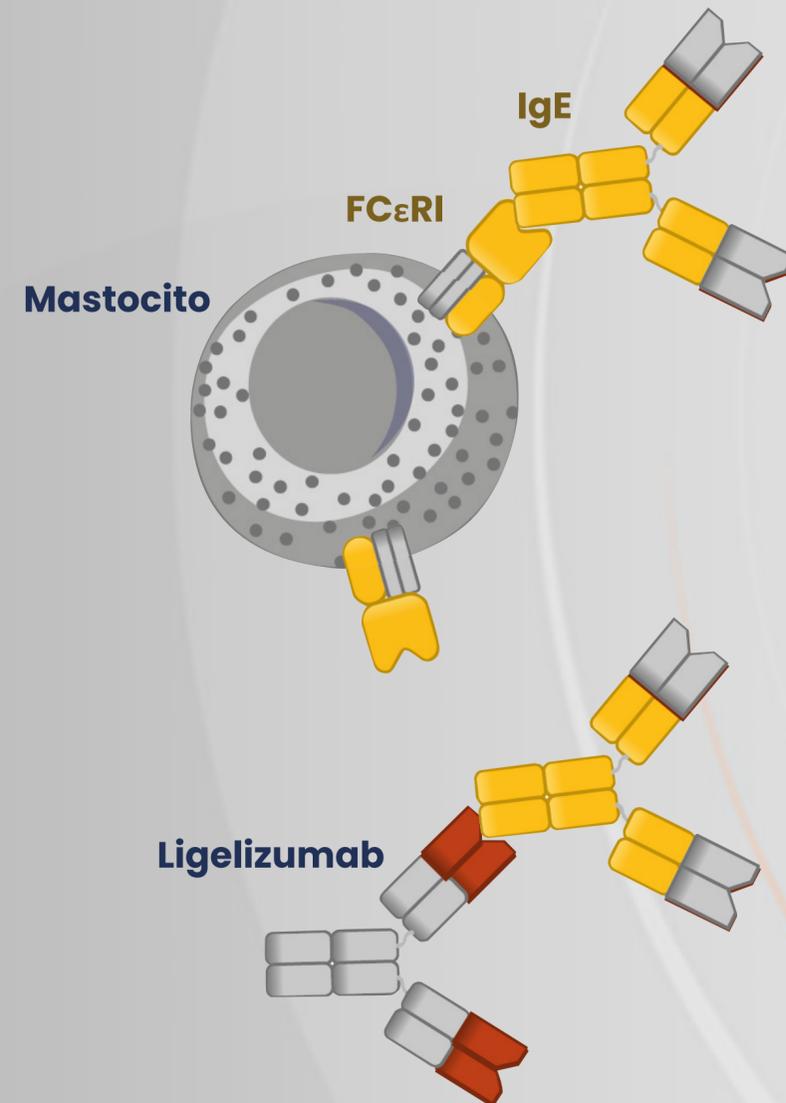
Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Tezepelumab

Ensayos de fase III en curso

| Acrónimo (número NCT) | Enfermedades | Estado |
|---------------------------|--------------|--------------------------------------|
| NOZOMI (NCT04048343) | Asma grave | Activo, fase de selección finalizada |
| DIRECTION (NCT03927157) | Asma | Fase de selección |
| DESTINATION (NCT03706079) | Asma | Activo, fase de selección finalizada |

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Ligelizumab

Anticuerpo monoclonal anti-IgE



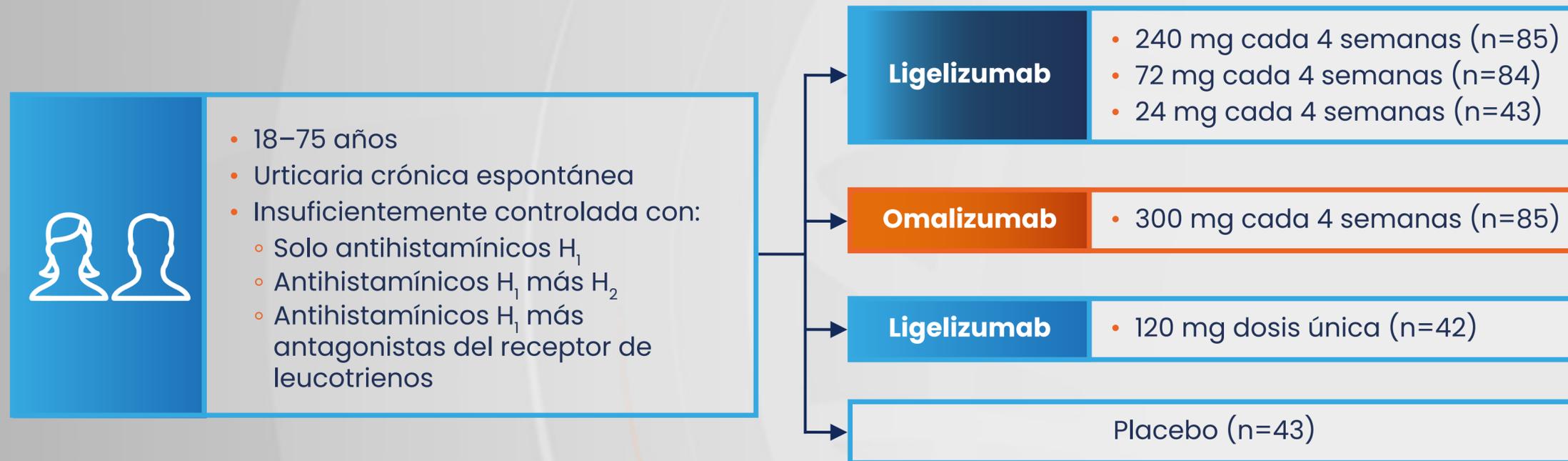
Respuesta inflamatoria alérgica
mediada por IgE

Inhibición de la señalización de IgE

- Disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios
- Disminución de la respuesta inflamatoria

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Ligelizumab

NCT02477332 (fase IIb): Diseño del estudio

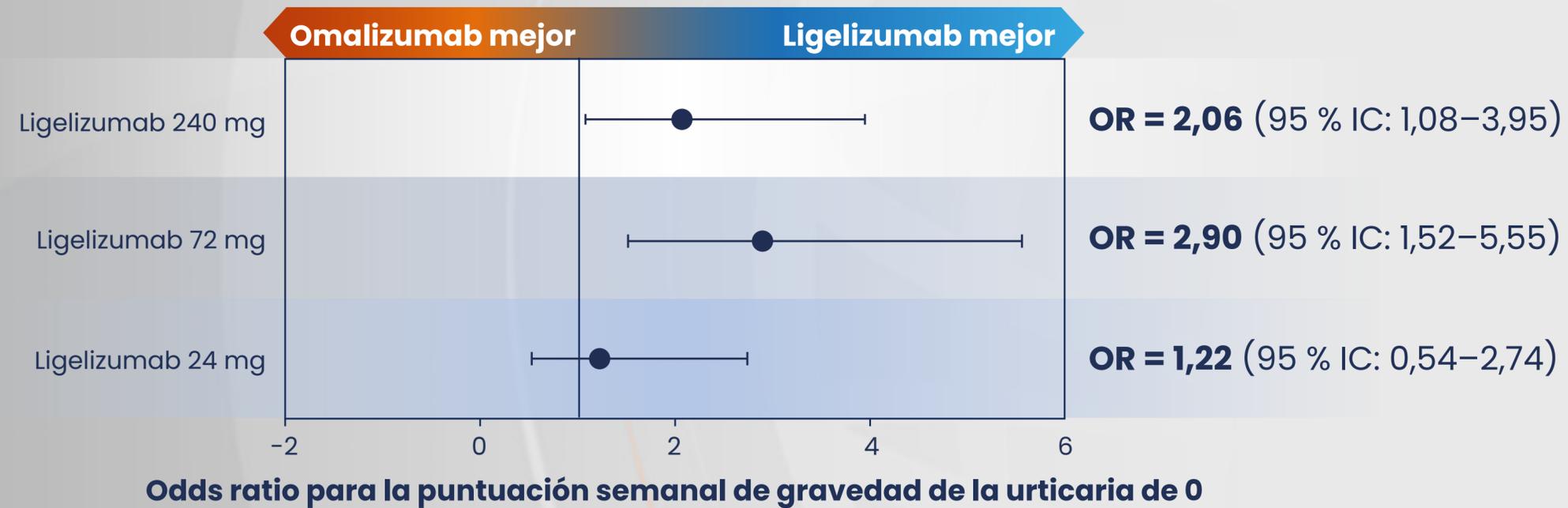


Criterio principal de valoración:

- Relación dosis-respuesta con el logro de la respuesta completa de urticaria (puntuación semanal de gravedad de urticaria de 0) en la semana 12

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Ligelizumab

NCT02477332 (fase IIb): Resultados



Un porcentaje mayor de pacientes presentaron un control completo de los síntomas con la terapia con ligelizumab de 72 mg o 240 mg que con omalizumab

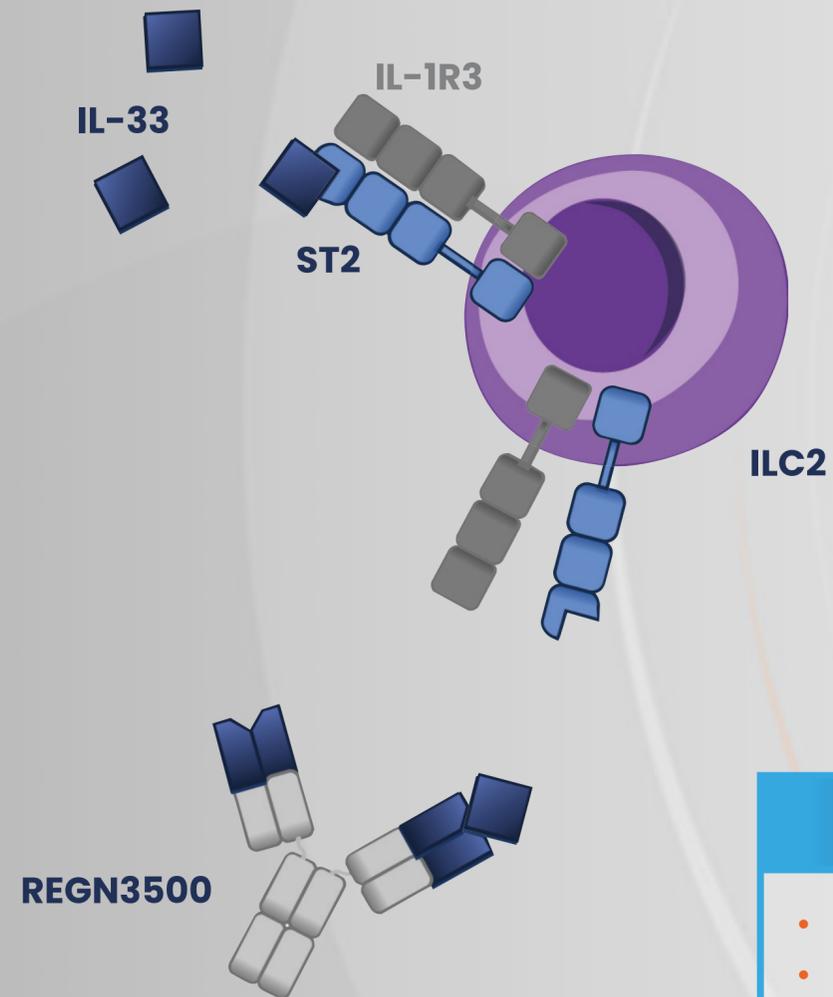
Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Ligelizumab

Ensayos de fase III en curso

| Número NCT | Enfermedades | Estado |
|-------------|------------------------------|-------------------|
| NCT03907878 | Urticaria crónica espontánea | Fase de selección |
| NCT04210843 | Urticaria crónica espontánea | Fase de selección |
| NCT03580369 | Urticaria crónica espontánea | Fase de selección |
| NCT03580356 | Urticaria crónica espontánea | Fase de selección |

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: REGN3500

Anticuerpo monoclonal anti-IL-33



Señalización de IL-33^{1,2}

- Activación de las células ILC2
- Inducción de la liberación de IL-13

Inhibición de IL-33²

- Disminución de la activación de las ILC2
- Disminución de la producción de IL-13
- Inhibición de la respuesta inflamatoria e inmunológica de tipo 2

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: REGN3500

Resultados principales del ensayo clínico inicial

NCT03387852 (estudio demostrativo preliminar, fase II)^{1,2}

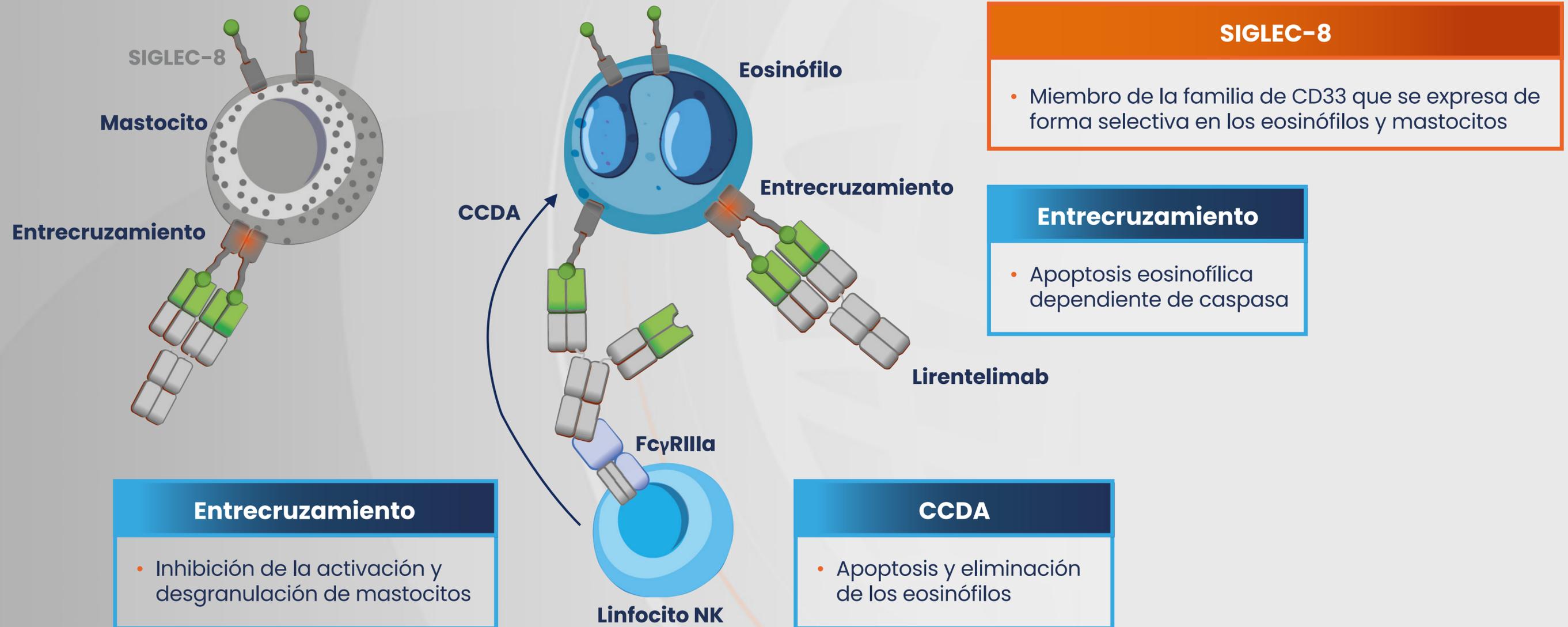
- La monoterapia con REGN3500 mejoró el control del asma en comparación con placebo
- La monoterapia con REGN3500 mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con placebo
- La mejora más importante se observó en pacientes con niveles de eosinófilos en sangre de ≥ 300 células/ μL
- La monoterapia con dupilumab mostró mejores resultados que la monoterapia con REGN3500 en todos los criterios de valoración
- La combinación de REGN3500 más dupilumab no demostró un mayor beneficio en comparación con la monoterapia con dupilumab

Ensayo de fase III en curso

| Acrónimo (número NCT) | Enfermedades | Estado |
|------------------------|--------------|-------------------|
| AERIFY-1 (NCT04701938) | EPOC | Fase de selección |

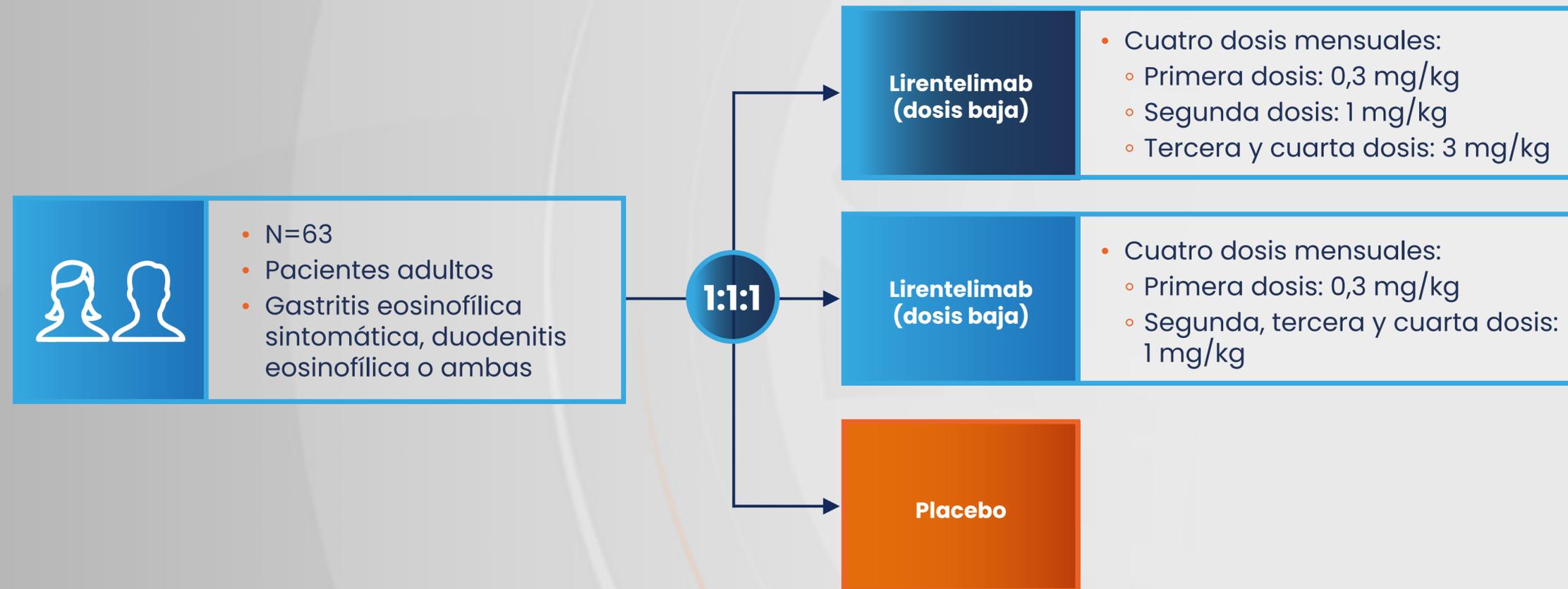
Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Lirentelimab

Anticuerpo monoclonal anti-SIGLEC-8



Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 fase II): Diseño del estudio



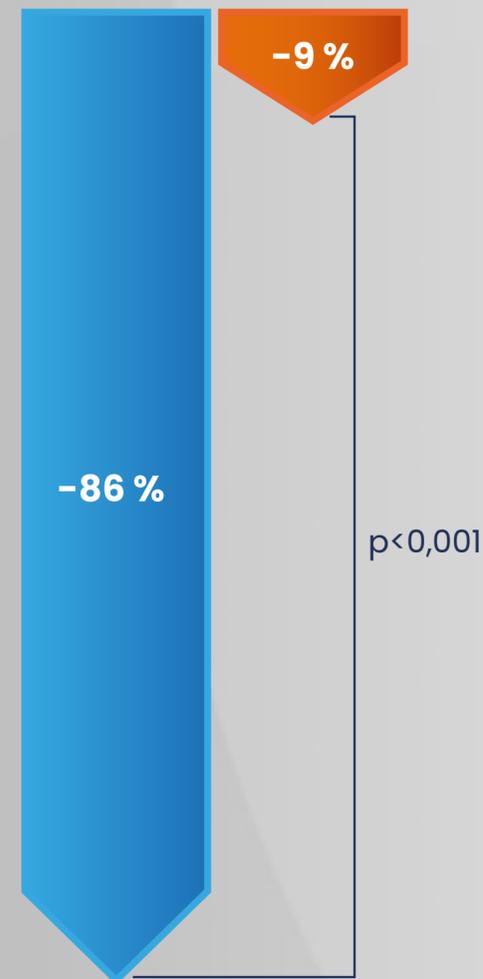
Criterio principal de valoración:

- Cambio a partir del valor inicial en el recuento de eosinófilos gastrointestinales 2 semanas después de la dosis final

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 fase II): Resultados

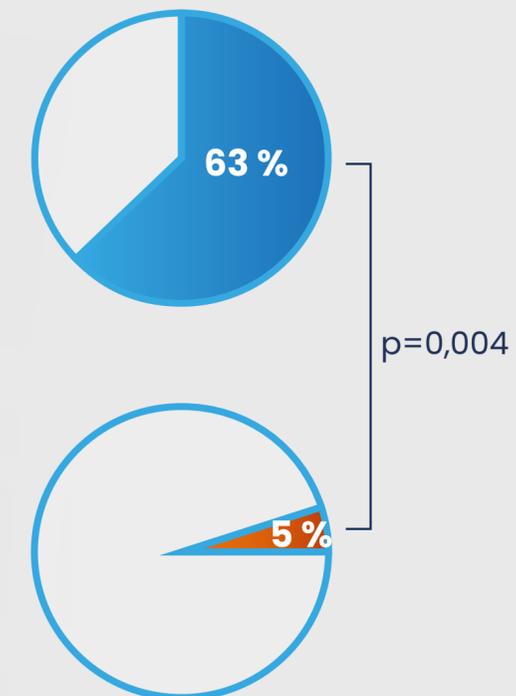
Media de cambio en el recuento de eosinófilos gastrointestinales



Media de cambio en la puntuación total de síntomas



Respuesta al tratamiento



-  Lirentelimab (dosis alta y baja combinadas)
-  Placebo

Biológicos nuevos para enfermedades eosinofílicas: Lirentelimab

Ensayos de fase III en curso

| Acrónimo (número NCT) | Enfermedades | Estado |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| AK002-016X (NCT04620811) | Gastritis/duodenitis eosinofílica | Inclusión por invitación |
| ENIGMA 2 (NCT04322604) | Gastritis/duodenitis eosinofílica | Fase de selección |

Terapias nuevas para la enfermedad inmunológica eosinofílica

Es probable que el grupo de indicaciones autorizadas para los fármacos que se dirigen a IL-5/IL5R, IL-4R α se amplíe con varios ensayos clínicos de fase III en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias eosinofílicas

Se están desarrollando nuevos biológicos que se dirigen a las principales moléculas de las vías de inflamación de tipo 2, entre las que se incluyen TSLP, IL-33 y SIGLEC-8

Es importante ser consciente del panorama cambiante de opciones de tratamiento para el asma de tipo 2 y otras enfermedades inflamatorias eosinofílicas, con biológicos nuevos en fase avanzada de desarrollo clínico