

Il ruolo degli eosinofili nella fisiologia e nella malattia: L'obiettivo è una deplezione completa?



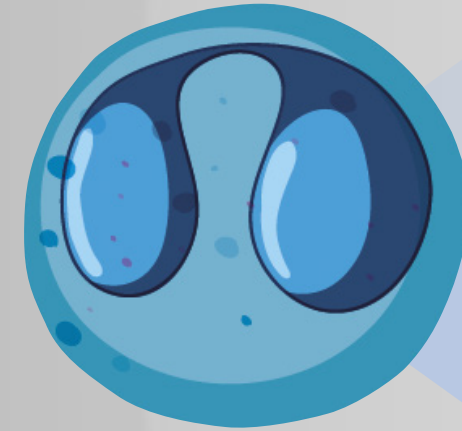
Dott. Enrico Heffler
Humanitas University
Milano, Italia

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata informata da touchIME® affinché indichi eventuali riferimenti a utilizzi non etichettati o non approvati*
- *touchIME® non supporta in alcun modo prodotti non approvati o utilizzi non approvati né sottintende il proprio supporto ad essi qualora vi siano riferimenti a tali prodotti o utilizzi nelle attività di touchIME®*
- *touchIME® non si assume alcuna responsabilità per errori od omissioni*

Il ruolo degli eosinofili nell'omeostasi e nella malattia

Ruolo fisiologico degli eosinofili



Eosinofilo

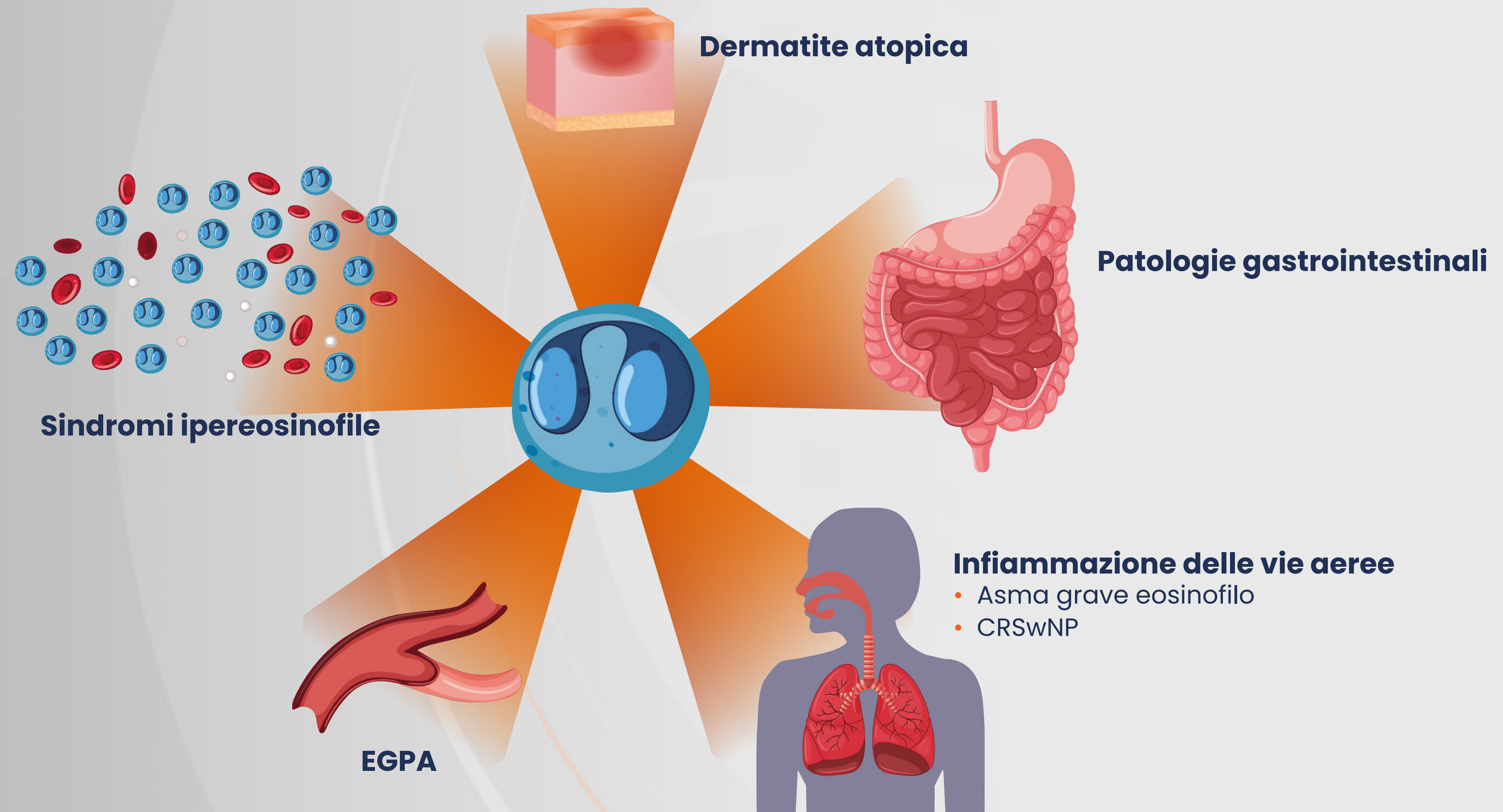
Risposta immunitaria

- Produzione di mediatori citotossici (MBP, EPO, ECP, EDN)
- Produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie
- Difesa dell'ospite da parassitosi, infezioni virali, fungine e batteriche

Omeostasi tissutale

- Omeostasi metabolica
- Cicatrizzazione delle ferite
- Rimodellamento epiteliale nelle vie respiratorie
- Omeostasi intestinale e del microbiota

Ruoli patogenetici degli eosinofili



La biologia degli eosinofili e IL-5

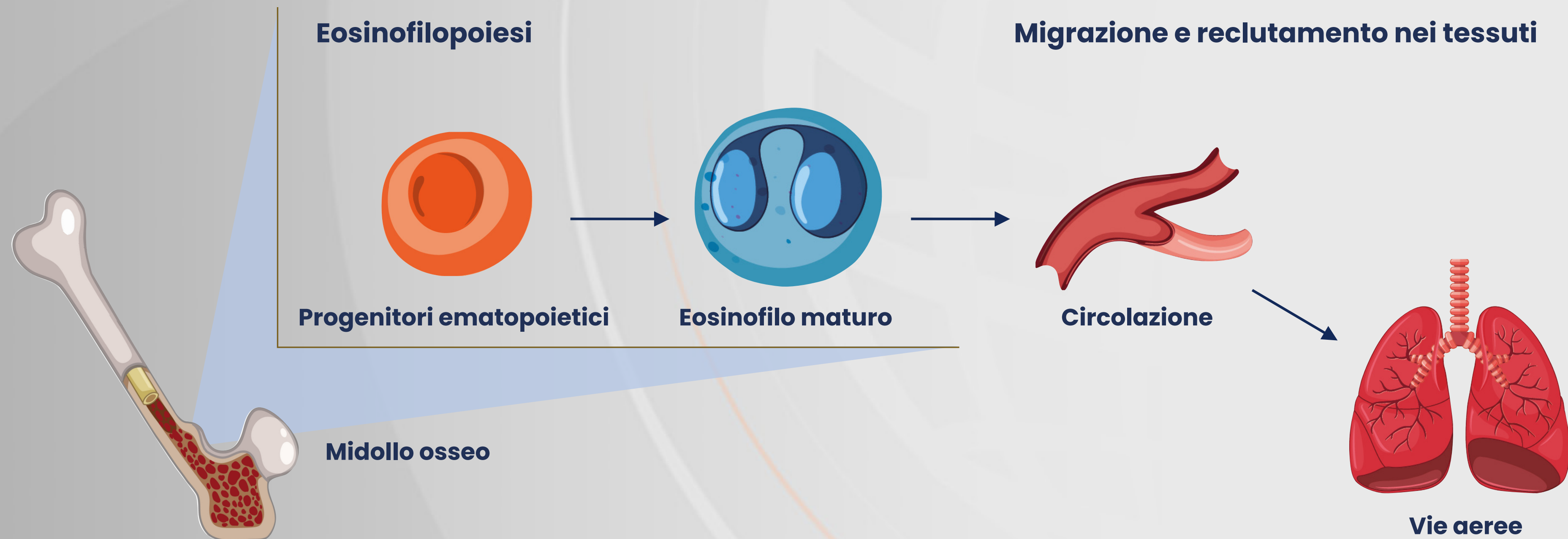
Parte **1** di **2**

IL-5

- Promuove la differenziazione e la maturazione dalle cellule progenitrici ematopoietiche

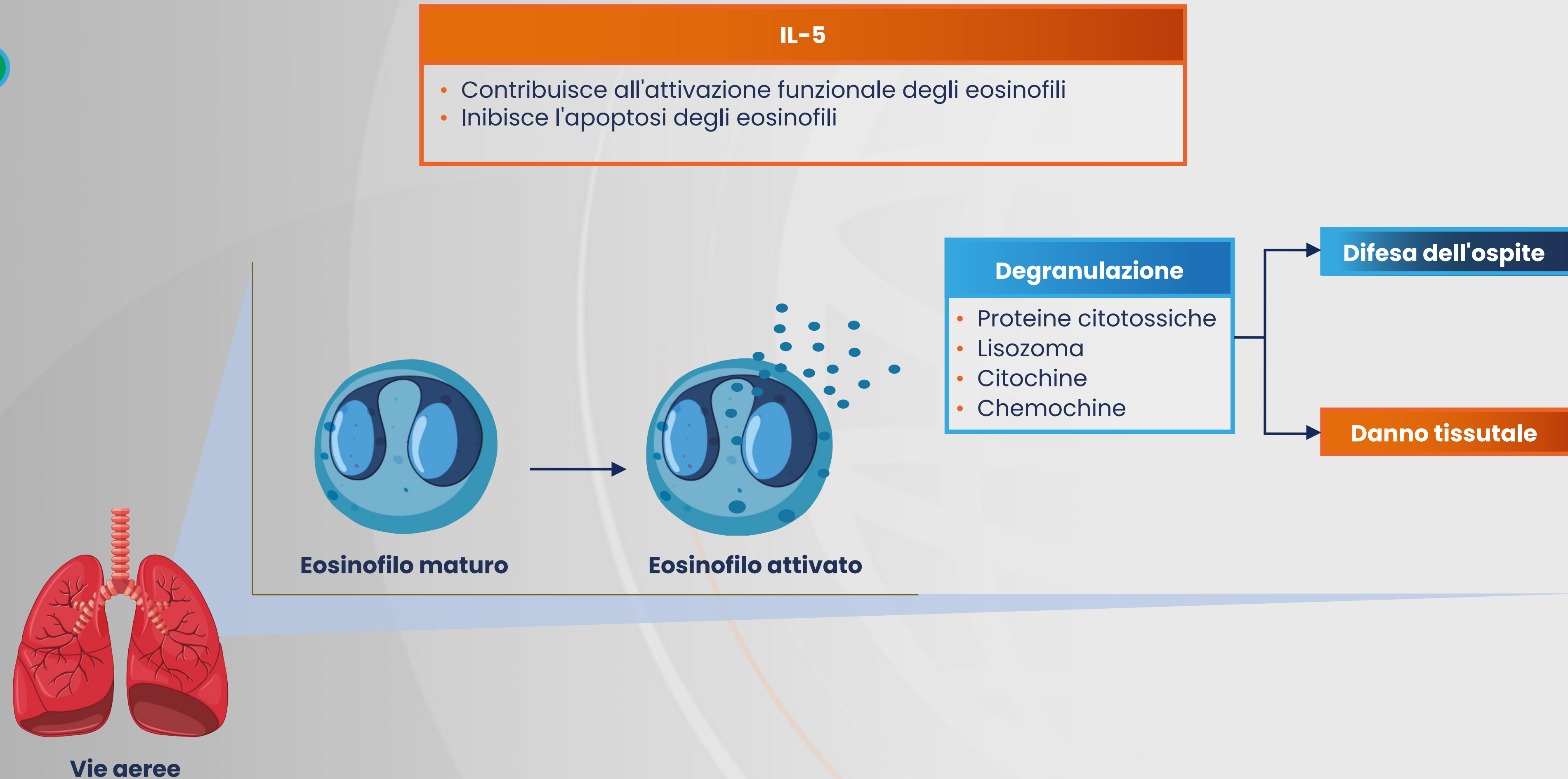
IL-5

- Crea sinergie con le eotassine contribuendo al reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree
- Induce l'adesione degli eosinofili e la migrazione nella matrice extracellulare, che consente il passaggio verso i bronchi

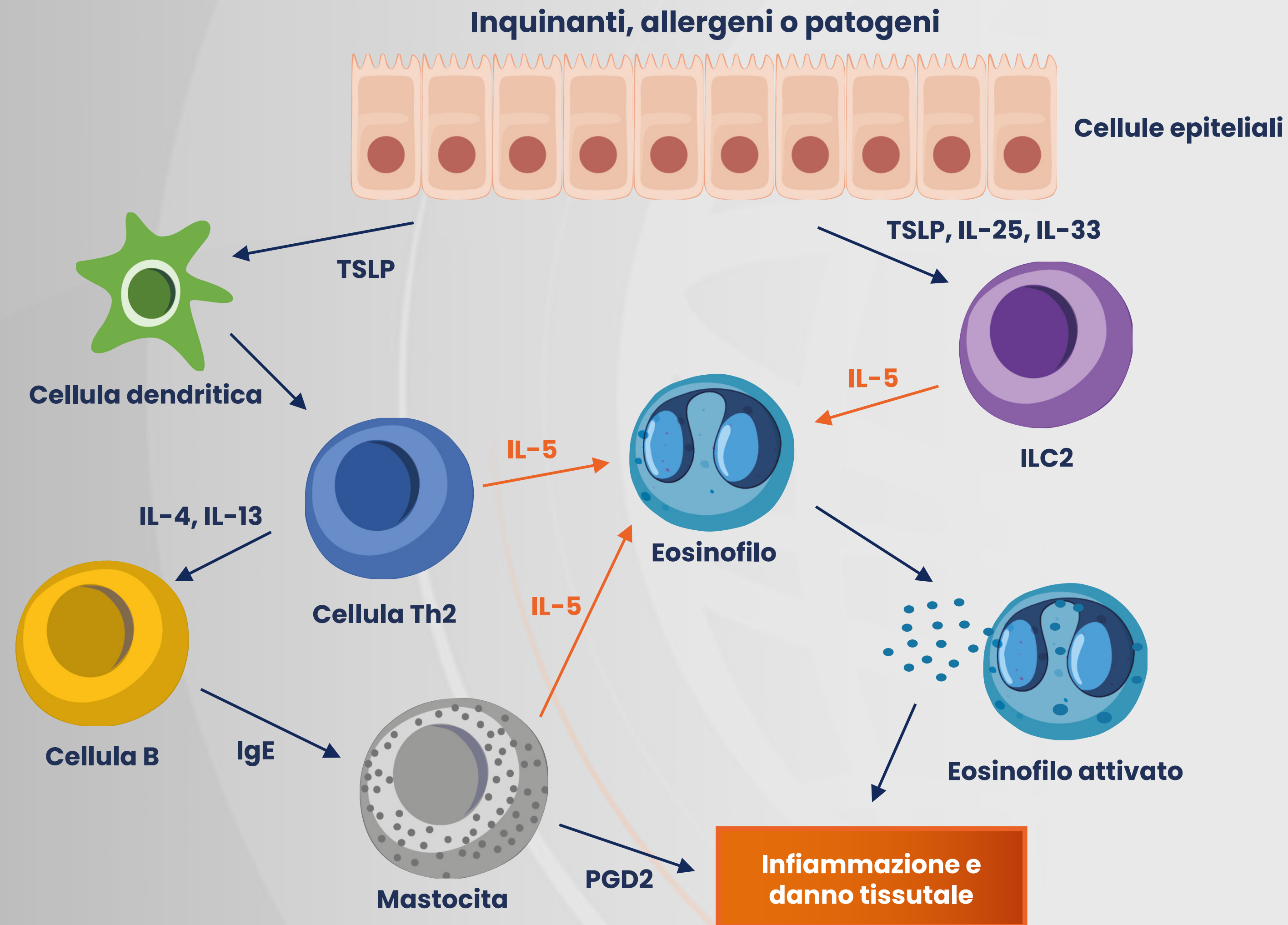


La biologia degli eosinofili e IL-5

Parte **2** di **2**



Ruolo fisiologico degli eosinofili



Gli eosinofili nell'omeostasi e nella malattia

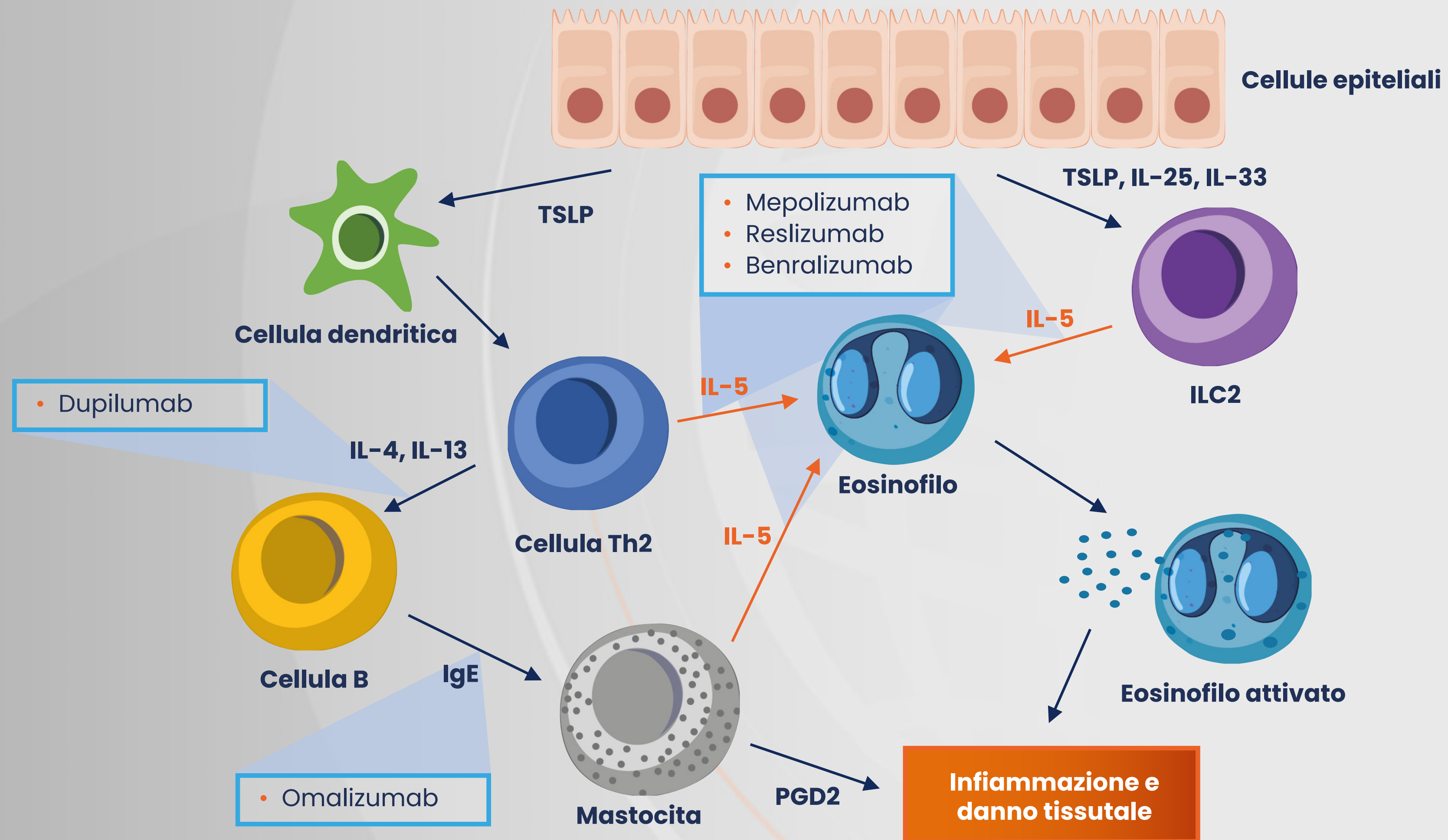
Gli eosinofili svolgono un ruolo centrale nella risposta immunitaria fisiologica e nell'omeostasi tissutale

Un'attivazione eccessiva o sregolata degli eosinofili porta alla patogenesi di malattie infiammatorie in vari tessuti e organi, compreso l'asma di tipo 2

IL-5 è la principale citochina che supporta tutte le fasi del ciclo di vita degli eosinofili, dalla eosinofilopoiesi alla migrazione nei tessuti e all'attivazione

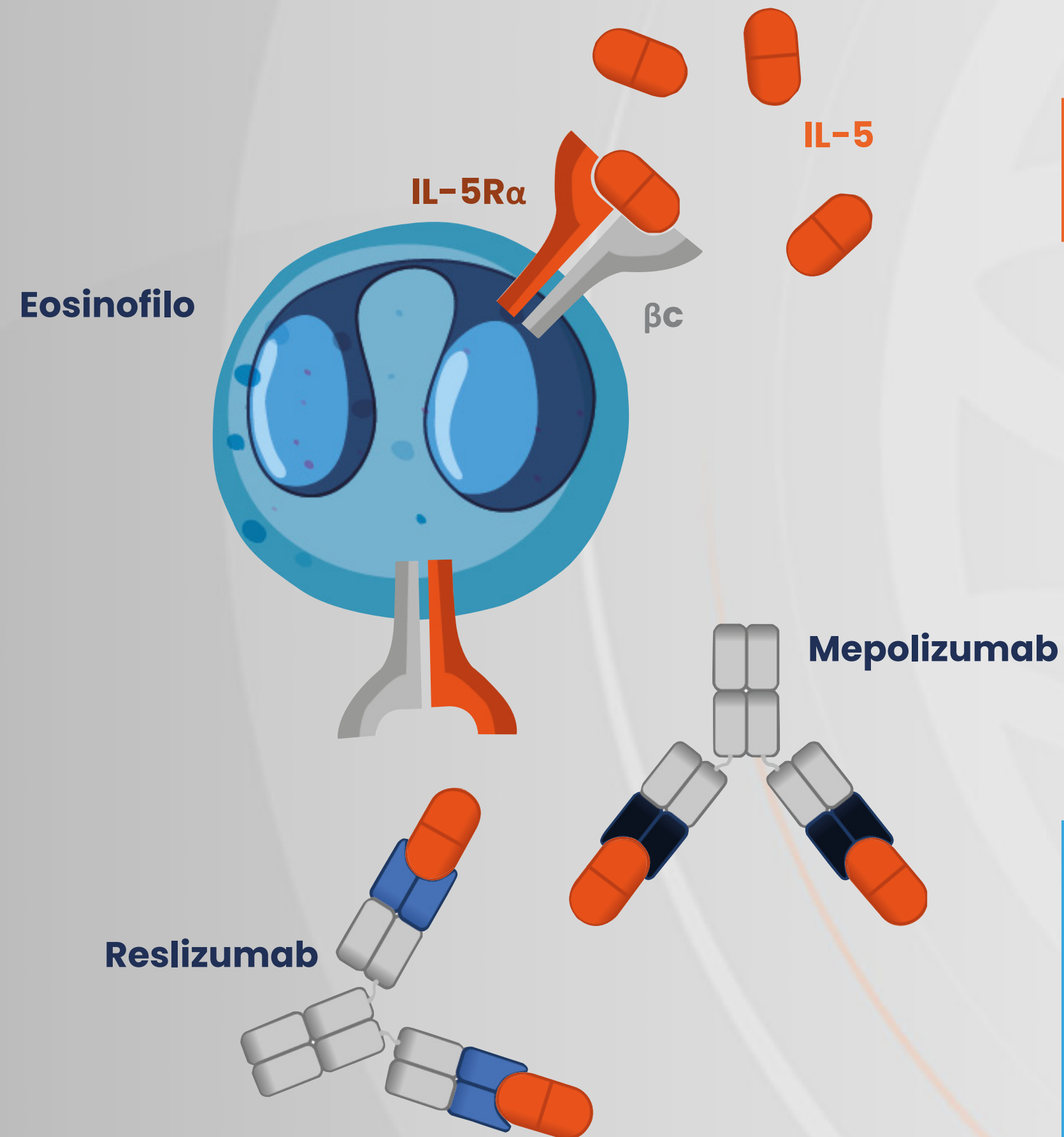
Immunobiologia della terapia eosinofila

Agenti biologici approvati e target molecolari



Mepolizumab e reslizumab

Anticorpi monoclonali anti-IL-5



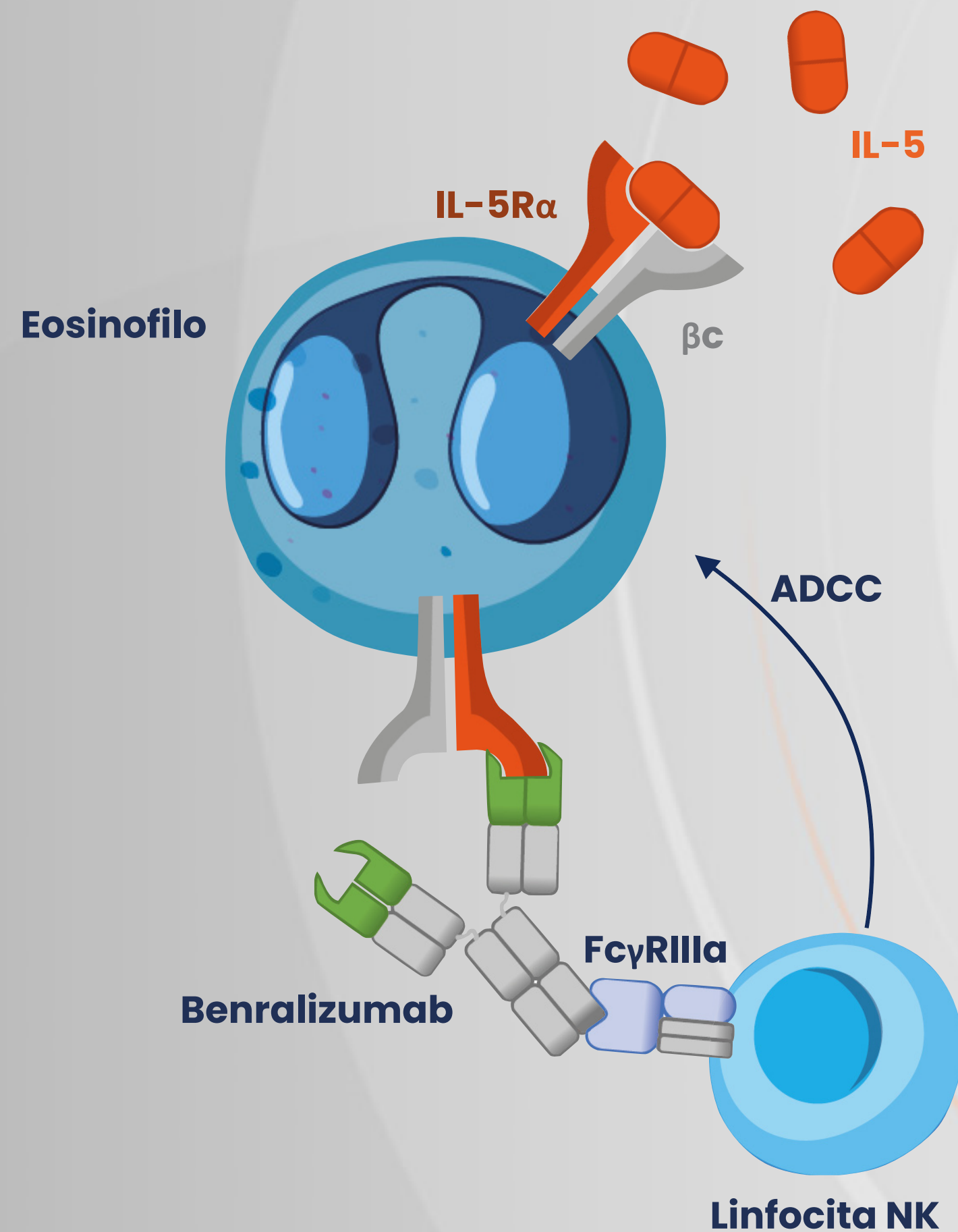
Maturazione, attivazione, migrazione e sopravvivenza degli eosinofili

Inibizione della IL-5

- Eosinofilopoiesi ridotta
- Migrazione nei tessuti ridotta
- Inibizione dell'attivazione degli eosinofili
- Minore sopravvivenza/maggiore apoptosi

Benralizumab

Anticorpo monoclonale anti-IL-5R α



Maturazione, attivazione, migrazione e sopravvivenza degli eosinofili

ADCC

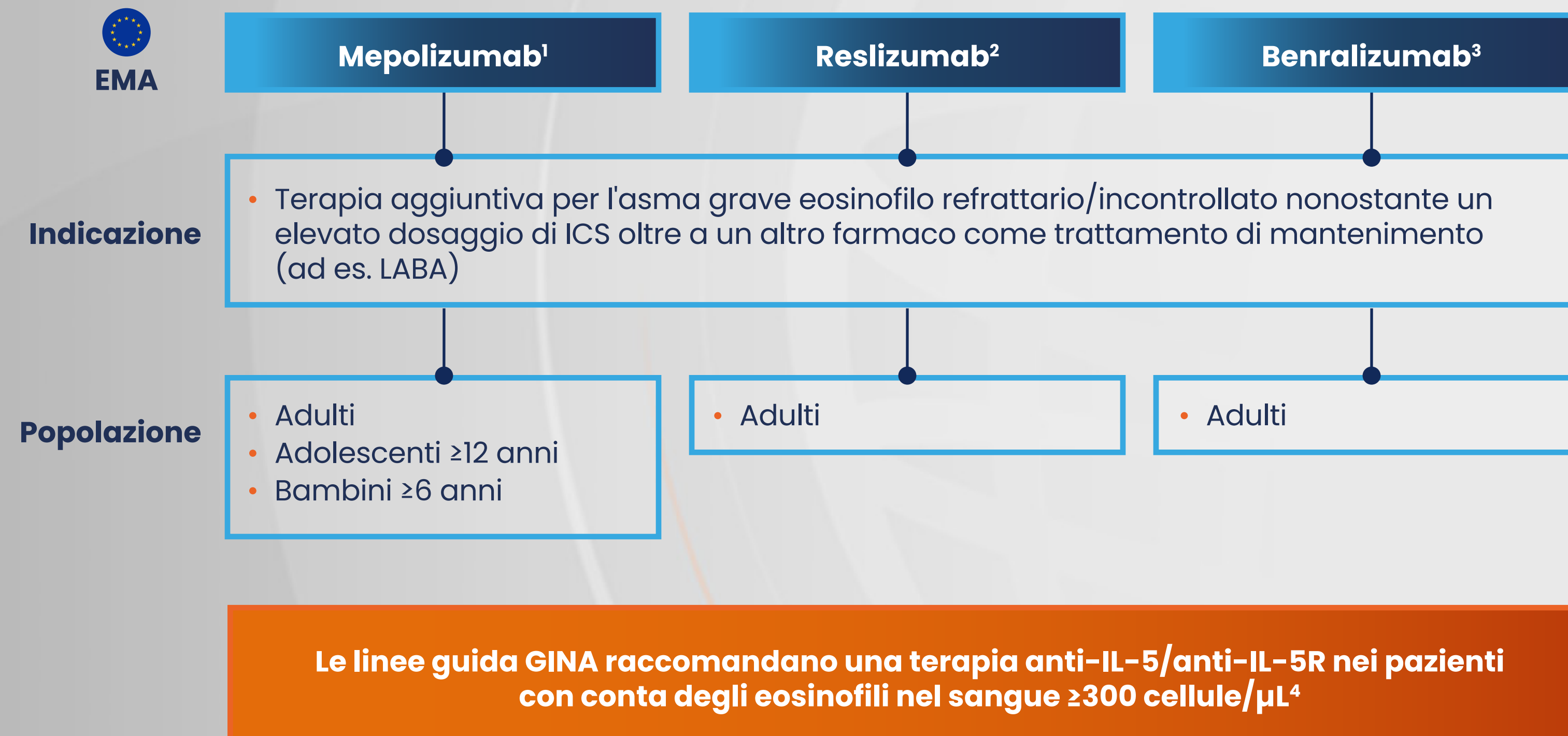
- Induzione dell'apoptosi
- Deplezione degli eosinofili

Inibizione della IL-5

- Eosinofilopoiesi ridotta
- Migrazione nei tessuti ridotta
- Inibizione dell'attivazione degli eosinofili
- Minore sopravvivenza/maggiore apoptosi

Mepolizumab, reslizumab e benralizumab

Approvazione EMA e uso consigliato nei casi di asma



EMA, Agenzia europea per i medicinali; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, corticosteroidi intranasali; LABA, beta-agonisti a lunga durata di azione; RCP, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

1. EMA. Mepolizumab SPC, 2019. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (consultazione 8 febbraio 2021);

2. EMA. Reslizumab SPC, 2019. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_en.pdf (consultazione 8 febbraio 2021);

3. EMA. Benralizumab SPC, 2020. Disponibile: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf (consultazione 8 febbraio 2021);

4. GINA report, 2020. Disponibile su: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (consultazione 11 febbraio 2021).

Mepolizumab

Indicazioni per malattie infiammatorie eosinofile diverse dall'asma

sindrome ipereosinofila



EMA

- Designazione di farmaco orfano¹



FDA

- Indicazione approvata²

EGPA (sindrome di Churg-Strauss)



EMA

- Designazione di farmaco orfano¹



FDA

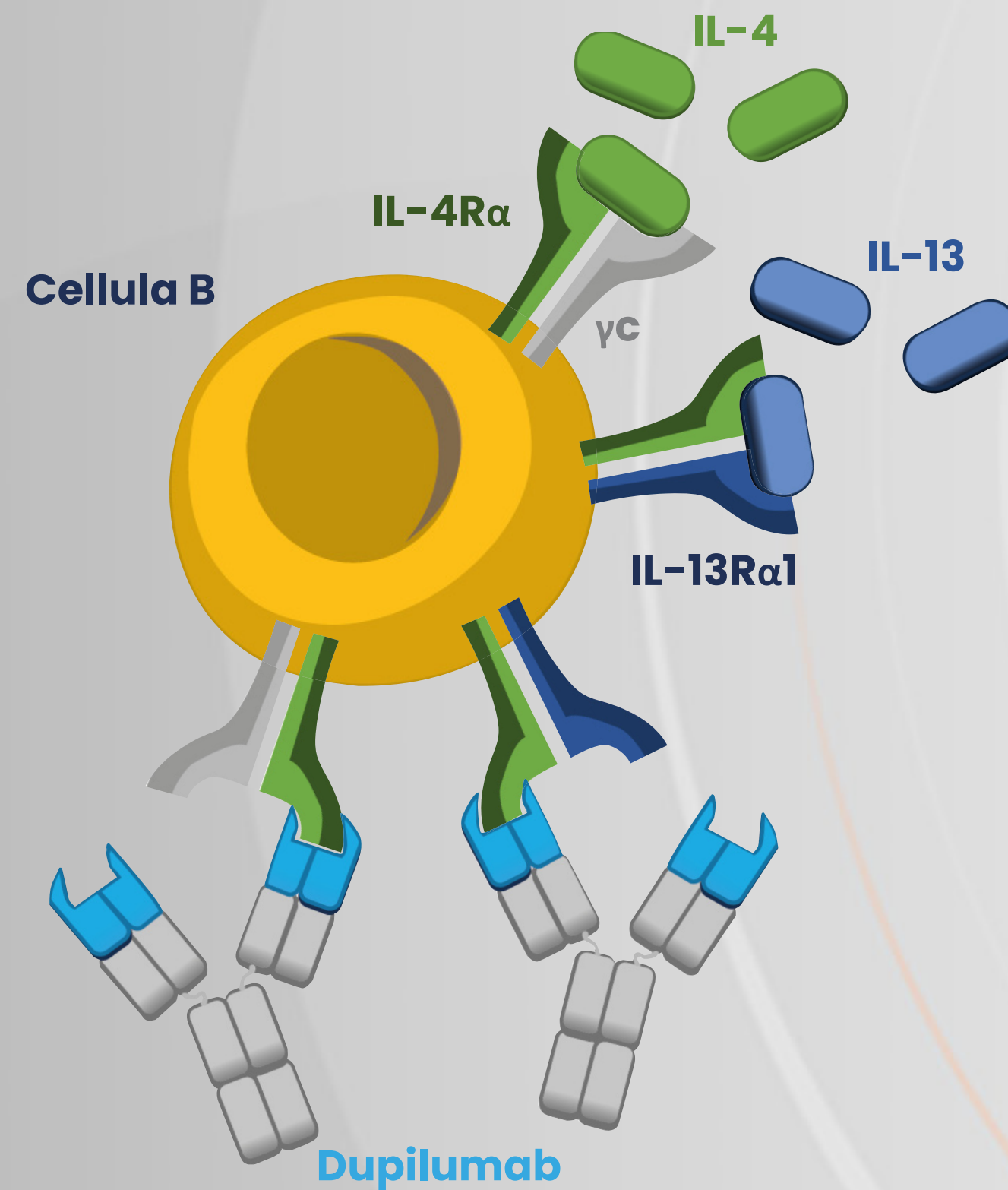
- Indicazione approvata²

EGPA, granulomatosi eosinofila con poliangioite; FDA, Food and Drug Administration statunitense; PI, informazioni posologiche.

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

Dupilumab

Anticorpo monoclonale anti-IL-4R α



Switching delle IgE e chemiotassi degli eosinofili

Inibizione del signalling di IL-4 e IL-13

- Inibizione del switching delle IgE
- Prevenzione dell'attivazione dei mastociti
- Chemiotassi degli eosinofili ridotta

Dupilumab

Indicazioni EMA approvate e uso consigliato nei casi di asma



Asma grave (trattamento aggiuntivo di mantenimento)¹

- Adulti
- Adolescenti ≥12 anni

Le linee guida GINA raccomandano una terapia anti-IL-4R nei pazienti con FeNO ≥25 ppb o conta degli eosinofili nel sangue ≥150 cellule/ μL^2

Dermatite atopica¹

- Adulti
- Adolescenti ≥12 anni
- Bambini ≥6 anni

CRSwNP grave (trattamento aggiuntivo con ICS)¹

- Adulti che non rispondono a ICS o intervento chirurgico

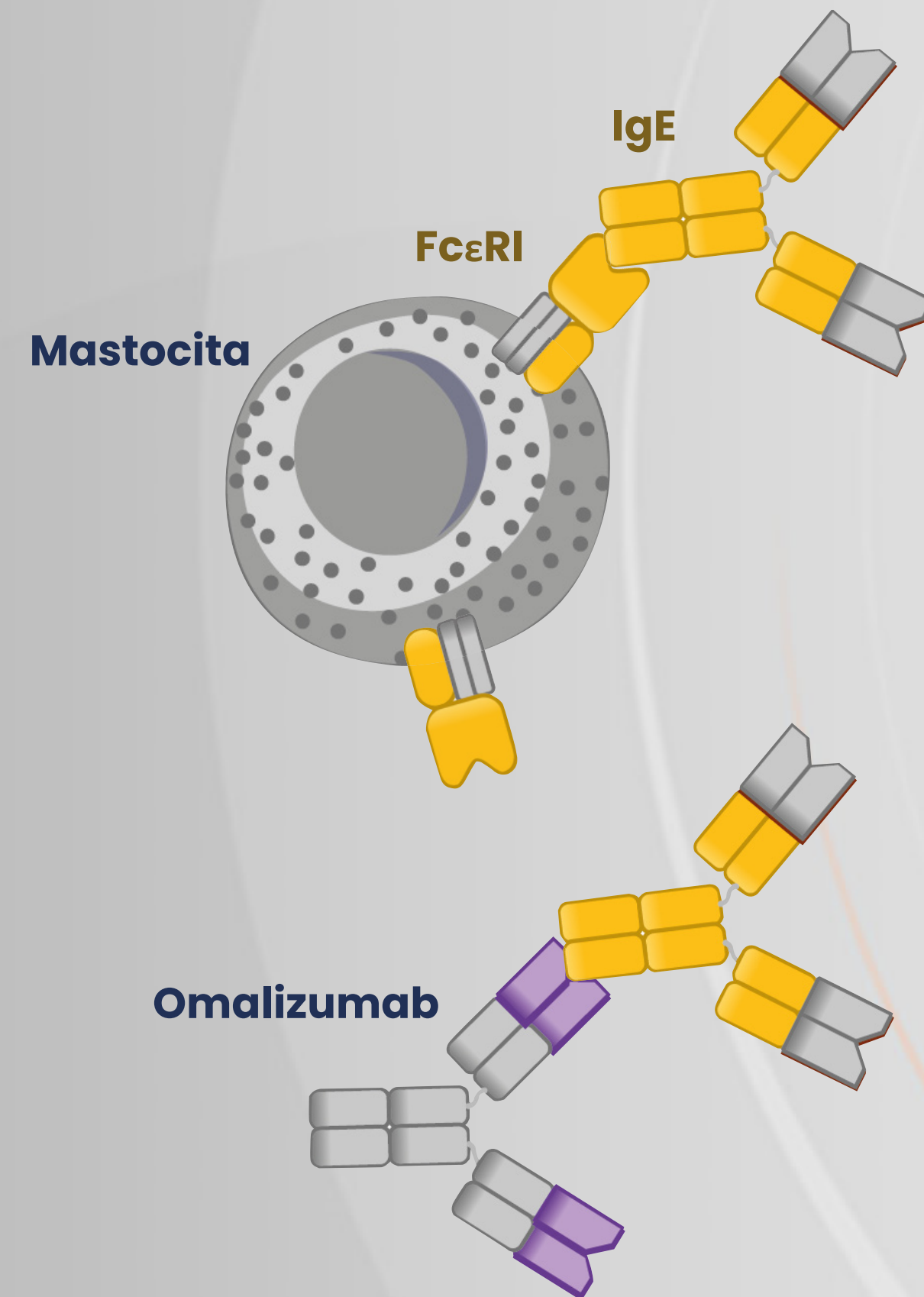
CRSwNP, rinosinusite cronica con poliposi nasale; FeNO, frazione di ossido nitrico espirato; ppb, parti per miliardo.

1. EMA. Dupilumab SPC, 2021. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf (consultazione 11 febbraio 2021);

2. GINA report, 2020. Disponibile su: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (consultazione 11 febbraio 2021).

Omalizumab

Anticorpo monoclonale anti-IgE



**Risposta infiammatoria
allergica IgE-mediata**

Inibizione del segnale delle IgE

- Rilascio ridotto di mediatori proinfiammatori
- Risposta infiammatoria ridotta

Omalizumab

Indicazioni EMA approvate e uso consigliato nei casi di asma



Asma allergico¹

- Adulti
- Adolescenti ≥12 anni
- Bambini ≥6 anni

Terapia anti-IgE raccomandata dalle linee guida GINA per i pazienti con sensibilizzazione nei test cutanei (prick test) o negli esami specifici con IgE²

Orticaria spontanea cronica (trattamento aggiuntivo)¹

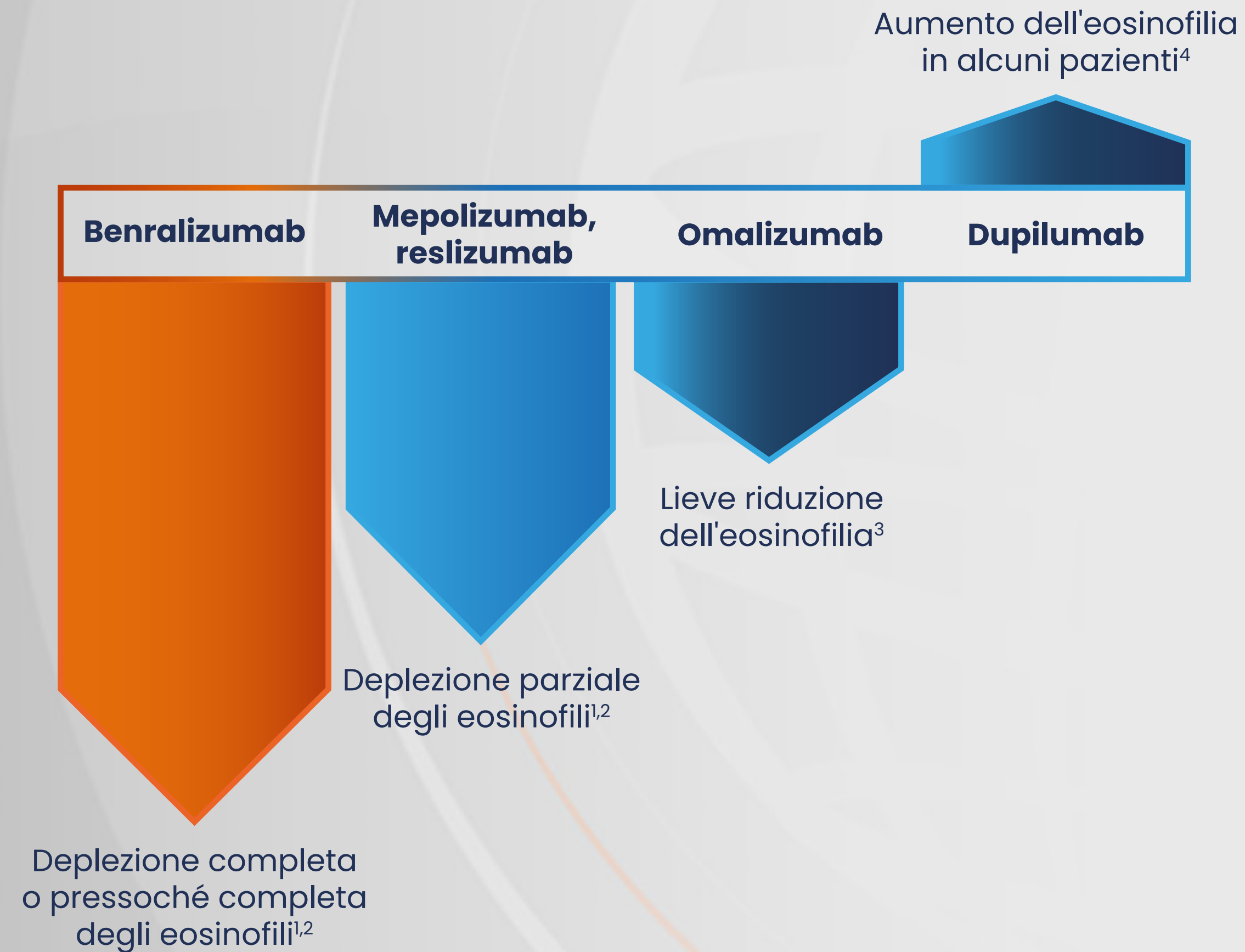
- Adulti
- Adolescenti ≥12 anni
- Soggetti che non rispondono agli antistaminici anti-H₁

CRSwNP grave (trattamento aggiuntivo con ICS)¹

- Adulti che non rispondono a ICS

Deplezione completa vs parziale degli eosinofili

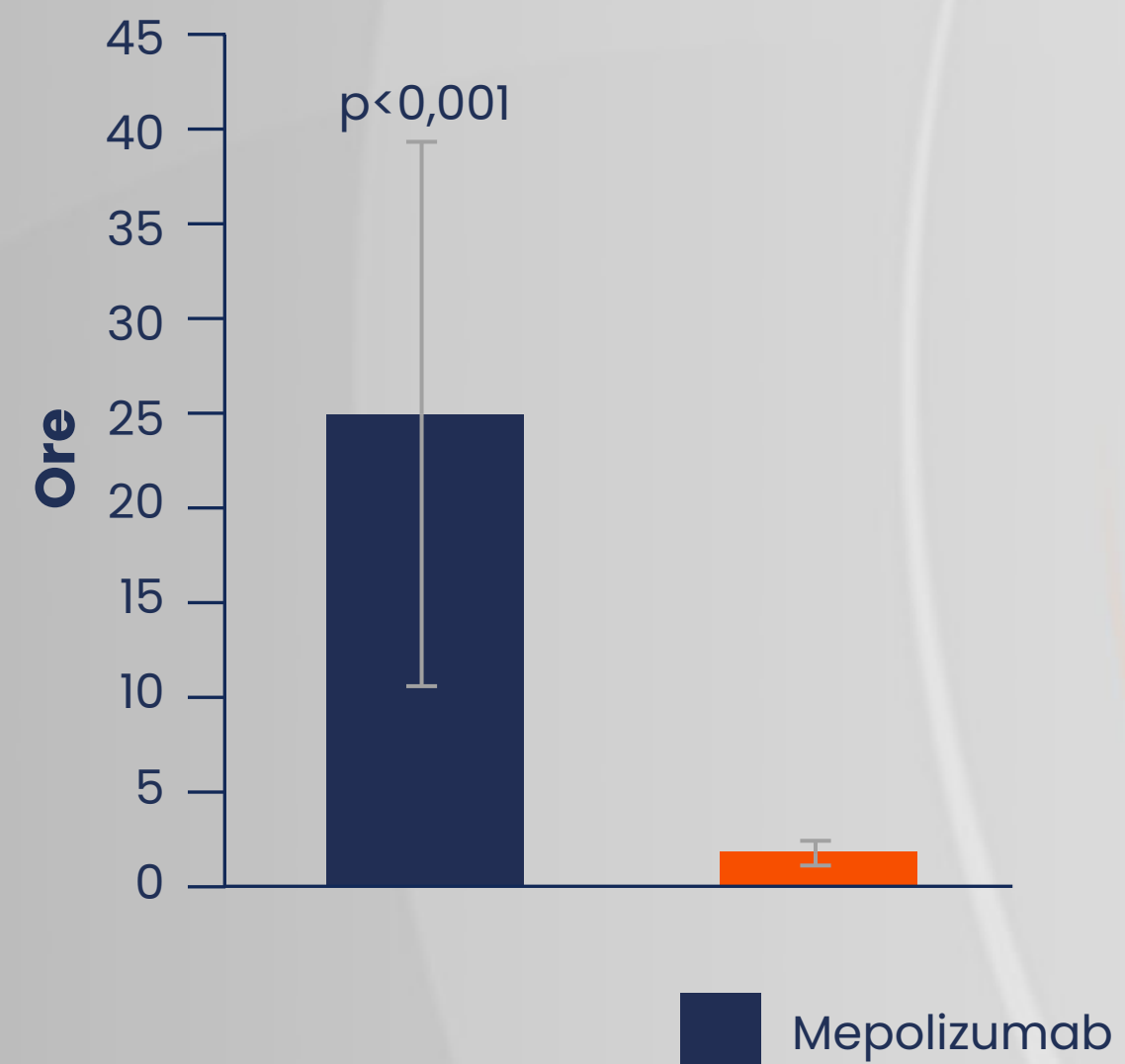
Effetti dei farmaci biologici sulla conta degli eosinofili



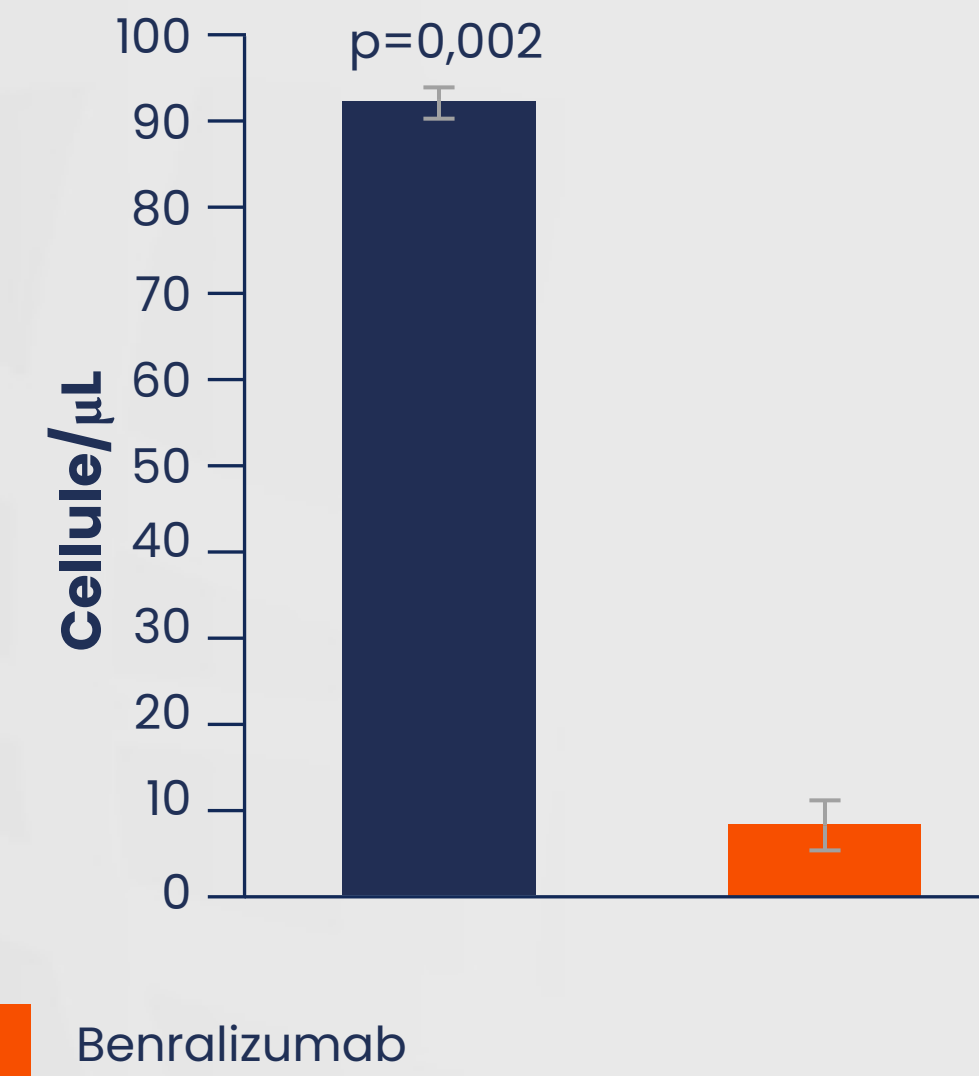
Deplezione completa vs parziale degli eosinofili

Dati di un sottostudio dell'Oxford Airways Study¹

Tempo medio per ottenere la riduzione del 50% della conta degli eosinofili nel sangue



Conta geometrica media degli eosinofili 30 giorni dopo il trattamento



- Benralizumab causa una rapida e quasi completa deplezione degli eosinofili rispetto a mepolizumab¹
- La deplezione degli eosinofili con il trattamento a base di benralizumab non aumenta il rischio di infezioni o patologie maligne²

Deplezione completa vs parziale degli eosinofili

I vari sottogruppi di eosinofili svolgono diverse funzioni e possono avere ruoli diversi nelle patologie infiammatorie



Terapia eosinofila

I farmaci biologici che hanno come bersaglio il segnale dell'IL-5 o altri meccanismi che producono l'infiammazione di tipo 2 (IL-4/IL-13, IgE) sono trattamenti efficaci nei pazienti affetti da asma da moderato a grave

I biomarcatori come i livelli di IgE, FeNO e la conta di eosinofili guidano nella scelta del farmaco biologico da usare e possono fornire informazioni sulle possibilità di un esito positivo del trattamento

Il dibattito è ancora aperto in merito al fatto che la deplezione completa degli eosinofili sia l'esito desiderato del trattamento

Terapie in fase di sviluppo per la malattia immunologica eosinofila

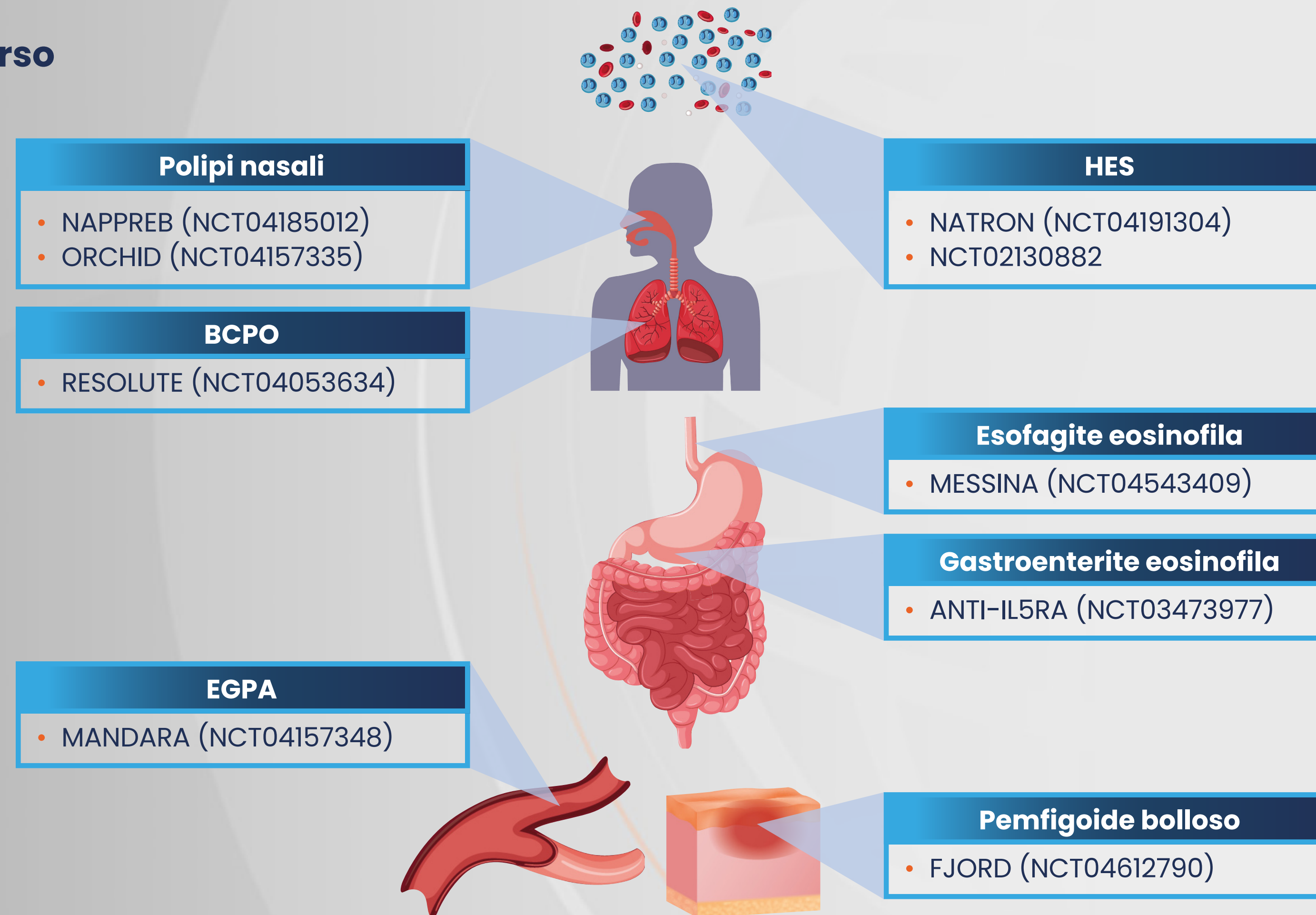
Farmaci biologici approvati in nuovi contesti patologici: Mepolizumab

Studi clinici di fase III in corso



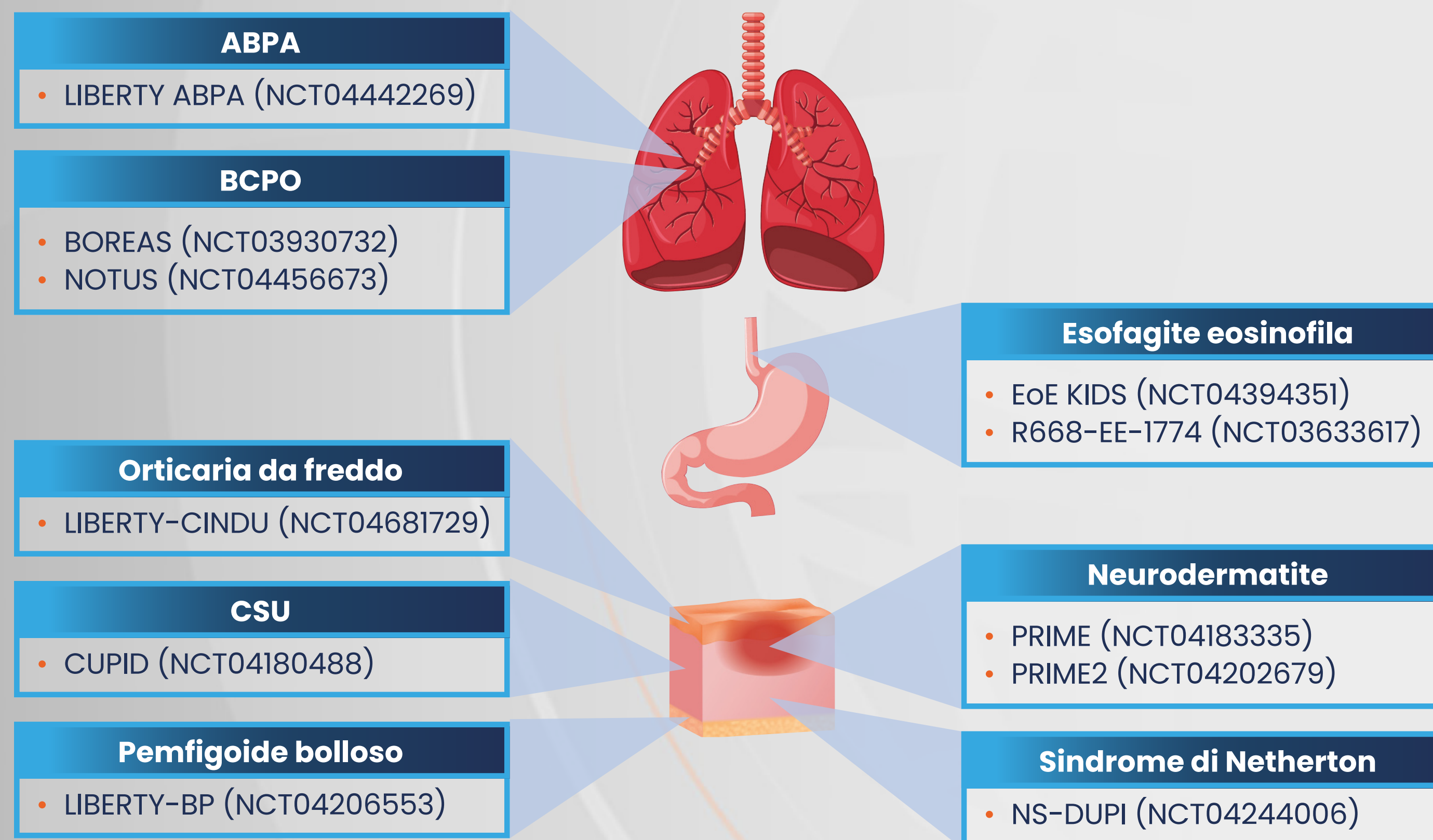
Farmaci biologici approvati in nuovi contesti patologici: Benralizumab

Studi clinici di fase III in corso



Farmaci biologici approvati in nuovi contesti patologici: Dupilumab

Studi clinici di fase III in corso

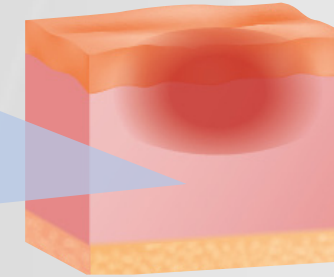


Farmaci biologici approvati in nuovi contesti patologici: Omalizumab

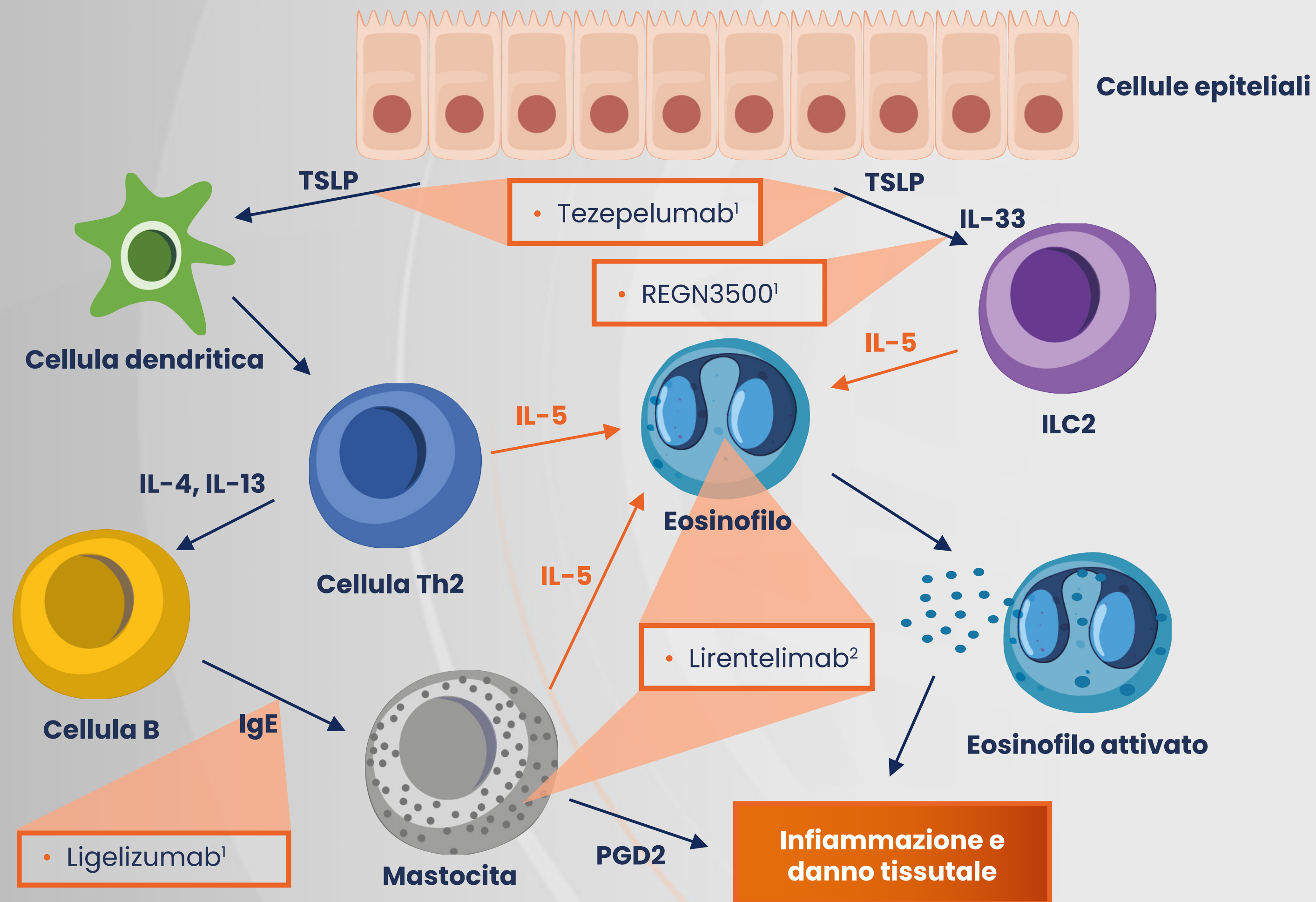
Studio clinico di fase III in corso

Pemfigoide bolloso

- NCT04128176

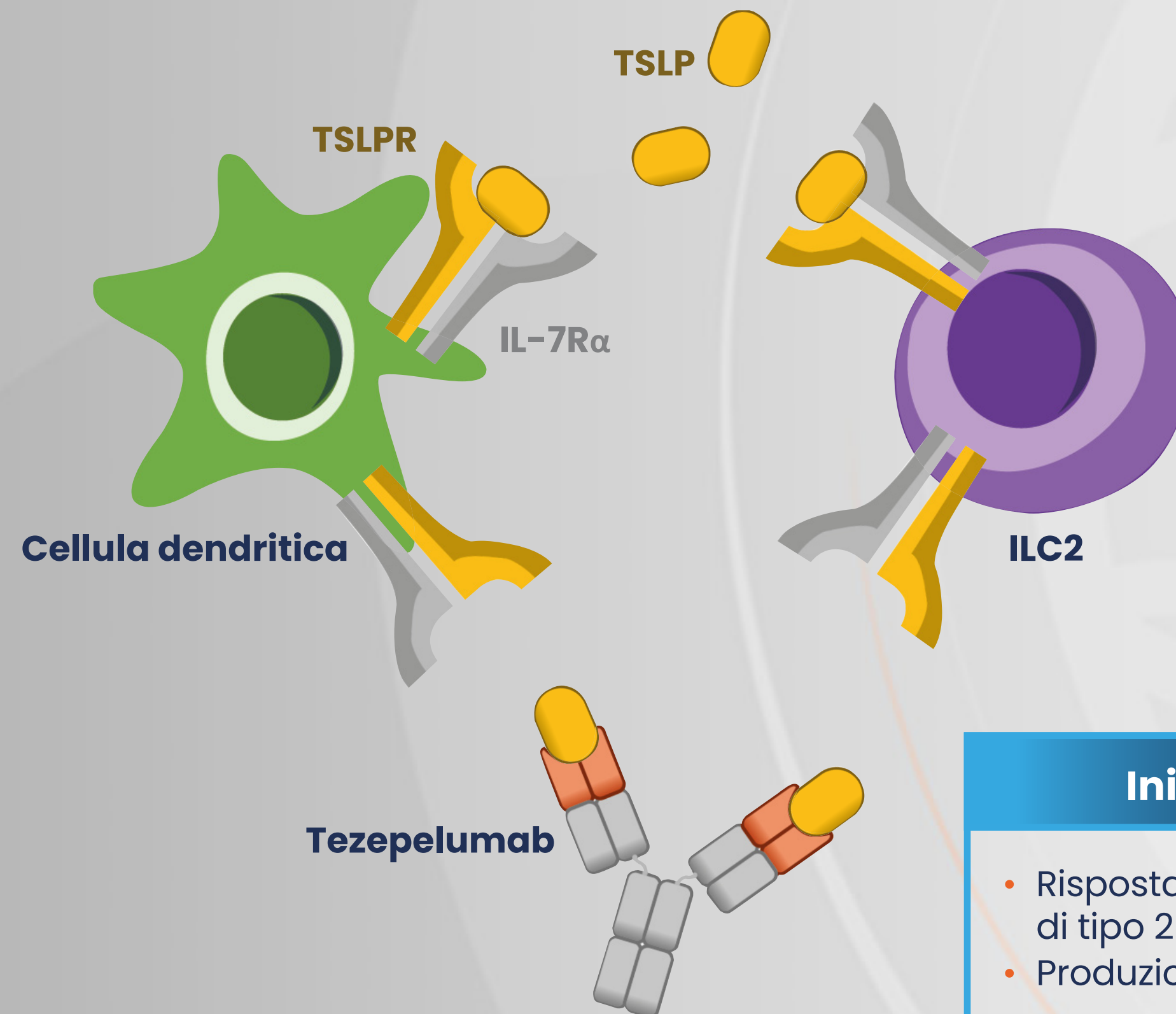


Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile



Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Tezepelumab

Anticorpo monoclonale anti-TSLP



Signalling della TSLP^{1,2}

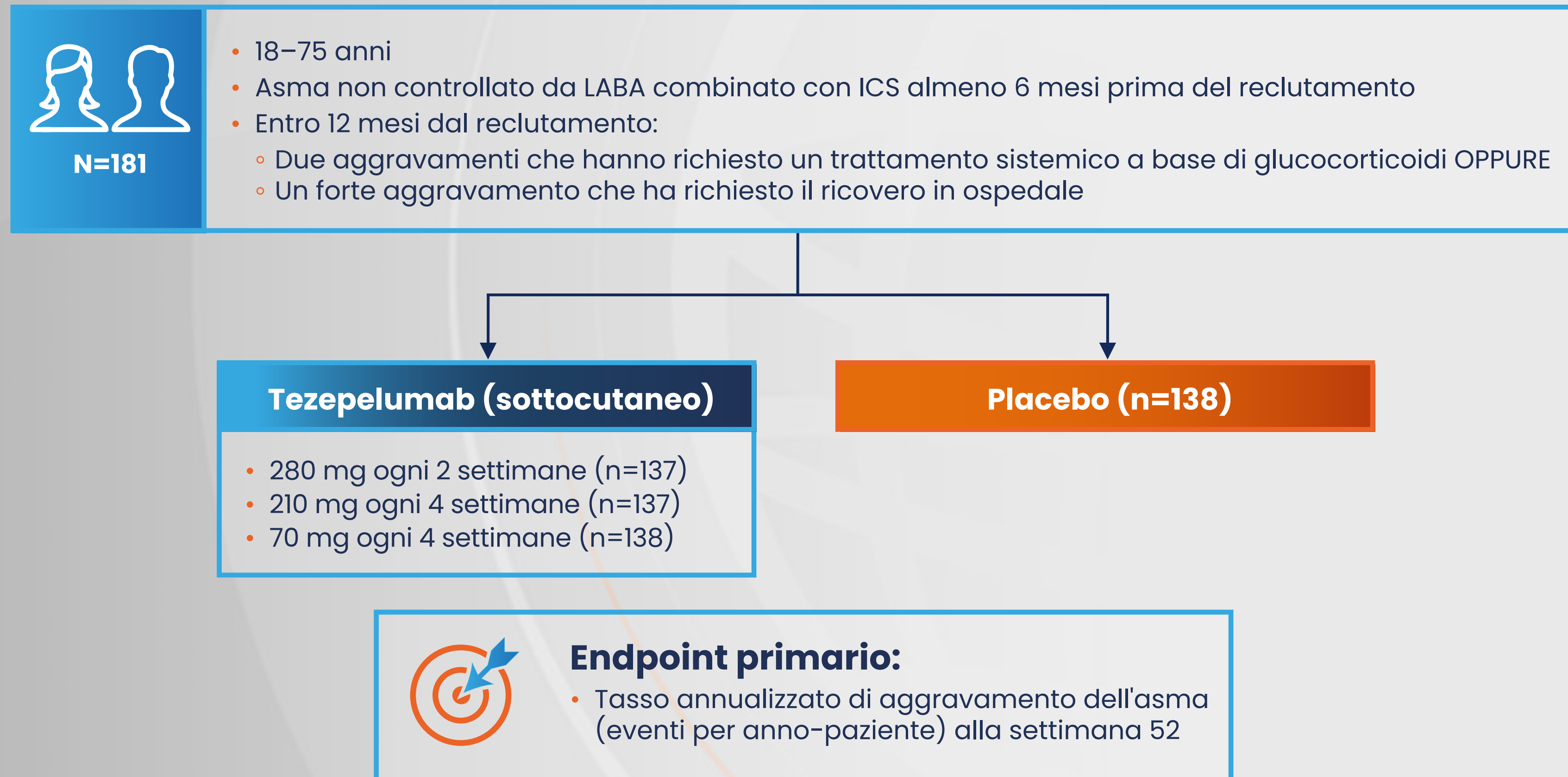
- Attivazione delle cellule dendritiche che porta alla differenziazione delle cellule Th2
- Attivazione delle cellule ILC2
- Produzione di IL-4, IL-5 e IL-13

Inibizione della TSLP²

- Risposta infiammatoria di tipo 2 ridotta
- Produzione di IL-5 ridotta

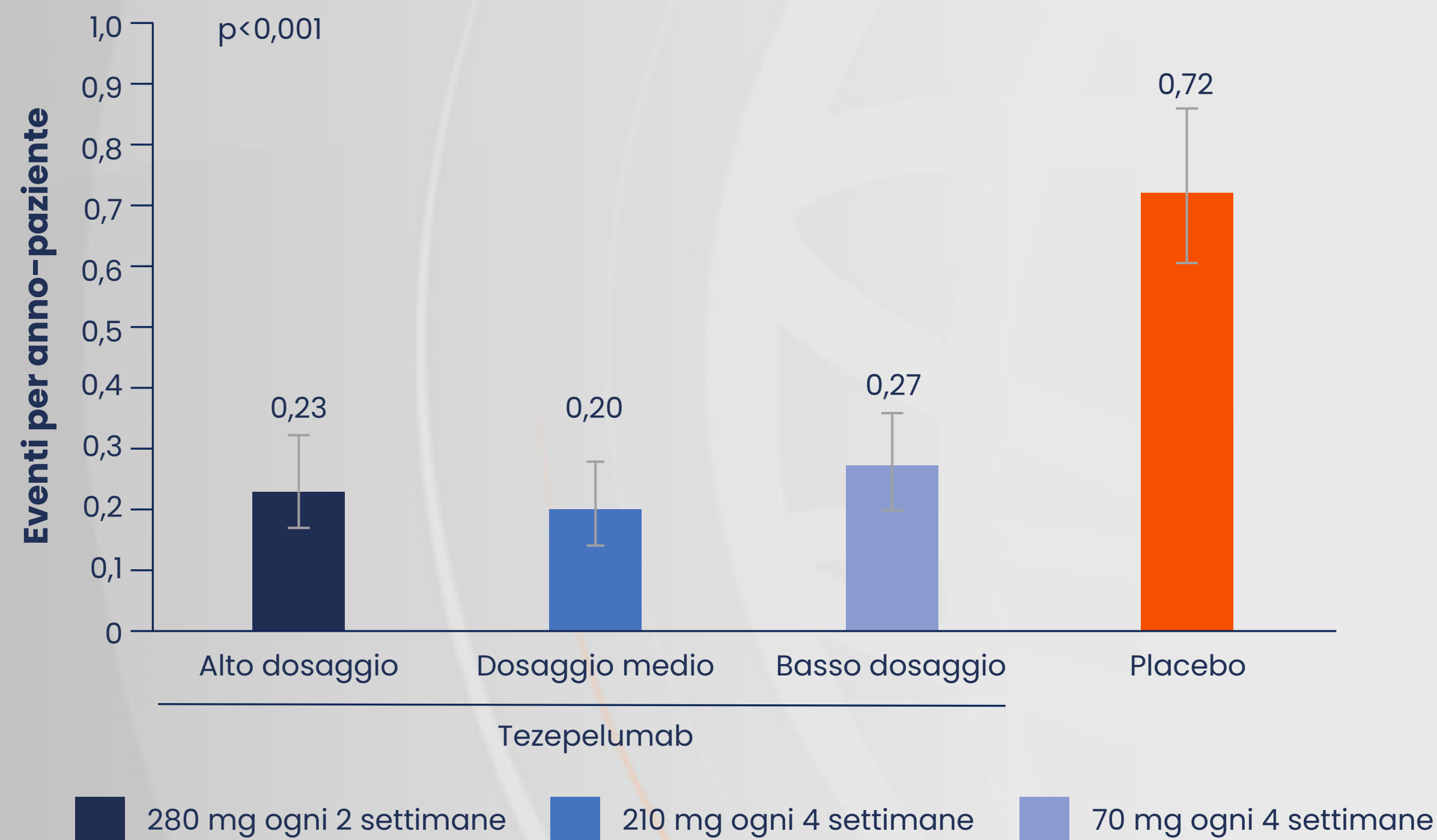
Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Tezepelumab

Studio PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Progettazione dello studio



Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Tezepelumab

Studio PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Esiti



Il trattamento con tezepelumab ha prodotto tassi annualizzati significativamente inferiori di aggravamenti dell'asma alla settimana 52 rispetto al placebo

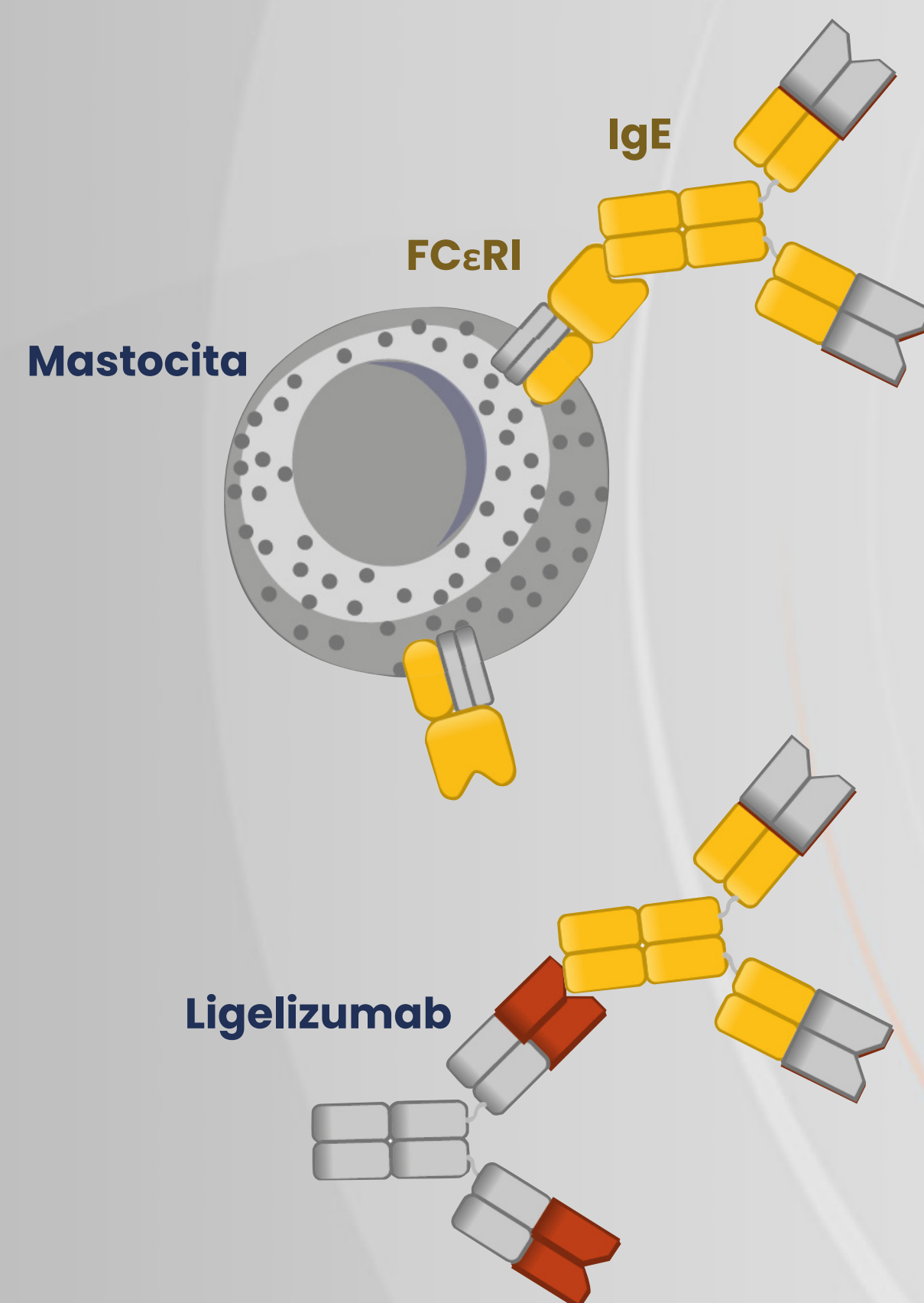
Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Tezepelumab

Studi clinici di fase III in corso

Acronimo (codice NCT)	Condizioni	Stato
NOZOMI (NCT04048343)	Asma grave	Attivo, non in fase di reclutamento
DIRECTION (NCT03927157)	Asma	In fase di reclutamento
DESTINATION (NCT03706079)	Asma	Attivo, non in fase di reclutamento

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Ligelizumab

Anticorpo monoclonale anti-IgE



**Risposta infiammatoria allergica
IgE-mediata**

Inibizione del segnale delle IgE

- Rilascio ridotto di mediatori proinfiammatori
- Risposta infiammatoria ridotta

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Ligelizumab

NCT02477332 (phase IIb): Progettazione dello studio

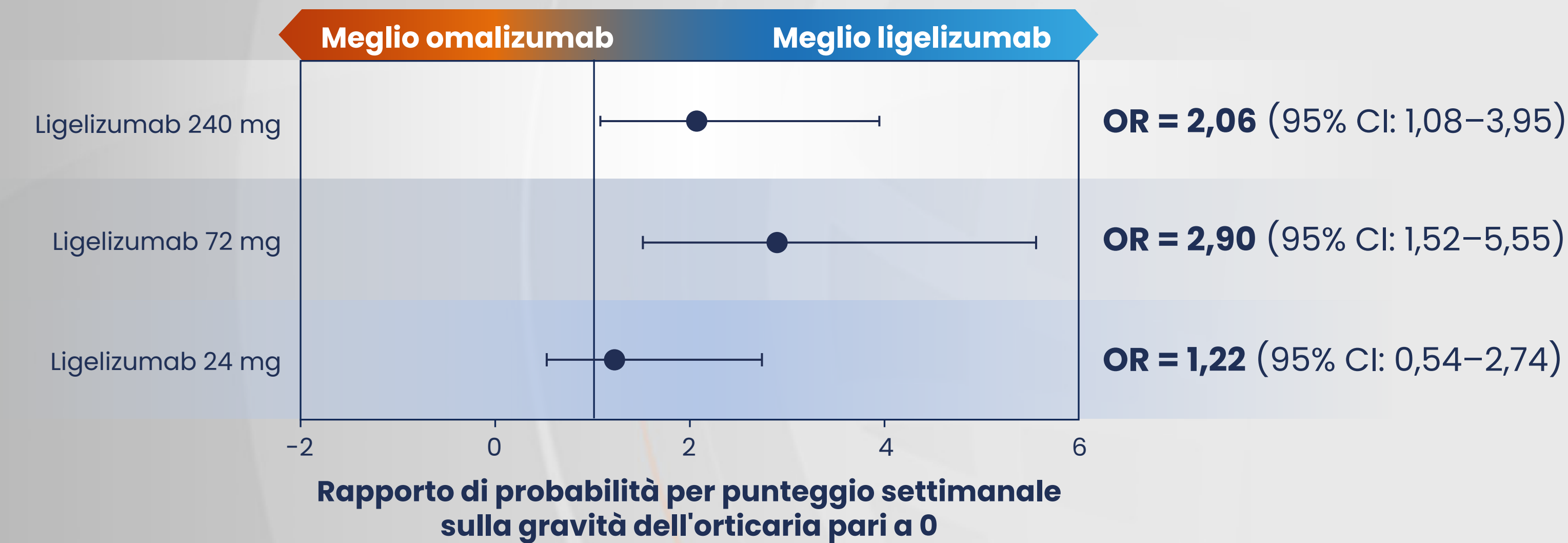


Endpoint primario:

- Rapporto dose-risposta con il raggiungimento di una risposta completa nell'orticaria (punteggio settimanale sulla gravità dell'orticaria pari a 0) alla settimana 12

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Ligelizumab

NCT02477332 (phase IIb): Esiti



Una percentuale maggiore di pazienti ha riscontrato un controllo completo dei sintomi con la terapia a base di ligelizumab, nel dosaggio di 72 mg o 240 mg, rispetto a omalizumab

CI, intervallo di confidenza; OR, rapporto di probabilità.
Maurer M, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1321–32.
Studio clinico elencato in base al rispettivo identificatore: ClinicalTrials.gov (consultazione 21 febbraio 2021).

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Ligelizumab

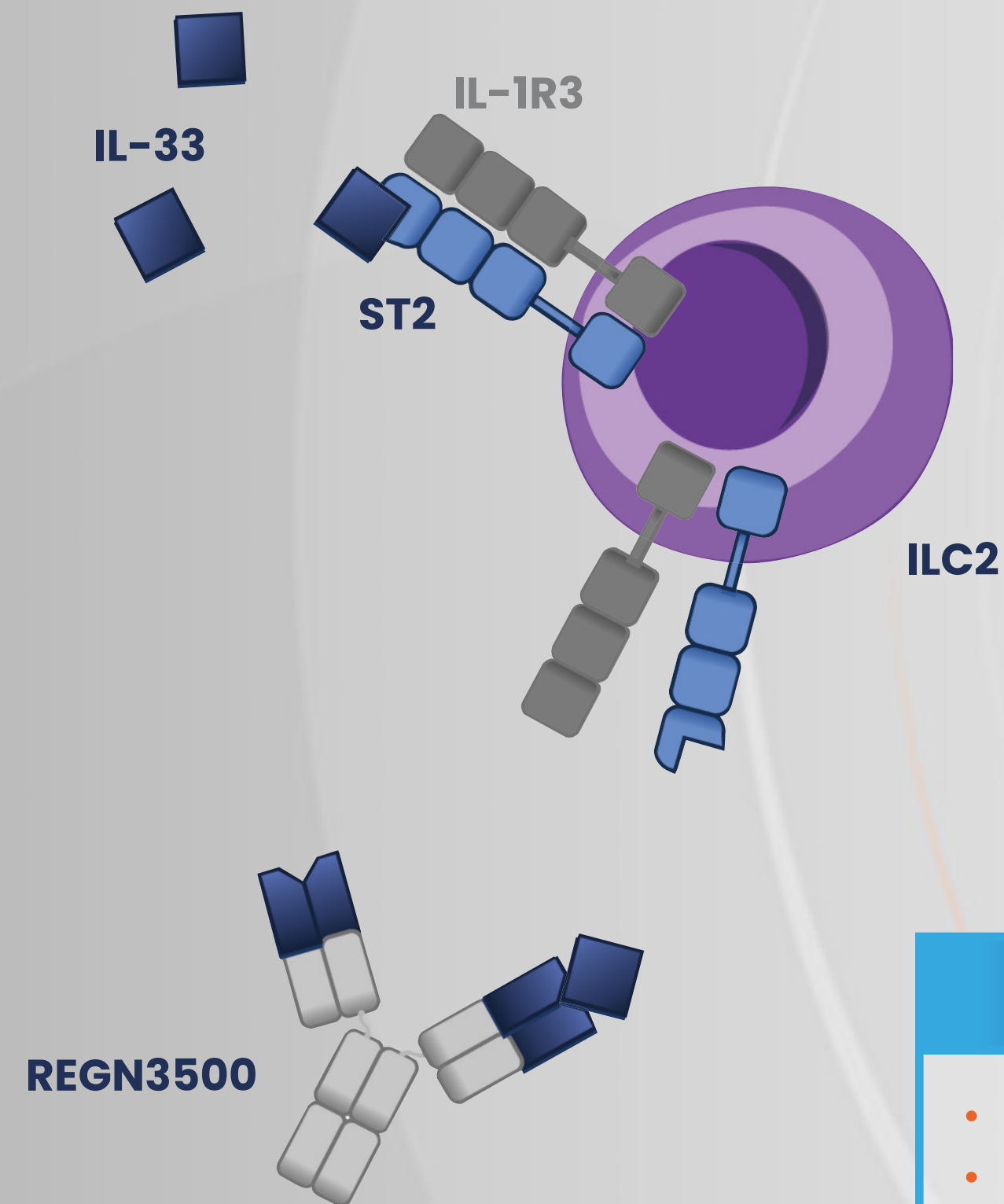
Studi clinici di fase III in corso

Codice NCT	Condizioni	Stato
NCT03907878	Orticaria cronica spontanea	In fase di reclutamento
NCT04210843	Orticaria cronica spontanea	In fase di reclutamento
NCT03580369	Orticaria cronica spontanea	In fase di reclutamento
NCT03580356	Orticaria cronica spontanea	In fase di reclutamento

Studi clinici elencati in base ai rispettivi identificatori: ClinicalTrials.gov (consultazione 21 febbraio 2021).

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: REGN3500

Anticorpo monoclonale anti-IL-33



Signalling IL-33^{1,2}

- Attivazione delle cellule ILC2
- Induzione del rilascio di IL-13

Inibizione IL-33²

- Attivazione ILC2 ridotta
- Produzione IL-13 ridotta
- Inibizione della risposta infiammatoria e immunitaria di tipo 2

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: REGN3500

Principali risultati dello studio clinico iniziale

NCT03387852 (proof of concept, fase II)^{1,2}

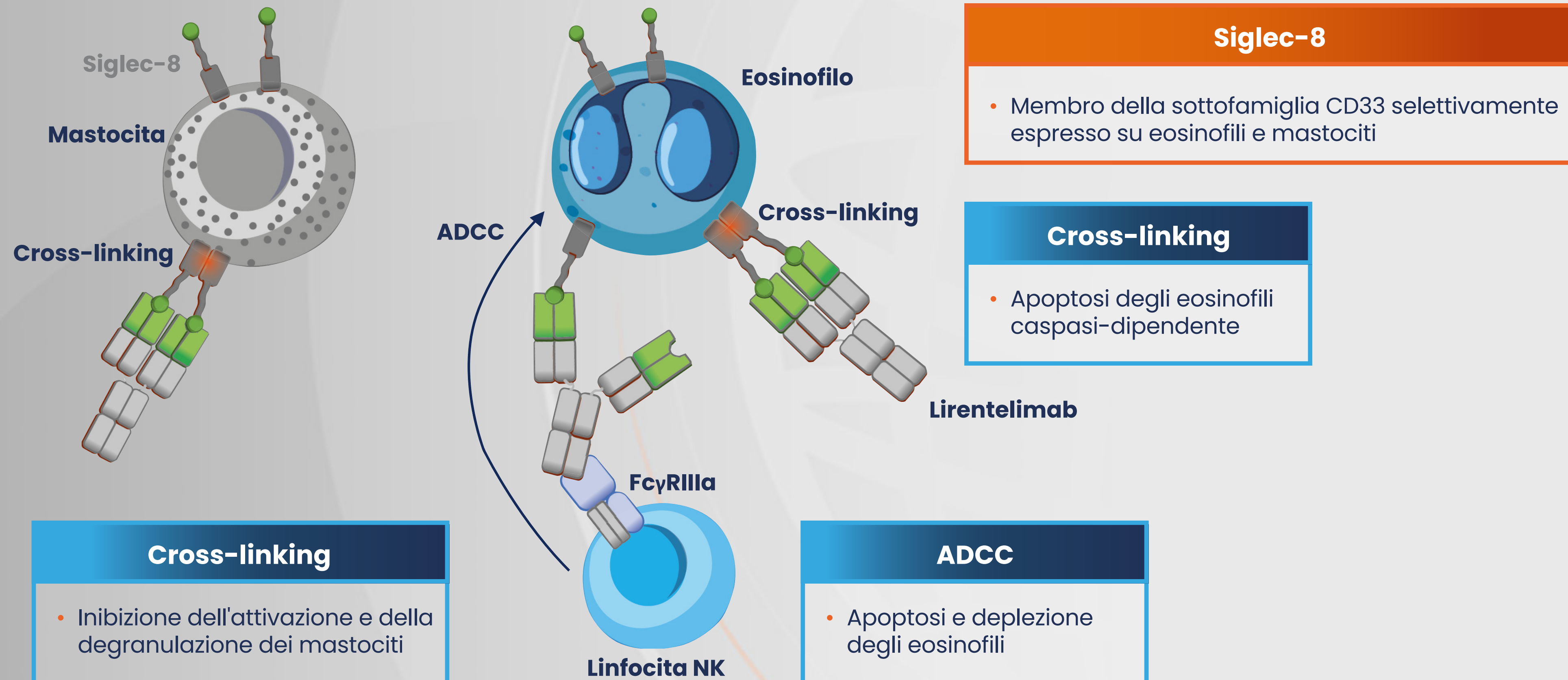
- REGN3500 in monoterapia ha migliorato il controllo dell'asma rispetto al placebo
- REGN3500 in monoterapia ha migliorato in modo significativo la funzione polmonare rispetto al placebo
- Il miglioramento più rilevante è stato osservato nei pazienti con livelli di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L
- Dupilumab in monoterapia ha mostrato esiti migliori rispetto a REGN3500 in monoterapia in tutti gli endpoint
- La combinazione di REGN3500 e dupilumab non ha mostrato maggiori benefici rispetto a dupilumab in monoterapia

Studio clinico di fase III in corso

Acronimo (codice NCT)	Condizioni	Stato
AERIFY-1 (NCT04701938)	BCPO	In fase di reclutamento

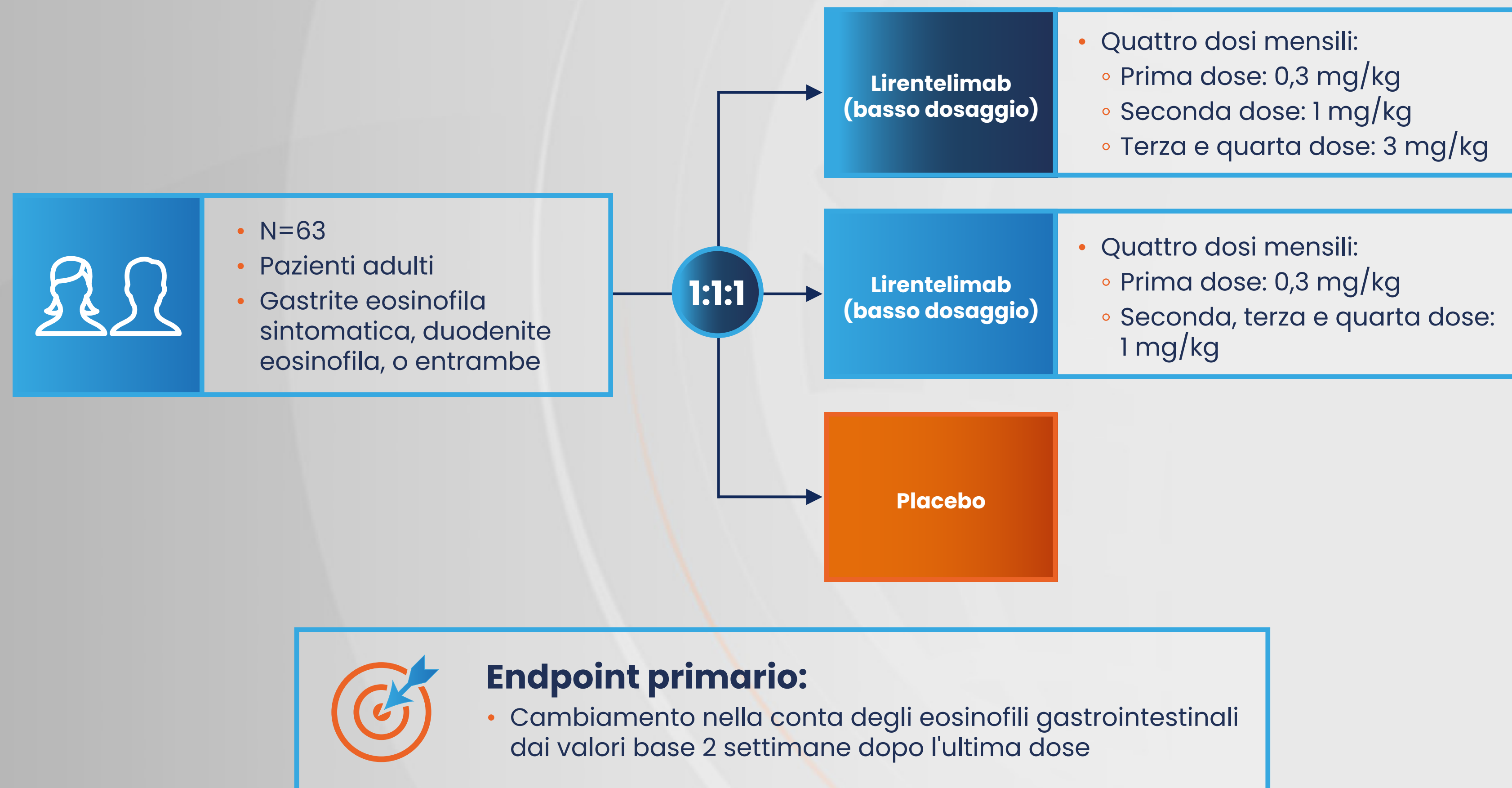
Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Lirentelimab

Anticorpo monoclonale anti-Siglec-8



Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Lirentelimab

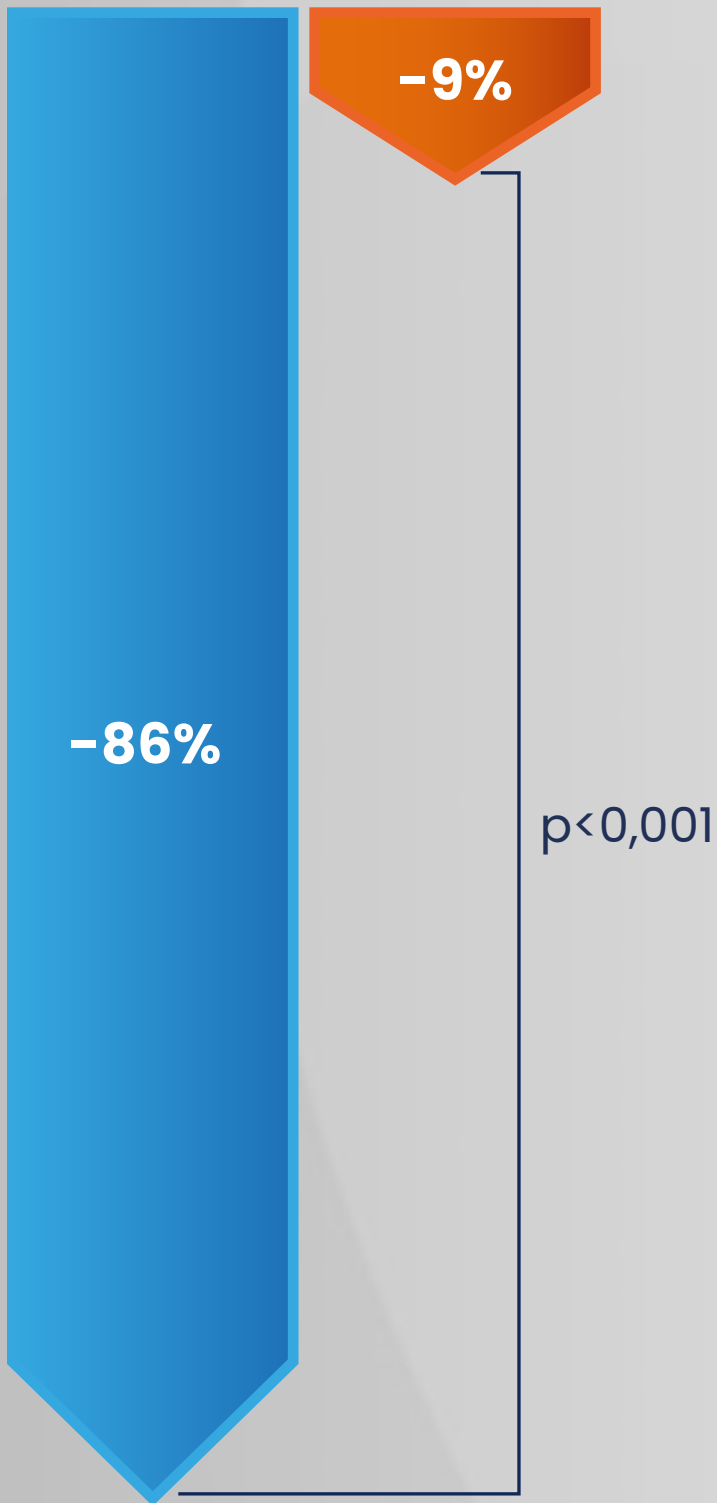
ENIGMA (NCT03496571 fase II): Progettazione dello studio



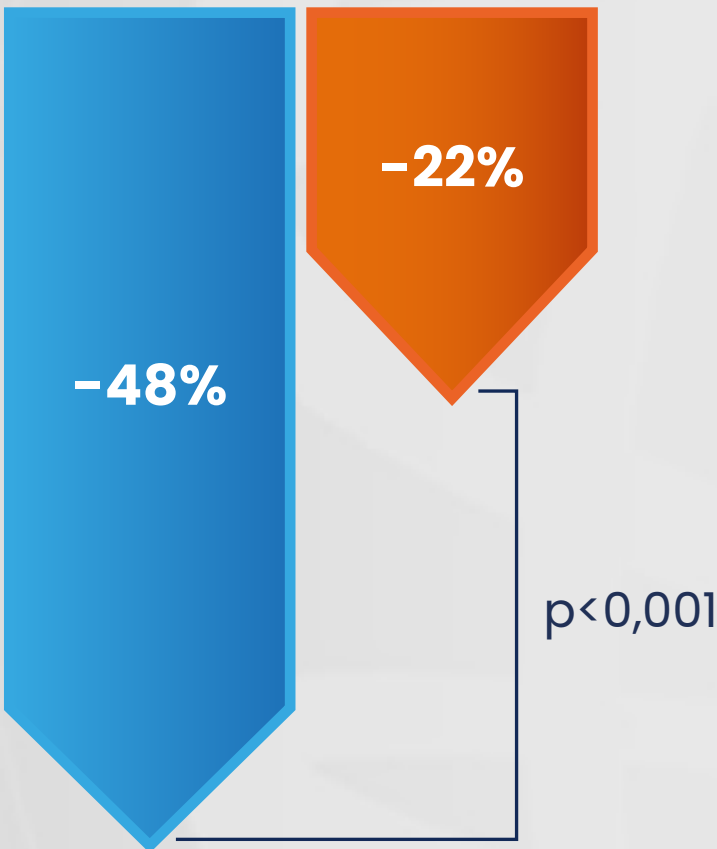
Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 fase II): Esiti

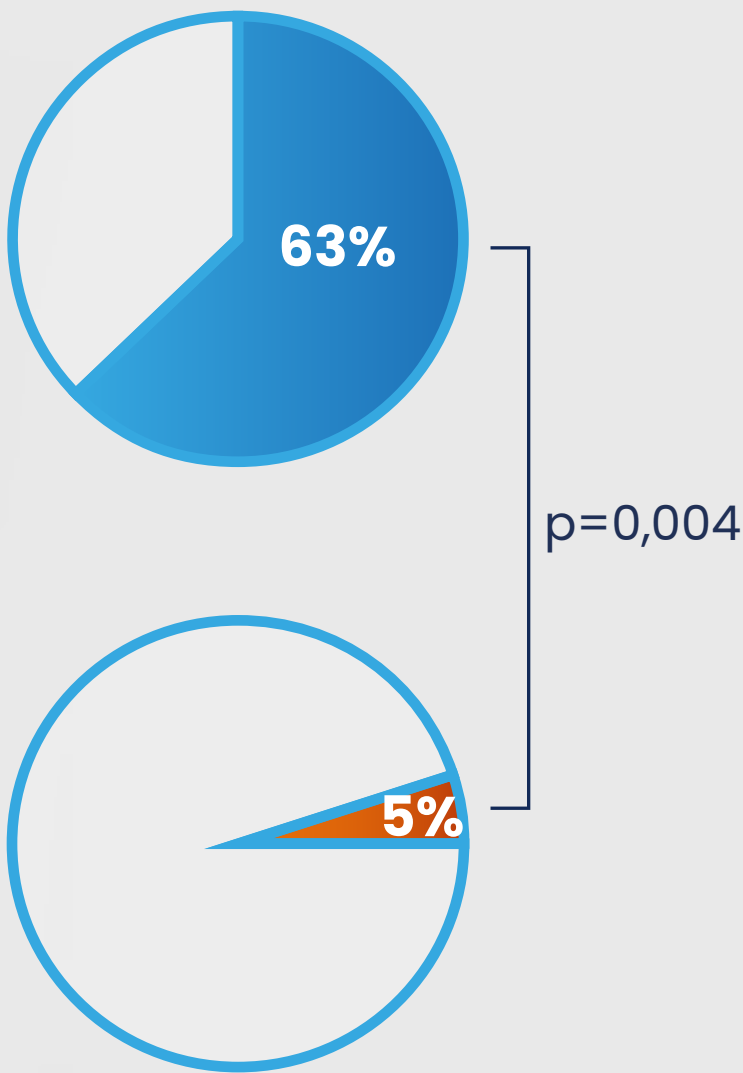
Cambiamento medio nella conta degli eosinofili gastrointestinali



Cambiamento medio nel punteggio sintomatico totale



Risposta al trattamento



 Lirentelimab (dosaggio alto e basso combinati)

 Placebo

Farmaci biologici emergenti per le patologie eosinofile: Lirentelimab

Studi clinici di fase III in corso

Acronimo (codice NCT)	Condizioni	Stato
AK002-016X (NCT04620811)	Gastrite/duodenite eosinofila	Inserimento nello studio tramite invito
ENIGMA 2 (NCT04322604)	Gastrite/duodenite eosinofila	In fase di reclutamento

Terapie emergenti per la malattia immunologica eosinofila

L'insieme di indicazioni approvate per gli agenti che hanno come bersaglio IL-5/IL5R, IL-4R α e IgE verrà esteso con vari studi clinici di Fase III a una vasta gamma di patologie infiammatorie eosinofile

È in corso lo sviluppo di nuovi farmaci biologici che hanno come bersaglio molecole chiave nei percorsi infiammatori di tipo 2 come TSLP, IL-33 e SIGLEC-8

È importante conoscere il panorama delle opzioni di trattamento – in costante evoluzione – per l'asma di tipo 2 e altre patologie infiammatorie eosinofile con farmaci biologici emergenti in un contesto di sviluppo clinico avanzato