# O papel dos eosinófilos na fisiologia e na doença: Será o total empobrecimento dos eosinófilos o objetivo?



Dr. Enrico Heffler Universidade Humanitas Milão, Itália



## Renúncia de responsabilidade

- Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições
- O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela touchIME® a garantir que revelam tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada
- A touchIME® não endossa nem sugere implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades
- A touchIME® não aceita qualquer responsabilidade por erros ou omissões



# O papel dos eosinófilos na homeostase e na doença



# Funções fisiológicas dos eosinófilos



#### Resposta imunitária

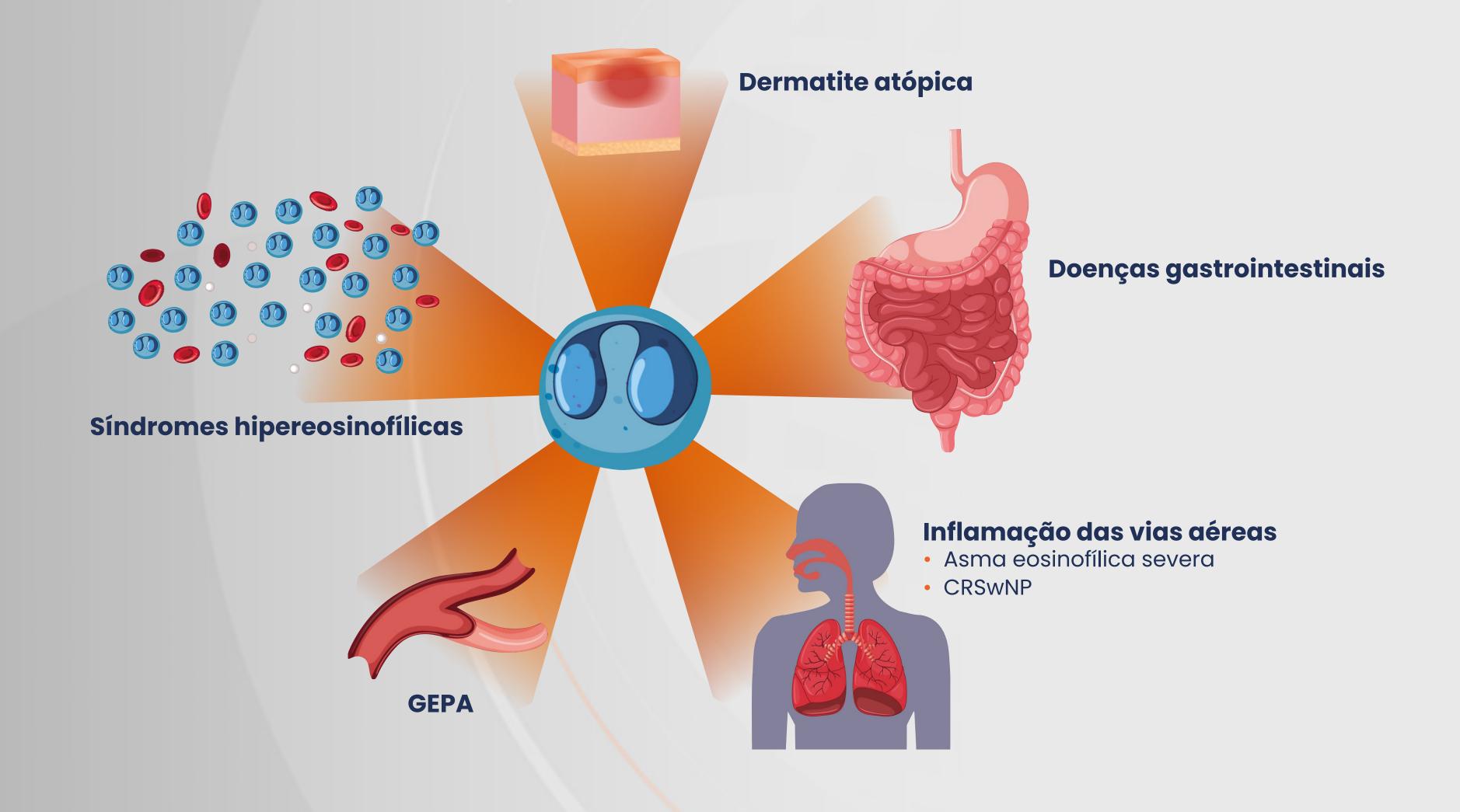
- Produção de mediadores citotóxicos (PBP, POE, PCE, NDE)
- Produção de citocinas e quimiocinas próinflamatórias
- Defesa do hospedeiro contra infeções parasitárias, virais, fúngicas e bacterianas

#### Homeostase nos tecidos

- Homeostase metabólica
- Cicatrização de feridas
- Remodelação epitelial no trato respiratório
- Homeostase no ambiente intestinal e microbiótico



# Funções patogénicas dos eosinófilos





# A biologia dos eosinófilos e IL-5

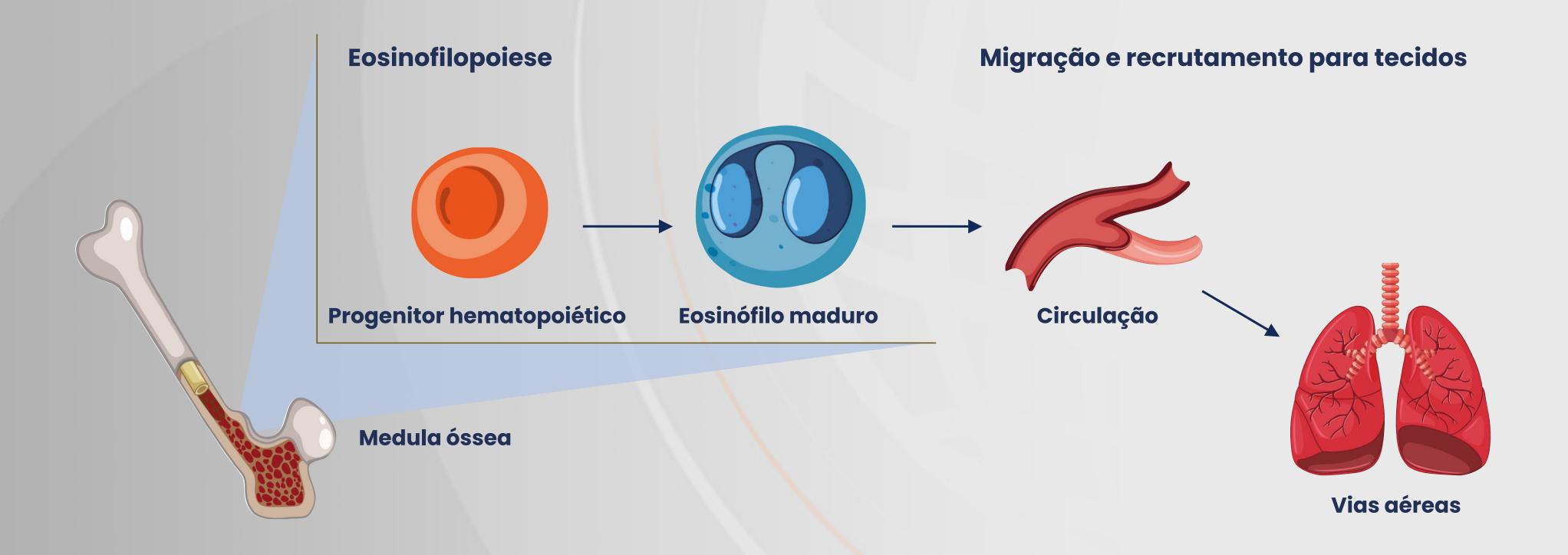
Parte 1 de 2

#### IL-5

Promove a diferenciação e a maturação dos eosinófilos a partir de células do progenitor hematopoiético

#### IL-5

- Sinergiza com eotaxinas, contribuindo para o recrutamento dos eosinófilos para as vias aéreas
- Induz a aderência dos eosinófilos e a migração na matriz extracelular, que permite a movimentação para os brônquios



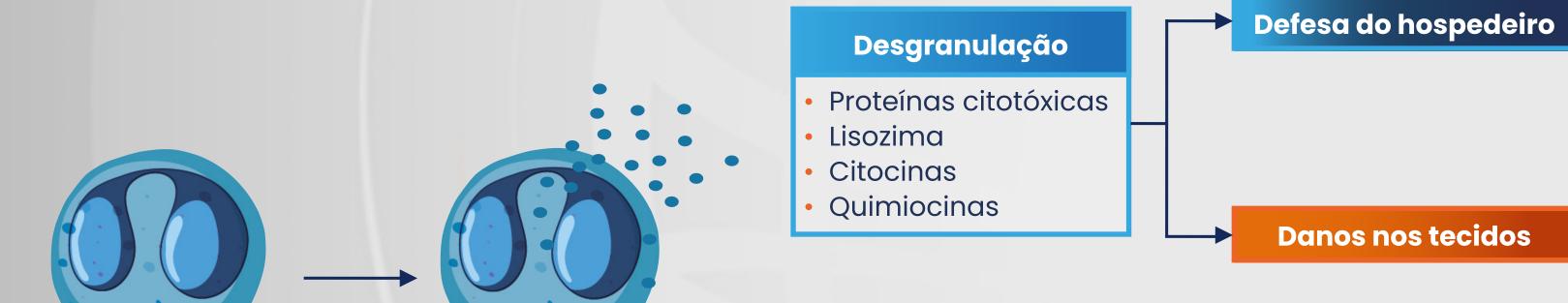


# A biologia dos eosinófilos e IL-5



Eosinófilo maduro

Eosinófilo ativado

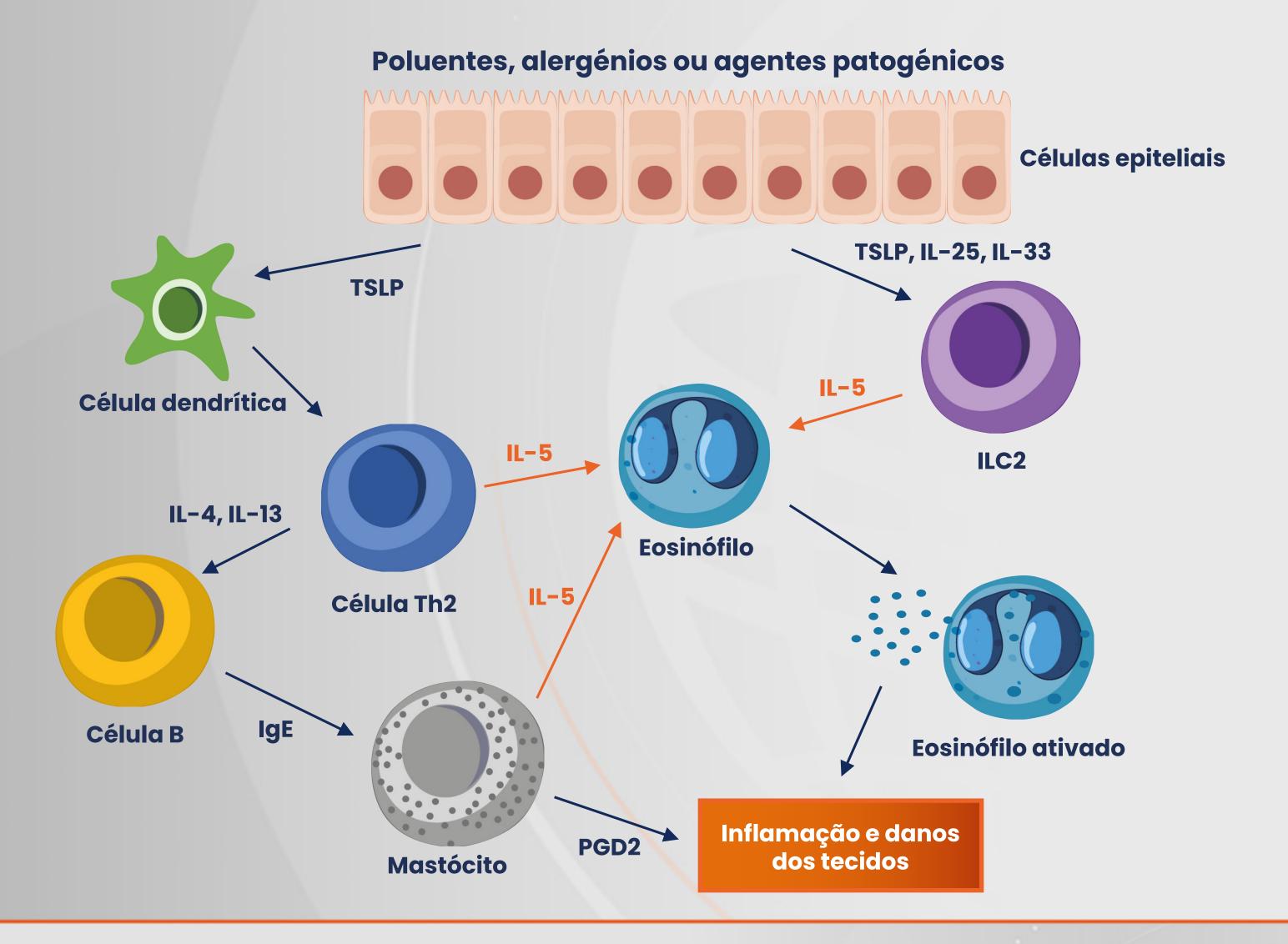




Vias aéreas



# Funções fisiológicas dos eosinófilos





## Eosinófilos na homeostase e na doença

Os eosinófilos desempenham um papel central na resposta imunológica fisiológica e na homeostase dos tecidos

A ativação excessiva ou desregulada dos eosinófilos fomenta a patogénese de doenças inflamatórias em diferentes tecidos e órgãos, incluindo a asma de tipo 2

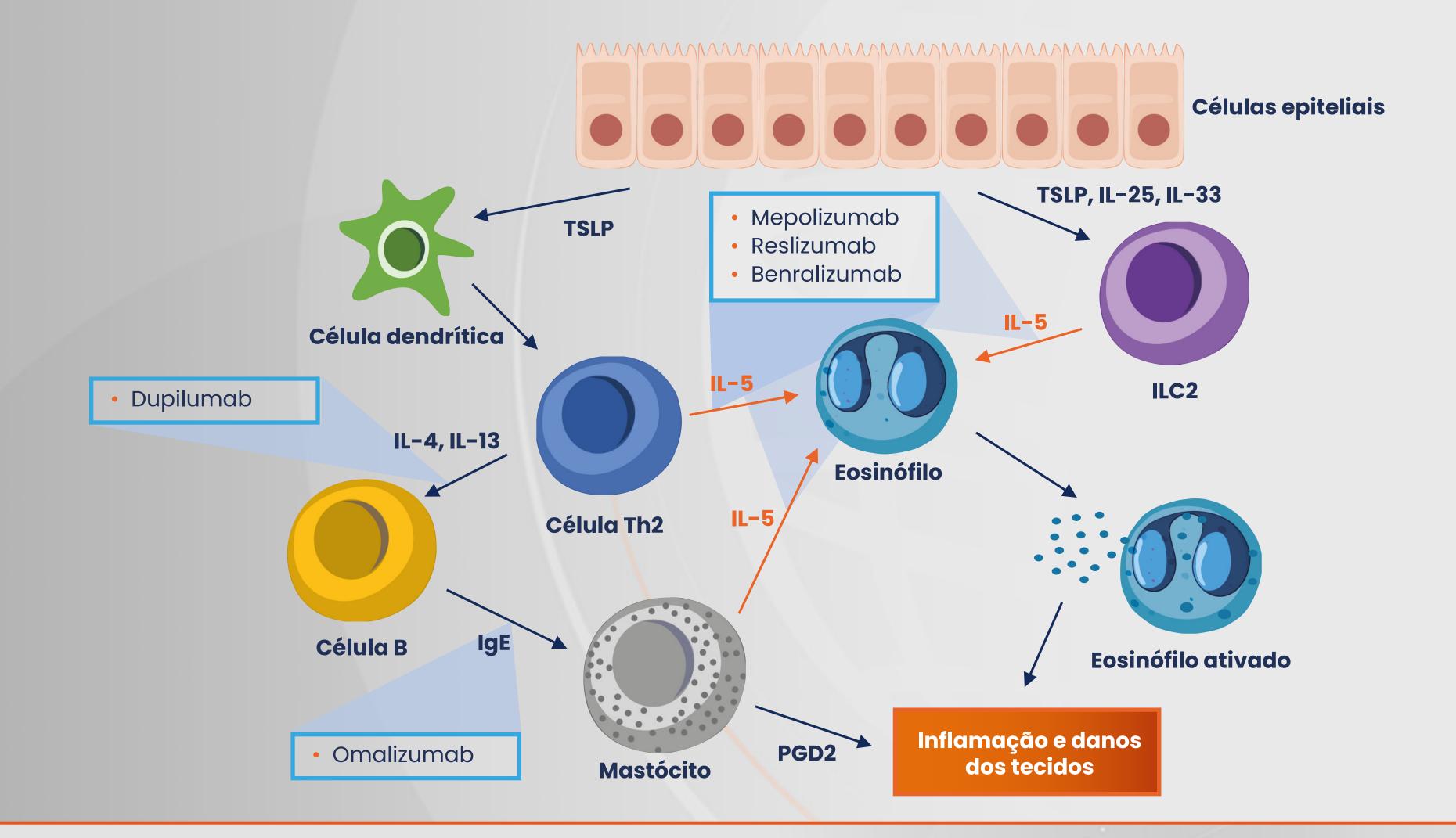
A IL-5 é a citocina-chave que suporta todas as fases do ciclo de vida dos eosinófilos, desde a eosinofilopoiese até à migração para os tecidos e à ativação



Imunobiologia da terapia eosinofílica



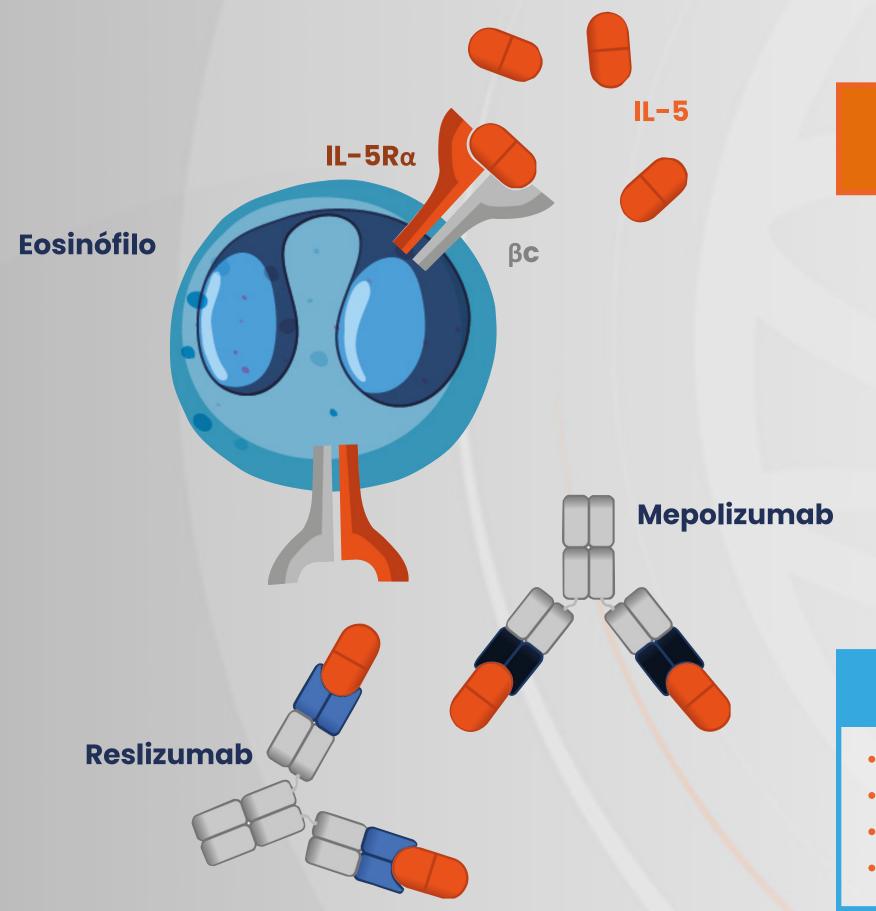
### Agentes biológicos aprovados e alvos moleculares





### Mepolizumab e reslizumab

### Anticorpos monoclonais anti-IL-5



Maturação, ativação, migração e sobrevivência dos eosinófilos

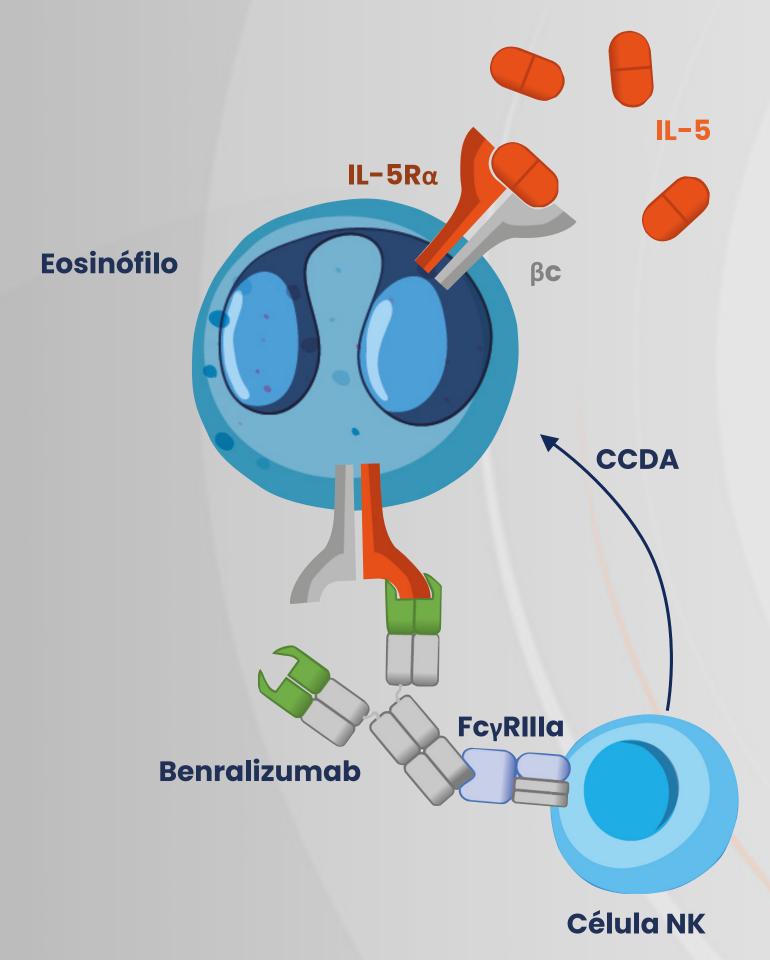
### Inibição da IL-5

- Eosinofilopoiese reduzida
- Migração reduzida para os tecidos
- Inibição da ativação dos eosinófilos
- Sobrevivência reduzida/apoptose aumentada



### Benralizumab

### Anticorpo monoclonal anti-IL-5Ra



Maturação, ativação, migração e sobrevivência dos eosinófilos

#### CCDA

- Indução da apoptose
- Empobrecimento dos eosinófilos

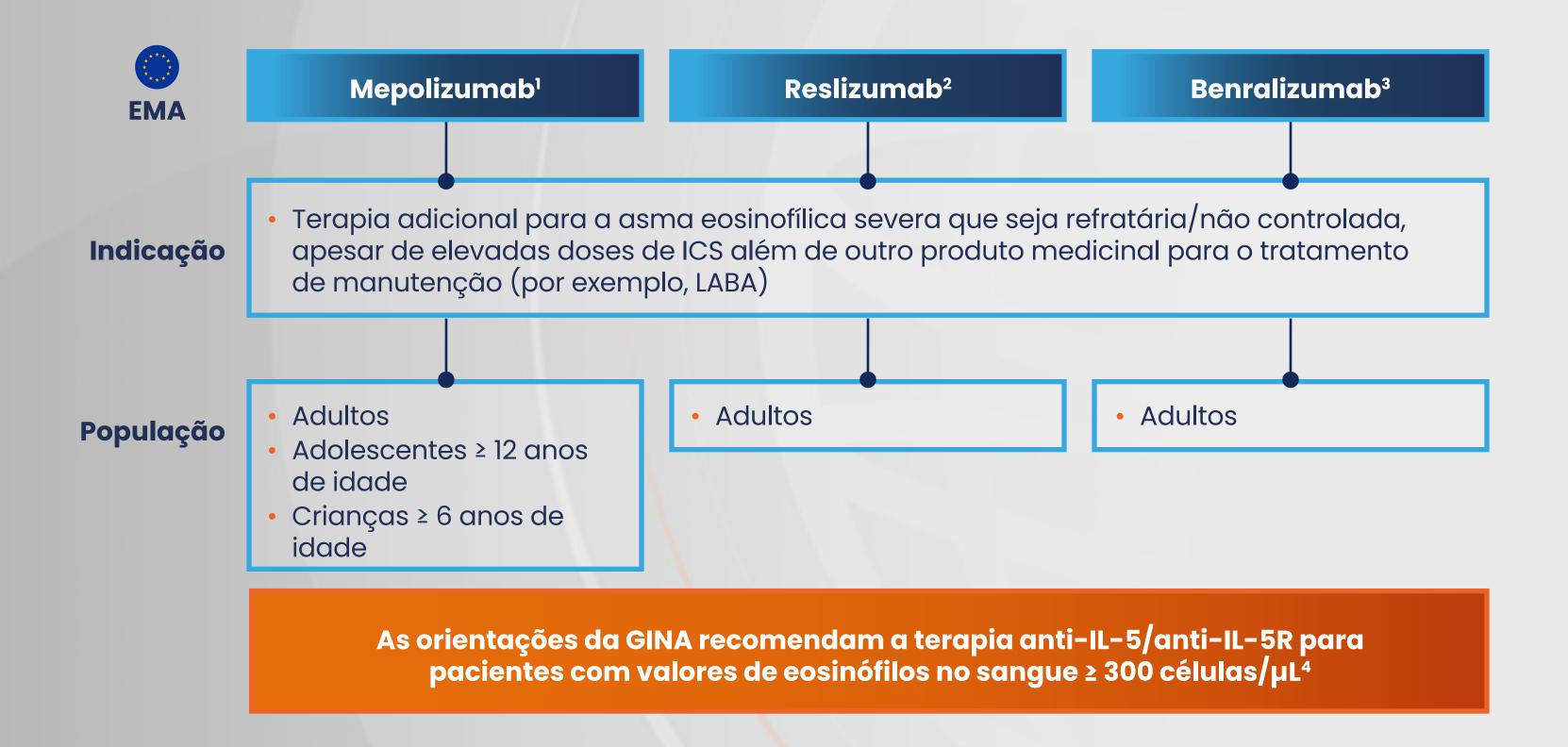
### Inibição da IL-5

- Eosinofilopoiese reduzida
- Migração reduzida para os tecidos
- Inibição da ativação dos eosinófilos
- Sobrevivência reduzida/apoptose aumentada



### Mepolizumab, reslizumab e benralizumab

### Aprovação da EMA e utilização recomendada para a asma



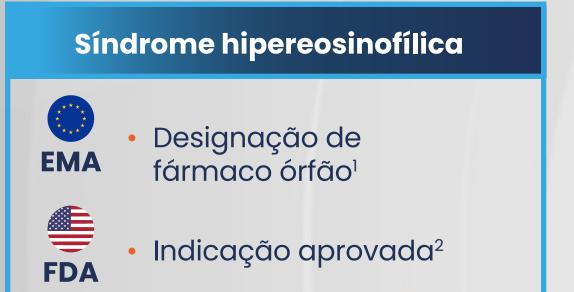


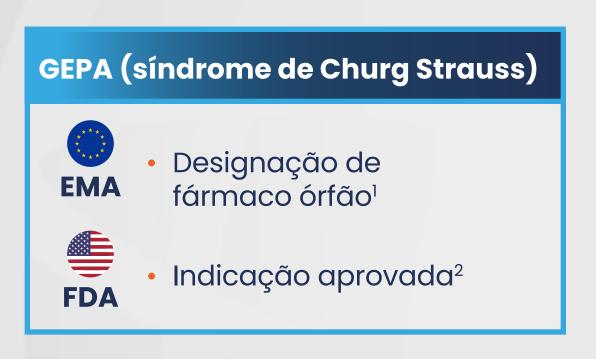
<sup>3.</sup> EMA. Benralizumab SPC, 2020. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\_en.pdf (acedido a 8 de fevereiro de 2021);

<sup>4.</sup> GINA report, 2020. Disponível em: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\_20\_06\_04-1-wms.pdf (acedido a 11 de fevereiro de 2021).

# Mepolizumab

### Indicações para doenças inflamatórias eosinofílicas além da asma

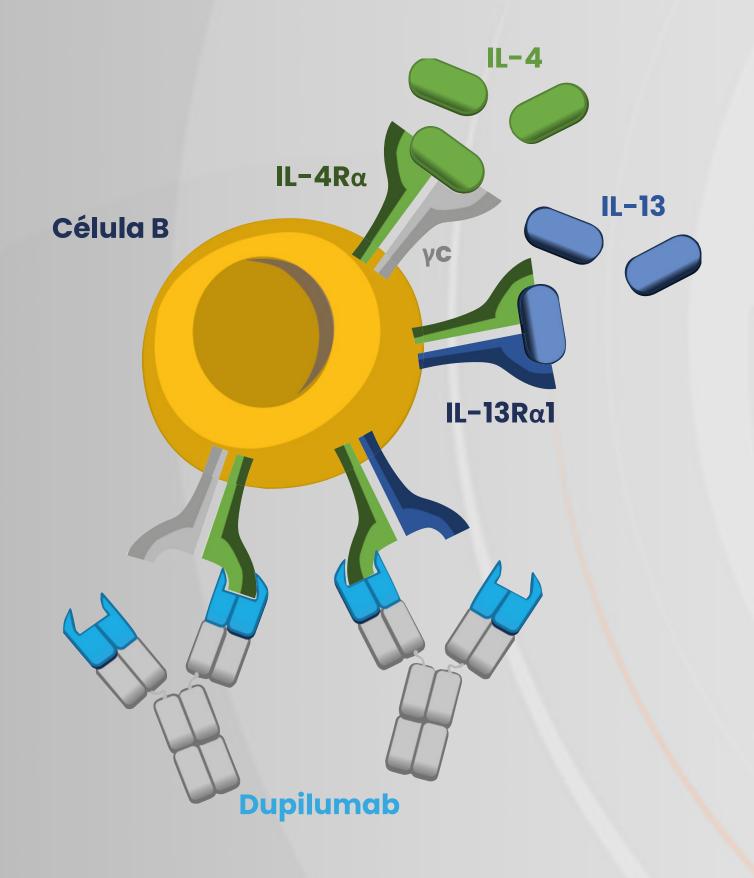






### Dupilumab

### Anticorpo monoclonal anti-IL-4Ra



Comutação da classe da IgE e quimiotaxia dos eosinófilos

### Inibição da sinalização da IL-4 e IL-13

- Inibição da comutação da classe de IgE
- Prevenção da ativação dos mastócitos
- Redução da quimiotaxia dos eosinófilos



### Dupilumab

### Indicações aprovadas pela EMA e utilização recomendada para a asma



#### Asma severa (manutenção adicional)<sup>1</sup>

- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade

As orientações da GINA recomendam a terapia anti-IL-4R para pacientes com FeNO ≥ 25 ppb ou valores de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/µL²

#### Dermatite atópica<sup>1</sup>

- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade
- Crianças 2 6 anos de idade

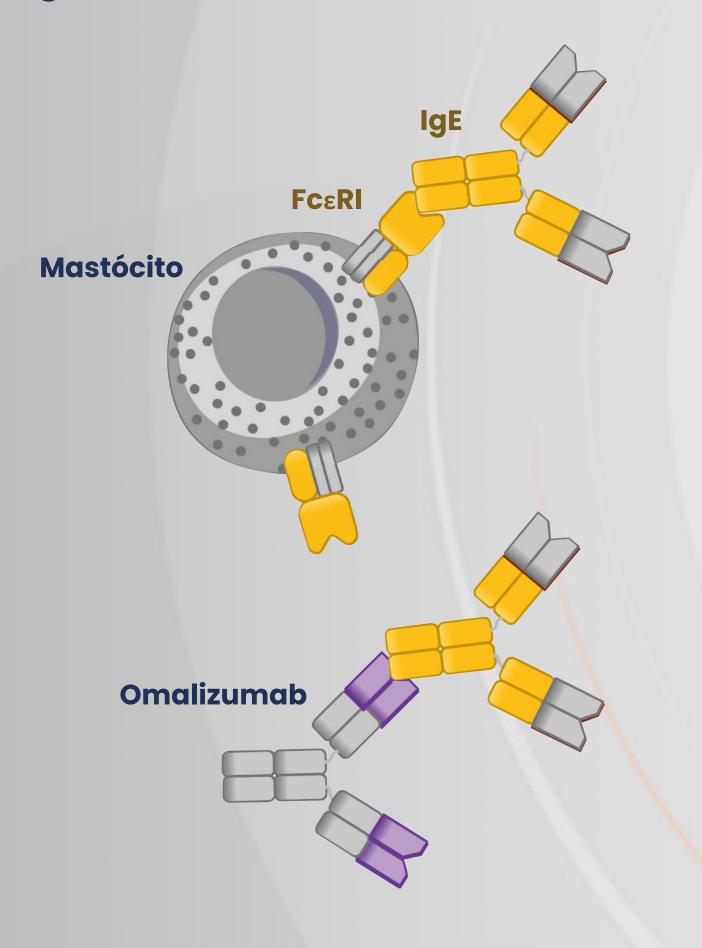
#### CRSwNP severa (adicional com ICS)<sup>1</sup>

 Adultos que n\u00e3o respondem a ICS ou cirurgia



### Omalizumab

### Anticorpo monoclonal anti-IgE



Resposta inflamatória alérgica mediada por IgE

### Inibição da sinalização da IgE

- Libertação reduzida de mediadores pró-inflamatórios
- Resposta inflamatória reduzida



### **Omalizumab**

### Indicações aprovadas pela EMA e utilização recomendada para a asma



#### Asma alérgica<sup>1</sup>

- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade
- Crianças 2 6 anos de idade

#### Urticária espontânea crónica (adicional)<sup>1</sup>

- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade
- Não responde a anti-histamínicos H<sub>1</sub>

#### CRSwNP severa (adicional com ICS)<sup>1</sup>

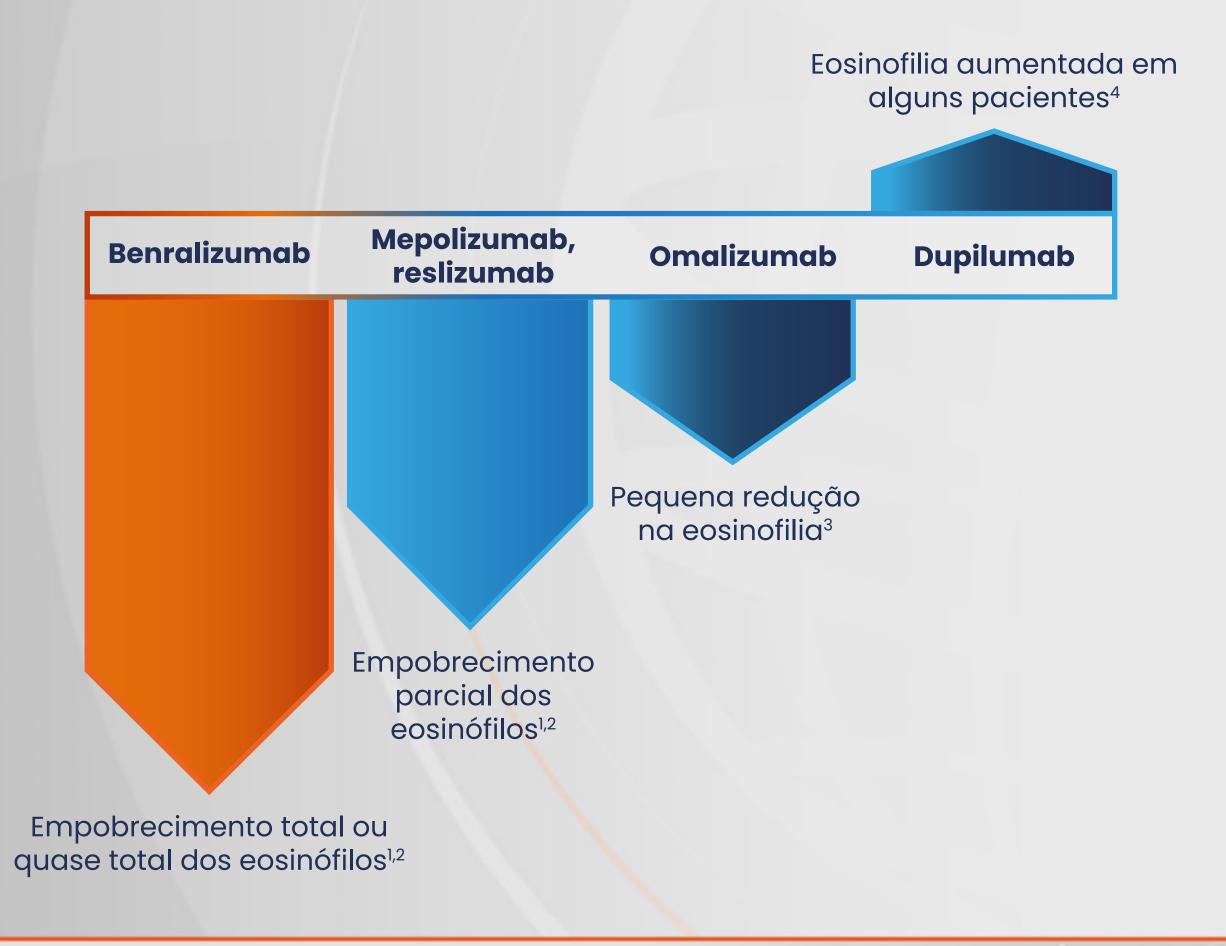
Adultos que n\u00e3o respondem a ICS

As orientações da GINA recomendam a terapia anti-IgE para pacientes com sensibilidade ao teste de picada cutânea ou IgE específica<sup>2</sup>



# Empobrecimento dos eosinófilos completo vs. parcial

Efeitos biológicos dos valores de eosinófilos

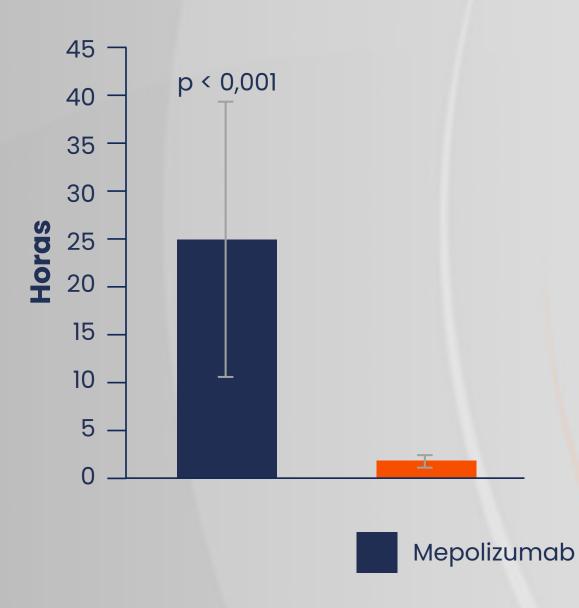




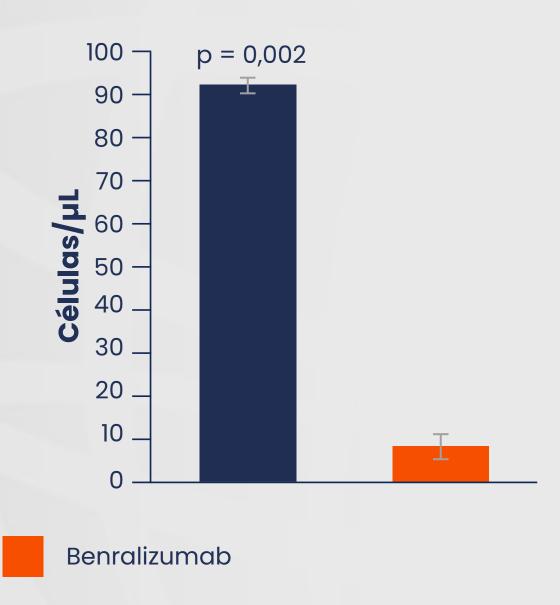
## Empobrecimento dos eosinófilos completo vs. parcial

### Dados de um subestudo do Oxford Airways Study<sup>1</sup>





# Valor de eosinófilos médio geométrico 30 dias após o tratamento





- O benralizumab provoca o rápido e quase total empobrecimento dos eosinófilos em comparação com o mepolizumab¹
- O empobrecimento dos eosinófilos como resultado do tratamento com benralizumab não aumenta o risco de infeções ou malignidades²



# Empobrecimento dos eosinófilos completo vs. parcial

Os diferentes subgrupos de eosinófilos exercem diferentes funções e poderão desempenhar papéis diferentes nas doenças inflamatórias





# Terapia eosinofílica

Os agentes biológicos direcionados à sinalização da IL-5 ou outros mecanismos causadores da inflamação de tipo 2 (IL-4/IL-13, IgE) são tratamentos eficazes para pacientes com asma moderada a severa

Os biomarcadores, como os níveis de IgE, FeNO e valores de eosinófilos, orientam a escolha do agente biológico a utilizar e podem facultar informações sobre as hipóteses de resultados positivos do tratamento

Continua ainda em debate se o empobrecimento total dos eosinófilos poderá ser um resultado do tratamento desejável



# Terapias previstas para a doença imunológica eosinofílica



# Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Mepolizumab

Ensaios de fase III em curso

#### Pólipos nasais

• MERIT (NCT04607005)

#### DPOC

- MATINEE (NCT04133909)
- COPD-HELP (NCT04075331)





Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Benralizumab

Ensaios de fase III em curso

#### Pólipos nasais

- NAPPREB (NCT04185012)
- ORCHID (NCT04157335)

#### DPOC

• RESOLUTE (NCT04053634)

#### HES

- NATRON (NCT04191304)
- NCT02130882

### Esofagite eosinofílica

MESSINA (NCT04543409)

#### Gastrenterite eosinofílica

• ANTI-IL5RA (NCT03473977)

#### GEPA

MANDARA (NCT04157348)



• FJORD (NCT04612790)



# Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Dupilumab

Ensaios de fase III em curso

#### **ABPA**

LIBERTY ABPA (NCT04442269)

#### DPOC

- BOREAS (NCT03930732)
- NOTUS (NCT04456673)

#### Urticária de frio

• LIBERTY-CINDU (NCT04681729)

#### CSU

• CUPID (NCT04180488)

#### Penfigoide bolhoso

• LIBERTY-BP (NCT04206553)



### Esofagite eosinofílica

- EOE KIDS (NCT04394351)
- R668-EE-1774 (NCT03633617)

#### Neurodermatite

- PRIME (NCT04183335)
- PRIME2 (NCT04202679)

#### Síndrome de Netherton

NS-DUPI (NCT04244006)

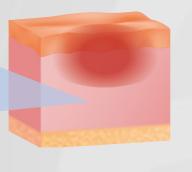


### Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Omalizumab

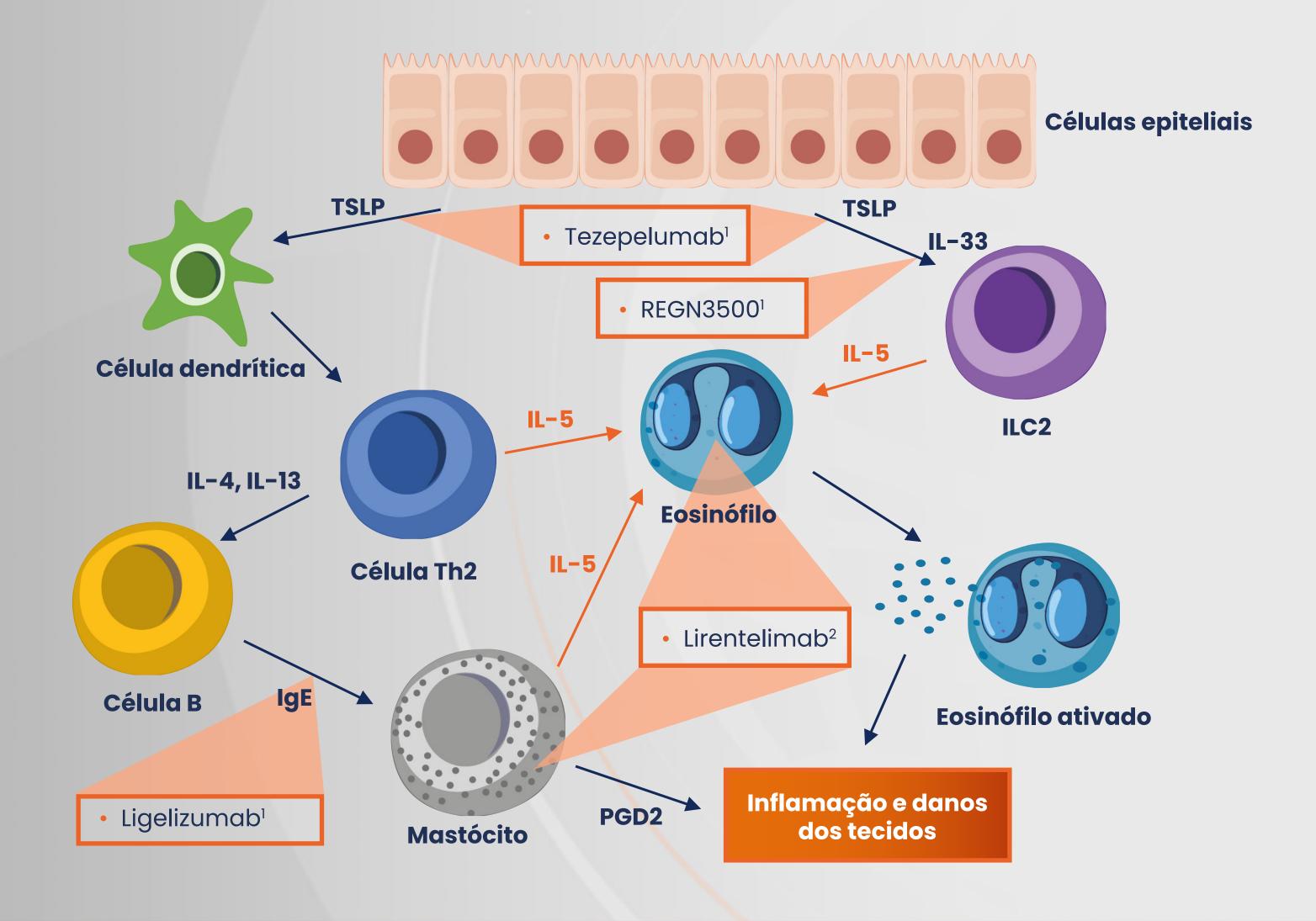
Ensaio de fase III em curso

Penfigoide bolhoso

NCT04128176

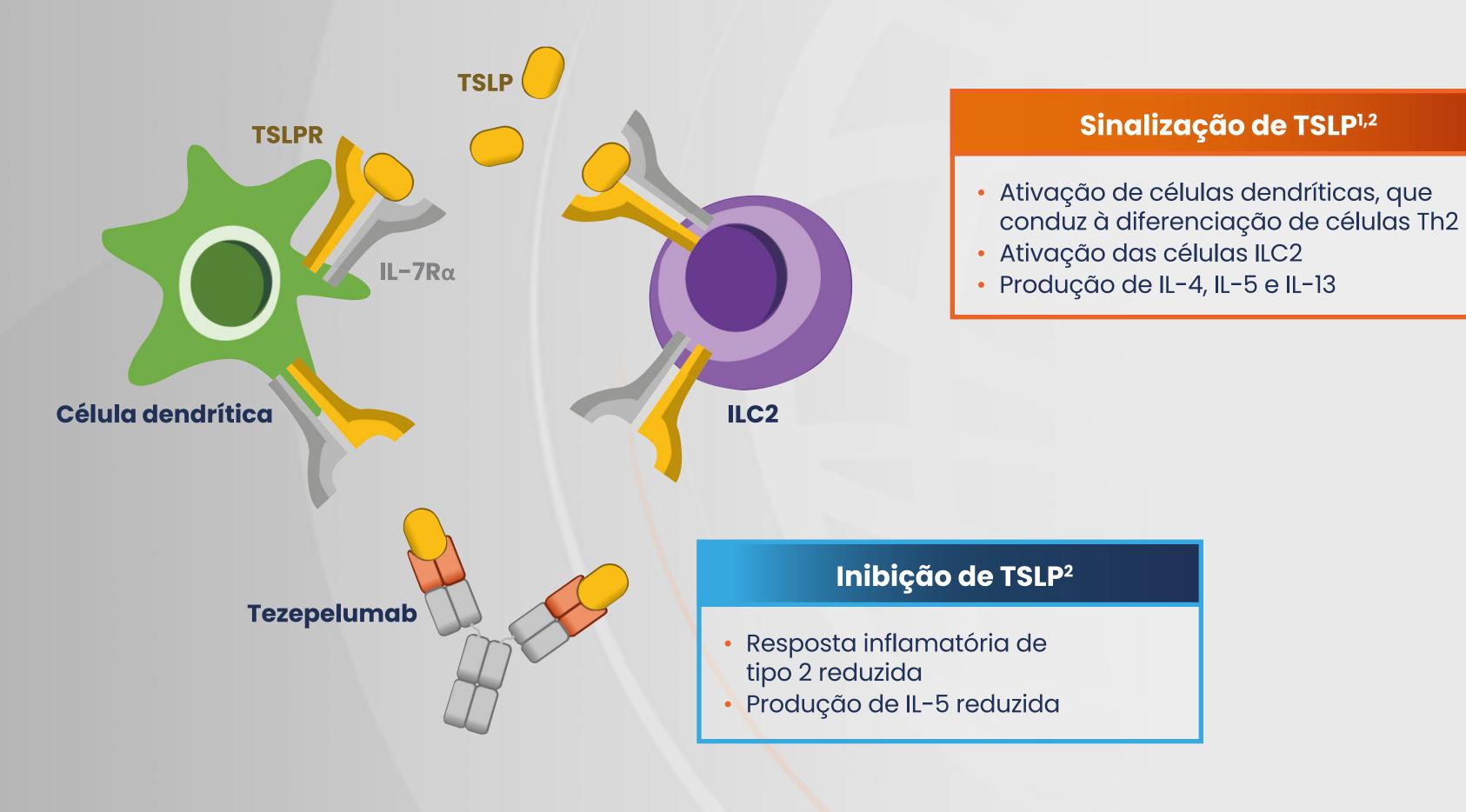








Anticorpo monoclonal anti-TSLP





Estudo PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Conceito do estudo



- 18-75 anos de idade
- Asma não controlada por LABA combinada com ICS, no mínimo, 6 meses antes da inscrição
- No período de 12 meses antes da inscrição, uma das duas hipóteses:
- Duas exacerbações que tenham exigido o tratamento com glucocorticoides sistémicos
- Uma exacerbação severa com necessidade de hospitalização

### Tezepelumab (subcutâneo)

Placebo (n = 138)

- 280 mg a cada 2 semanas (n = 137)
- 210 mg a cada 4 semanas (n = 137)
- 70 mg a cada 4 semanas (n = 138)

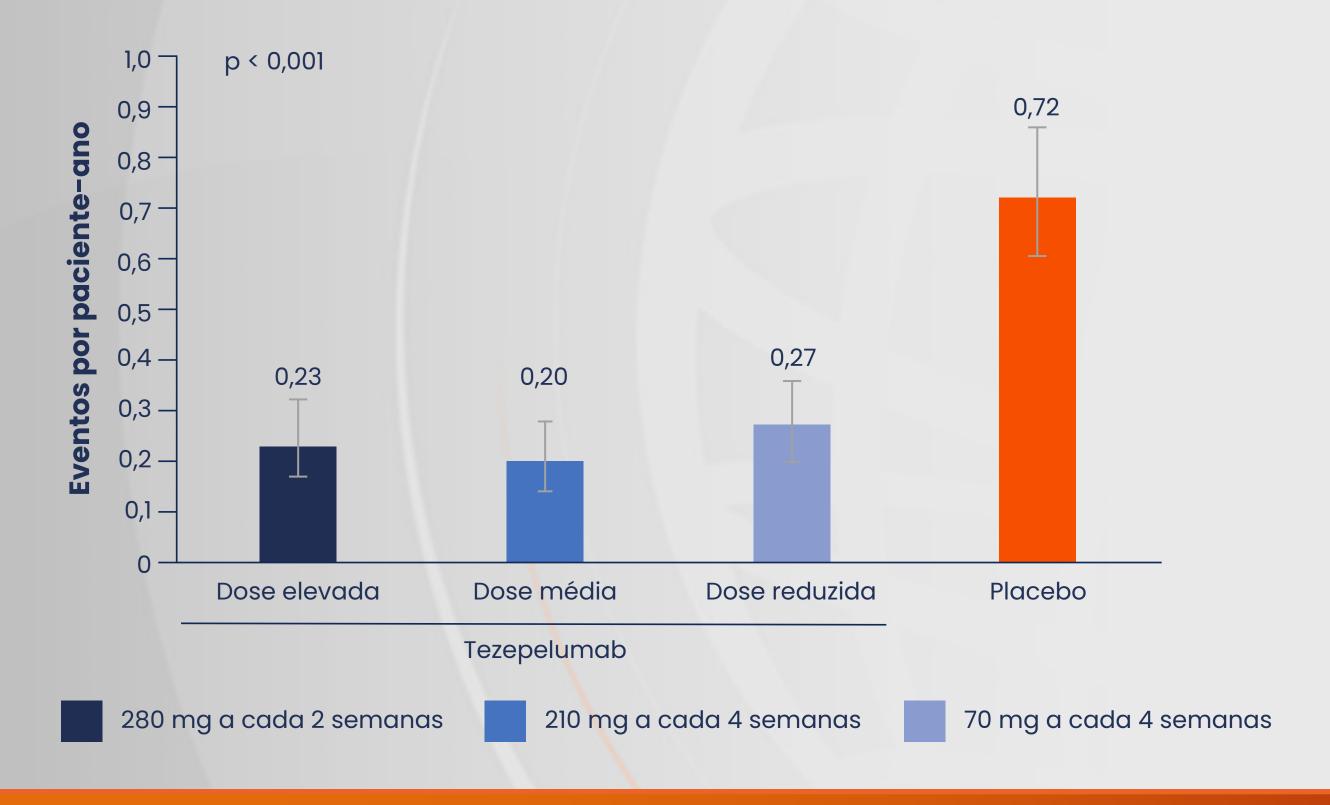


### Principal objetivo:

• Taxa anual de exacerbações de asma (eventos por paciente-ano) à 52.ª semana



Estudo PATHWAY (NCT02054130, fase IIb): Resultados



O tratamento com tezepelumab resultou em taxas anuais de exacerbações de asma significativamente mais baixas à 52.ª semana, em comparação com o placebo

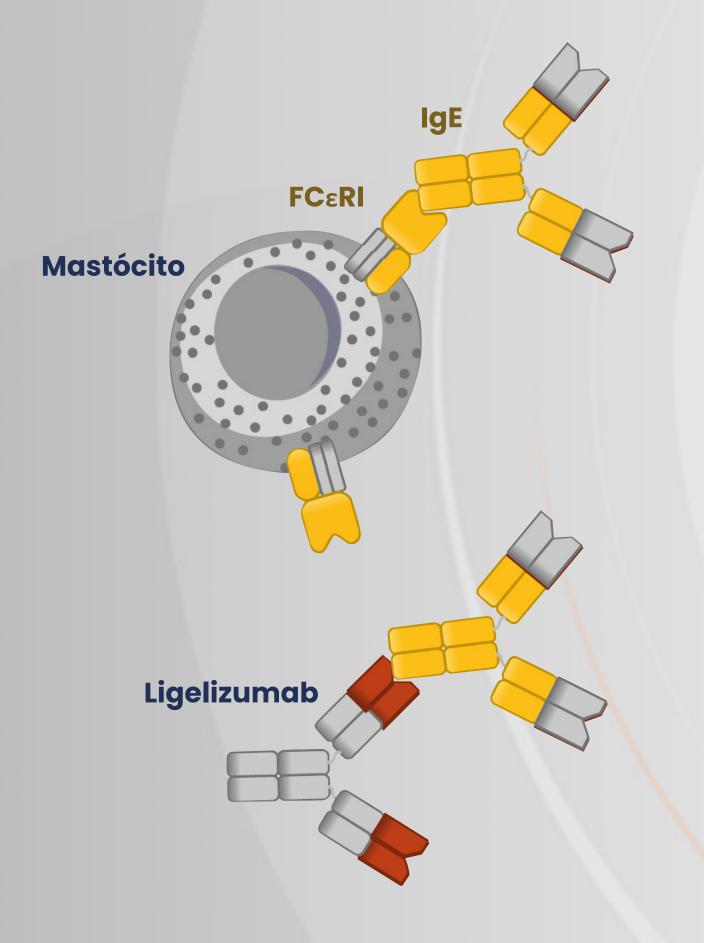


Ensaios de fase III em curso

Acrónimo (número NCT)	Condições	Estado
NOZOMI (NCT04048343)	Asma severa	Ativo, não está a recrutar
DIRECTION (NCT03927157)	Asma	A recrutar
DESTINATION (NCT03706079)	Asma	Ativo, não está a recrutar



Anticorpo monoclonal anti-IgE



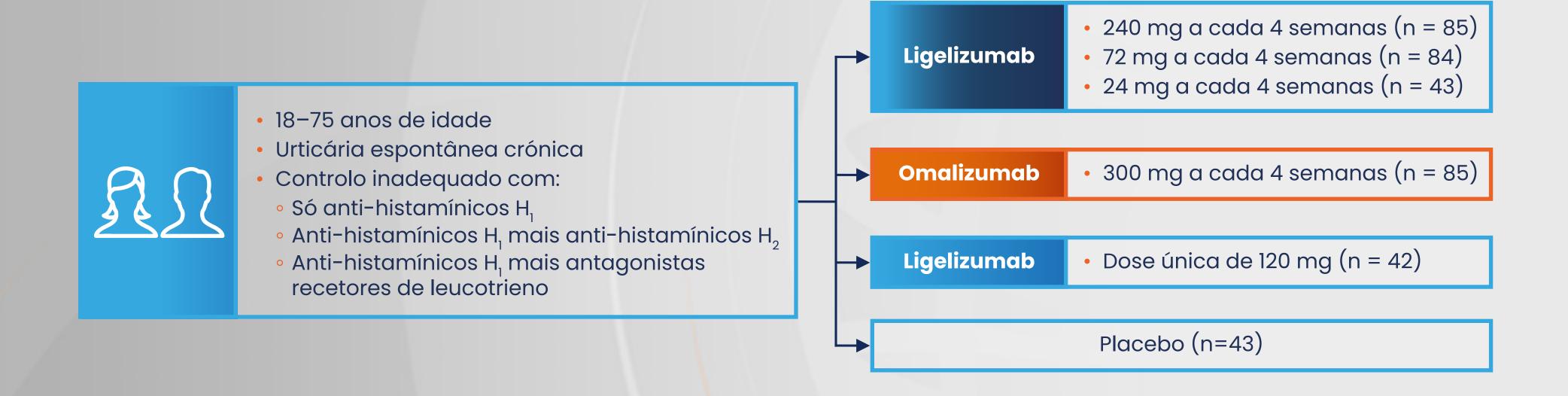
Resposta inflamatória alérgica mediada por IgE

#### Inibição da sinalização da IgE

- Libertação reduzida de mediadores pró-inflamatórios
- Resposta inflamatória reduzida



NCT02477332 (fase IIb): Conceito do estudo



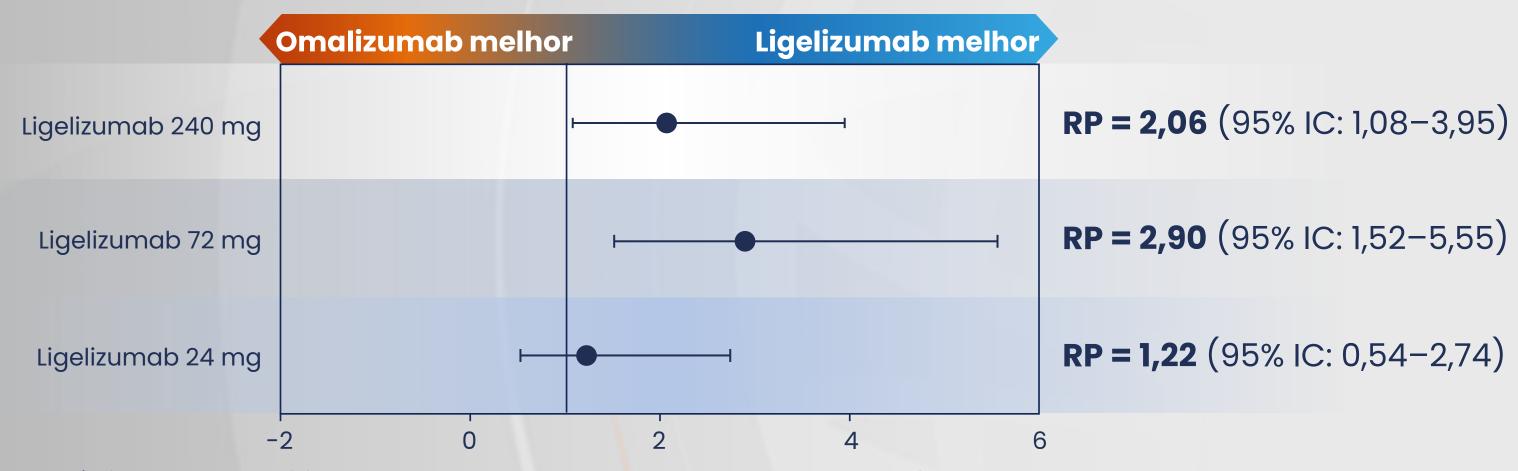


### Principal objetivo:

 Relação dose-resposta com a obtenção de uma resposta a erupções completa (pontuação semanal da gravidade das erupções de 0) à 12.ª semana



NCT02477332 (fase IIb): Resultados



Rácio de probabilidades para a pontuação semanal de gravidade das erupções de 0

Uma percentagem mais elevada de pacientes teve controlo total dos sintomas com a terapia ligelizumab de 72 mg ou 240 mg, em comparação com o omalizumab



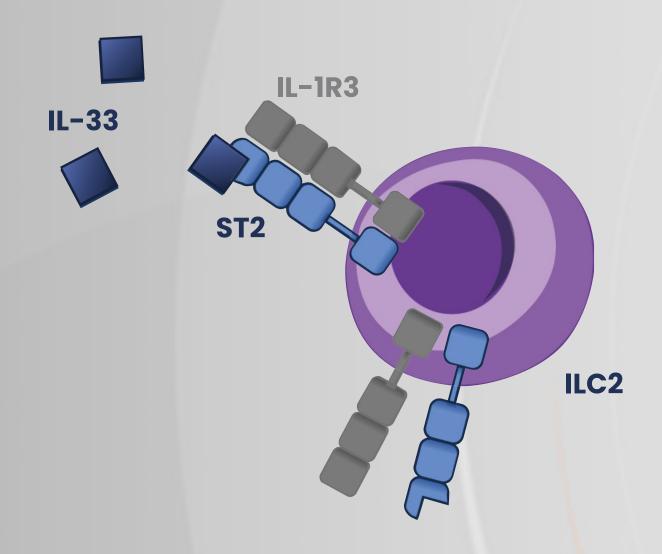
Ensaios de fase III em curso

Número NCT	Condições	Estado
NCT03907878	Urticária espontânea crónica	A recrutar
NCT04210843	Urticária espontânea crónica	A recrutar
NCT03580369	Urticária espontânea crónica	A recrutar
NCT03580356	Urticária espontânea crónica	A recrutar



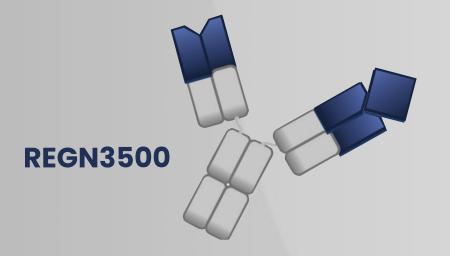
# Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: REGN3500

### Anticorpo monoclonal anti-IL-33



#### Sinalização de IL-33<sup>1,2</sup>

- Ativação das células ILC2
- Indução da libertação de IL-13



### Inibição de IL-33<sup>2</sup>

- Ativação de ILC2 reduzida
- Produção de IL-13 reduzida
- Inibição da resposta imunitária e inflamatória de tipo 2



## Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: REGN3500

### Resultados de topo do primeiro ensaio clínico

### NCT03387852 (comprovativo de conceito, fase II)<sup>1,2</sup>

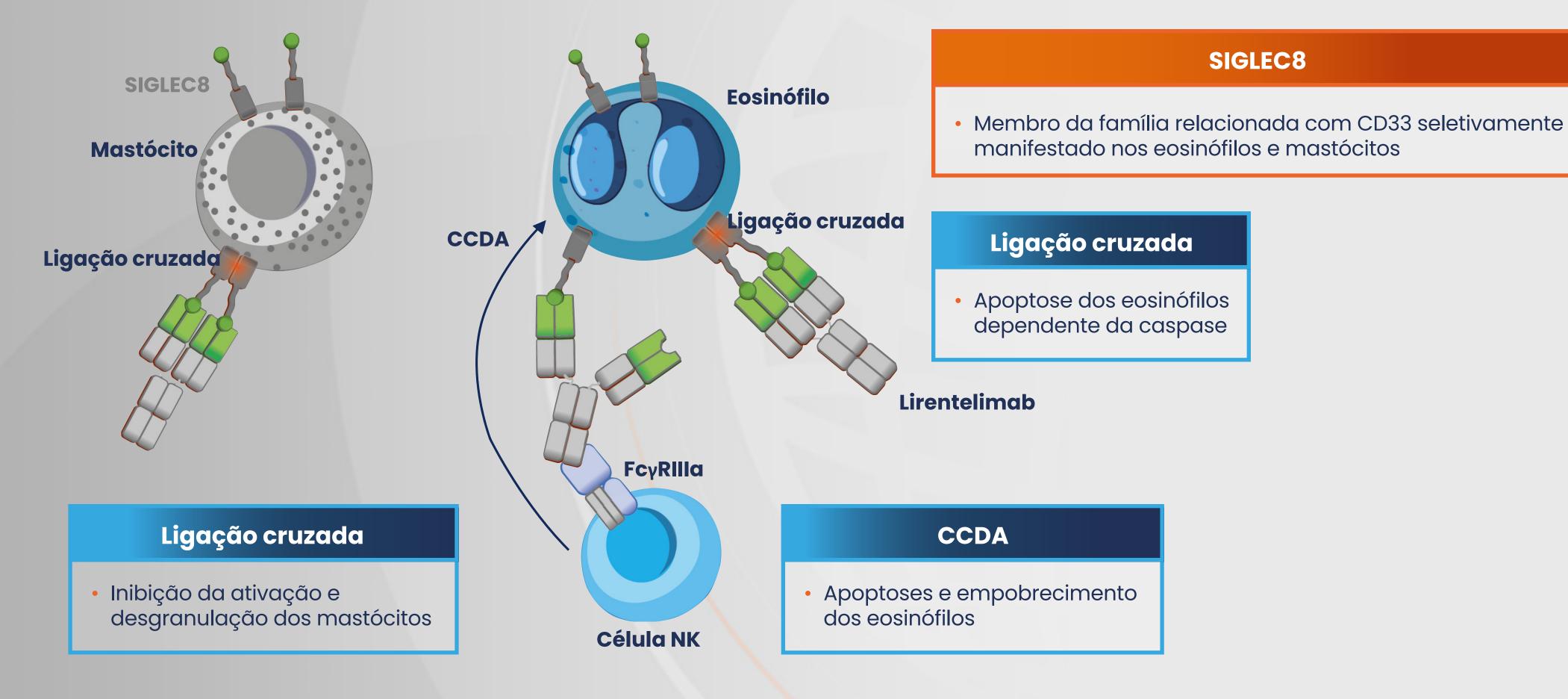
- A monoterapia REGN3500 melhorou o controlo da asma, em comparação com o placebo
- A monoterapia REGN3500 melhorou significativamente a função pulmonar, em comparação com o placebo
- A maior melhoria foi observada em pacientes com níveis de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/µL
- A monoterapia com dupilumab mostrou melhores resultados do que a monoterapia REGN3500 em todos os objetivos
- A combinação de REGN3500 com dupilumab não demonstrou maiores benefícios, em comparação com a monoterapia com dupilumab

#### Ensaio de fase III em curso

Acrónimo (número NCT)	Condições	Estado
AERIFY-1 (NCT04701938)	DPOC	A recrutar

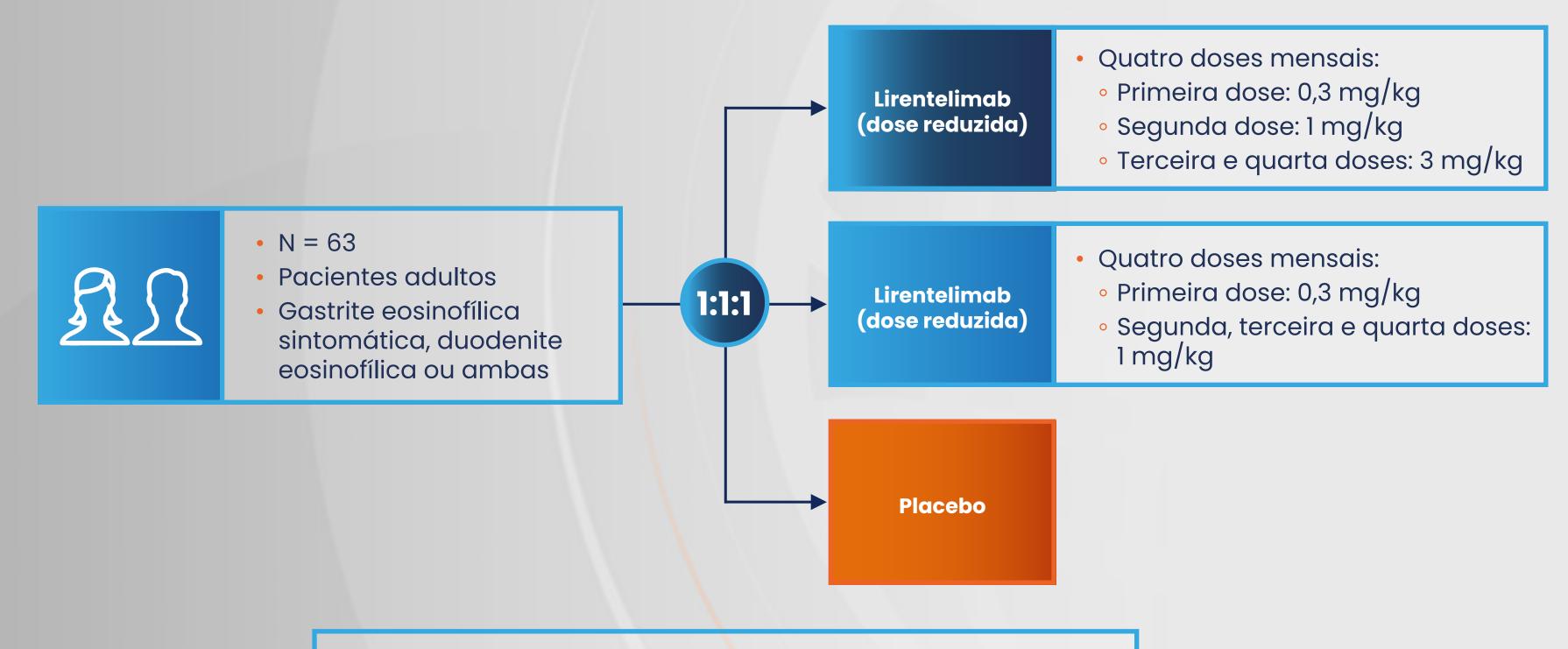


Anticorpo monoclonal anti-SIGLEC8





ENIGMA (NCT03496571 fase II): Conceito do estudo



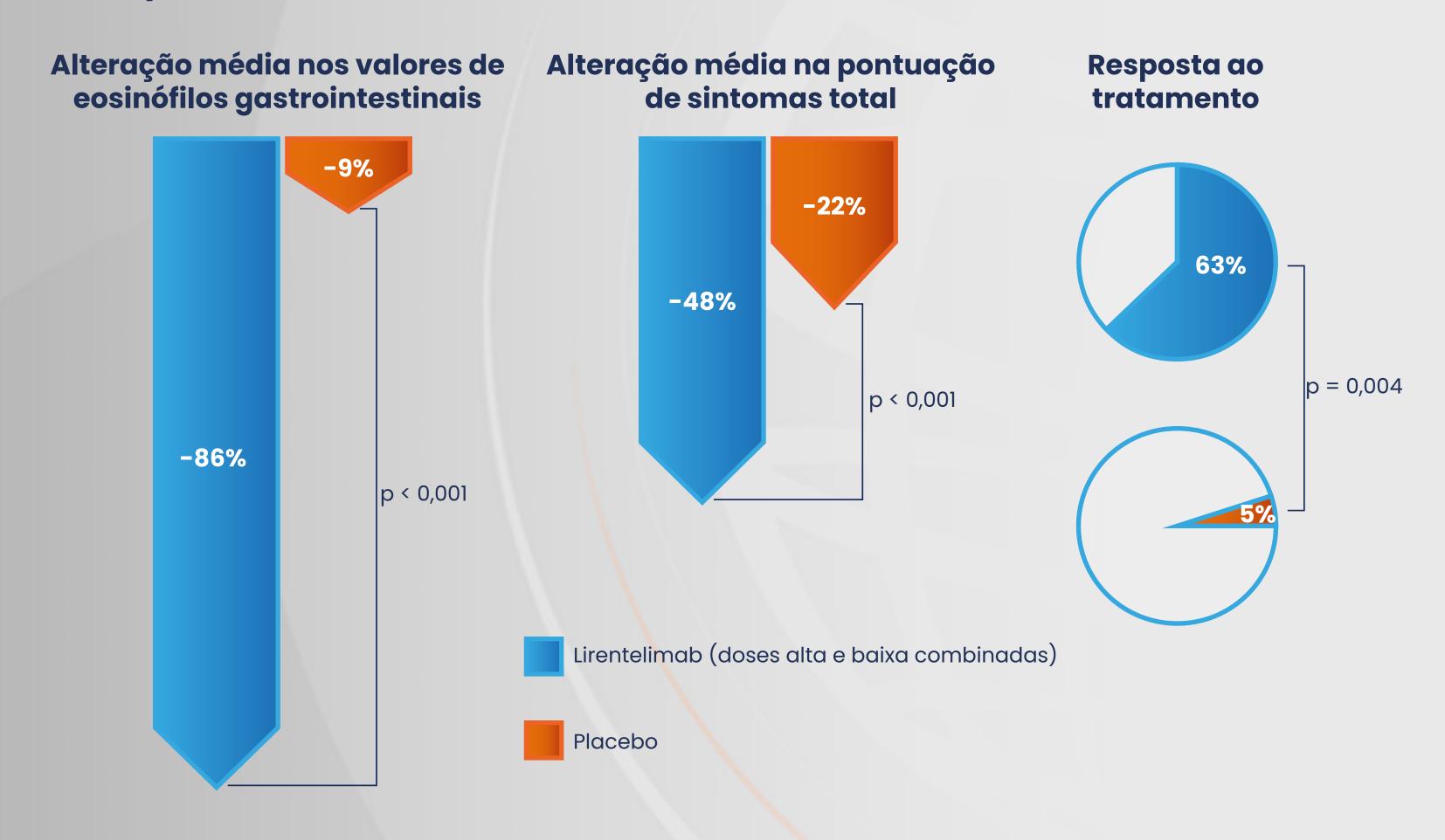


### Principal objetivo:

• Alteração nos valores de eosinófilos gastrointestinais a partir da linha basal à 2.ª semana após a última dose



ENIGMA (NCT03496571 fase II): Resultados





Ensaios de fase III em curso

Acrónimo (número NCT)	Condições	Estado
AK002-016X (NCT04620811)	Gastrite/duodenite eosinofílica	Inscrição por convite
ENIGMA 2 (NCT04322604)	Gastrite/duodenite eosinofílica	A recrutar



# Terapias previstas para a doença imunológica eosinofílica

O painel de indicações aprovadas para agentes direcionados à IL-5/IL5R, IL-4Ra e IgE tem probabilidades de expansão com vários ensaios clínicos de fase III numa vasta gama de doenças inflamatórias eosinofílicas

Encontram-se em desenvolvimento novos agentes biológicos direcionados a moléculas-chave em trajetórias inflamatórias de tipo 2, incluindo a TSLP, IL-33 e SIGLEC8

É importante ter em mente o panorama de evolução das opções de tratamento para a asma de tipo 2 e outras doenças inflamatórias eosinofílicas, com agentes biológicos emergentes em avançado desenvolvimento clínico

