

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



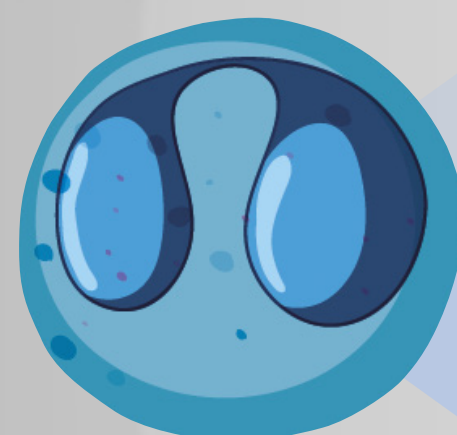
Dr. Enrico Heffler
Universidade Humanitas
Milão, Itália

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



Eosinófilo

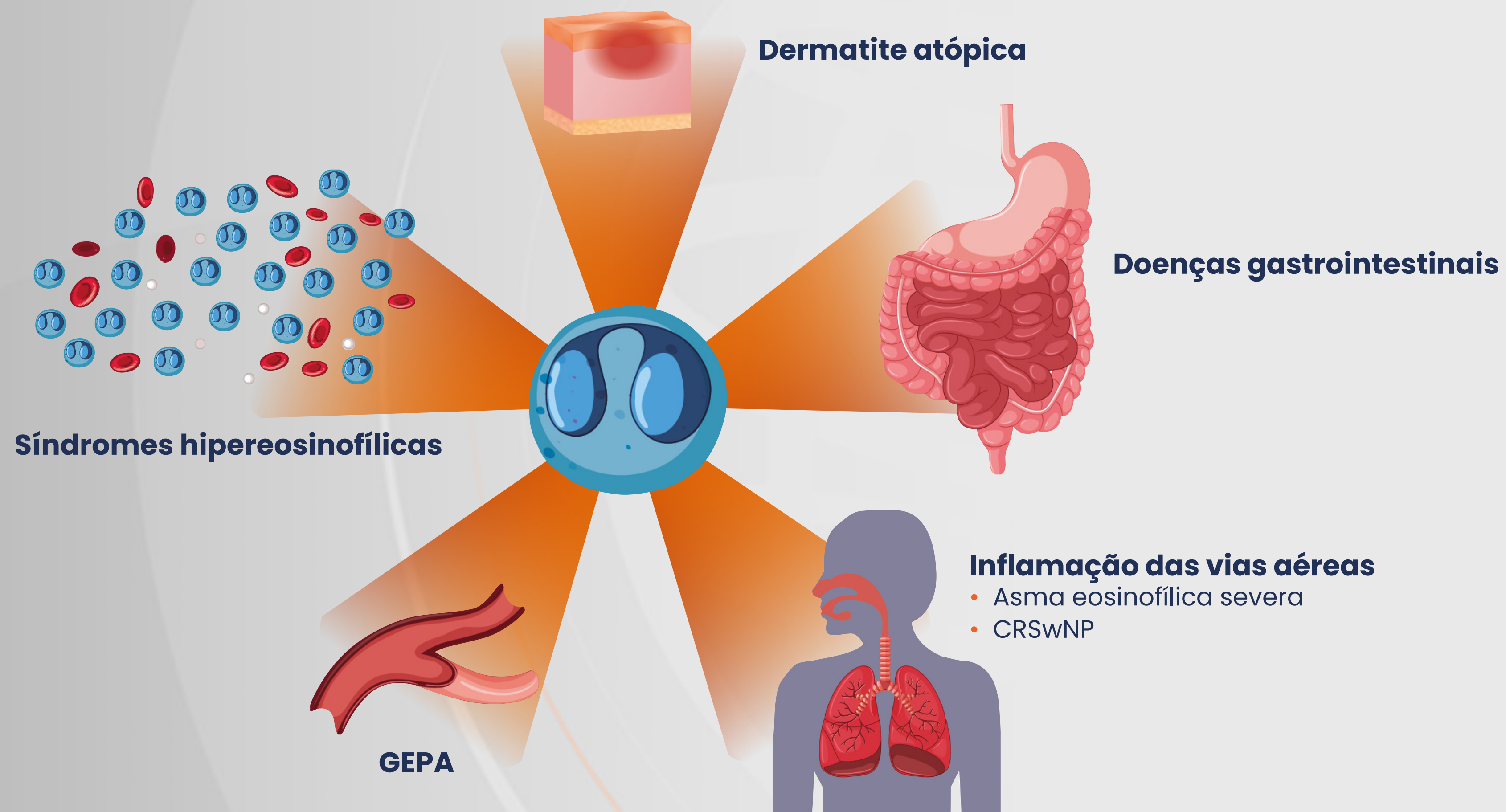
Resposta imunitária

- Produção de mediadores citotóxicos (PBP, POE, PCE, NDE)
- Produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias
- Defesa do hospedeiro contra infecções 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

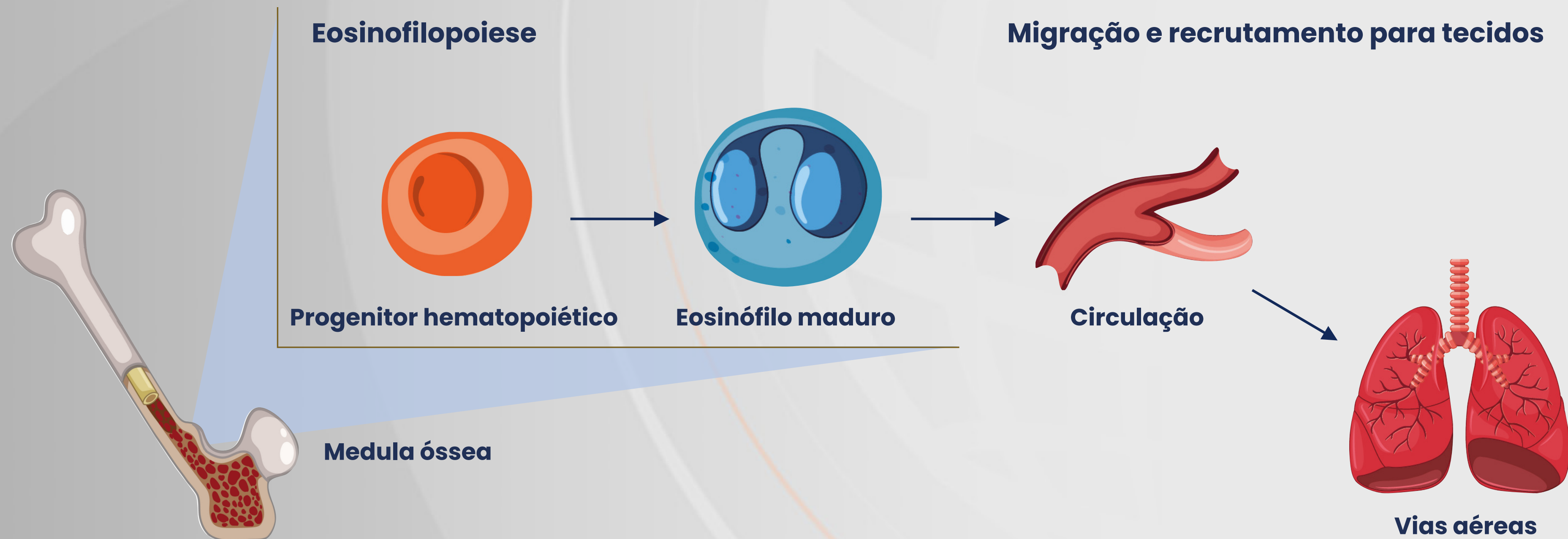
Parte **1** de **2**

IL-5

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

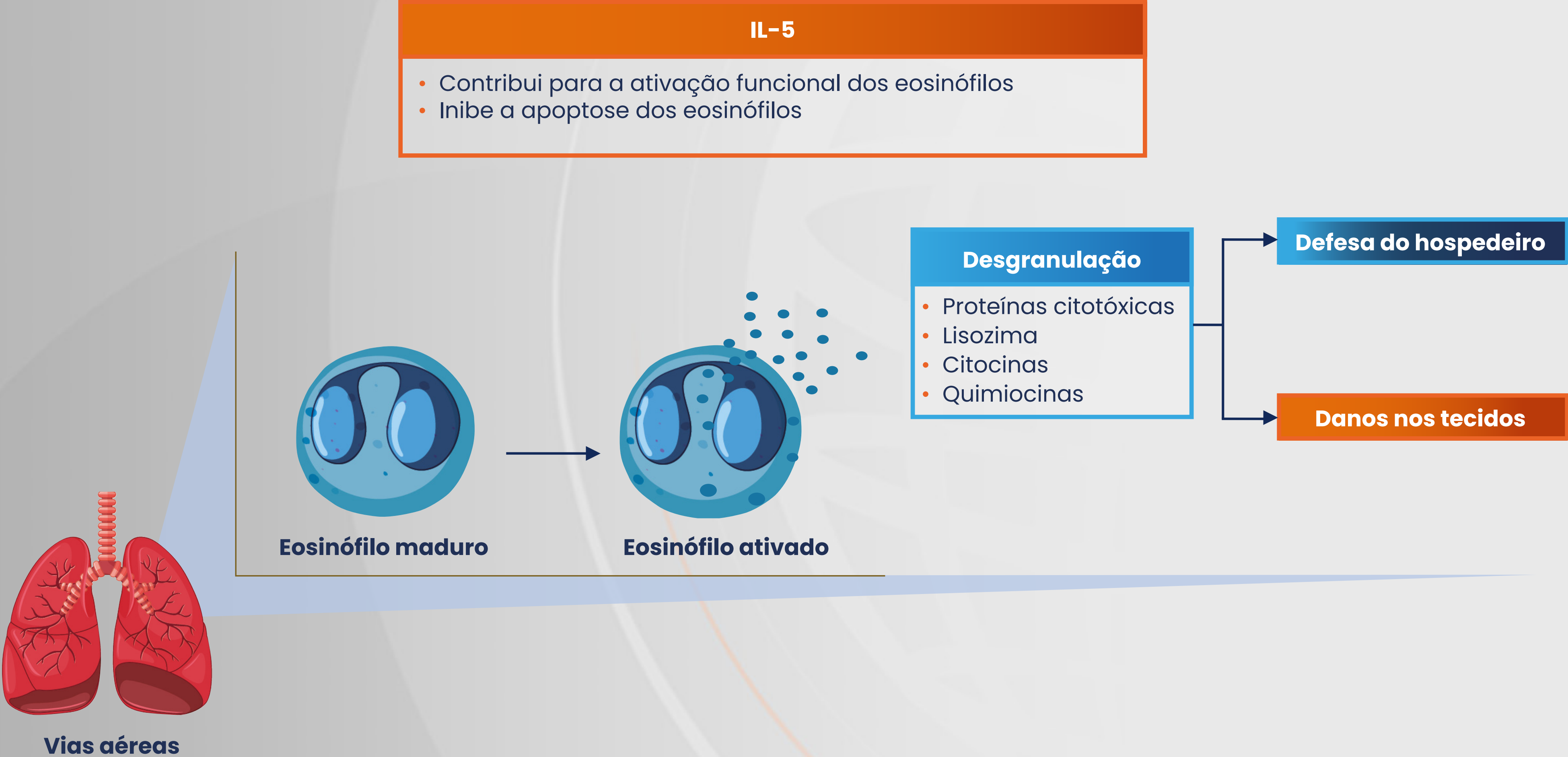
IL-5

- 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

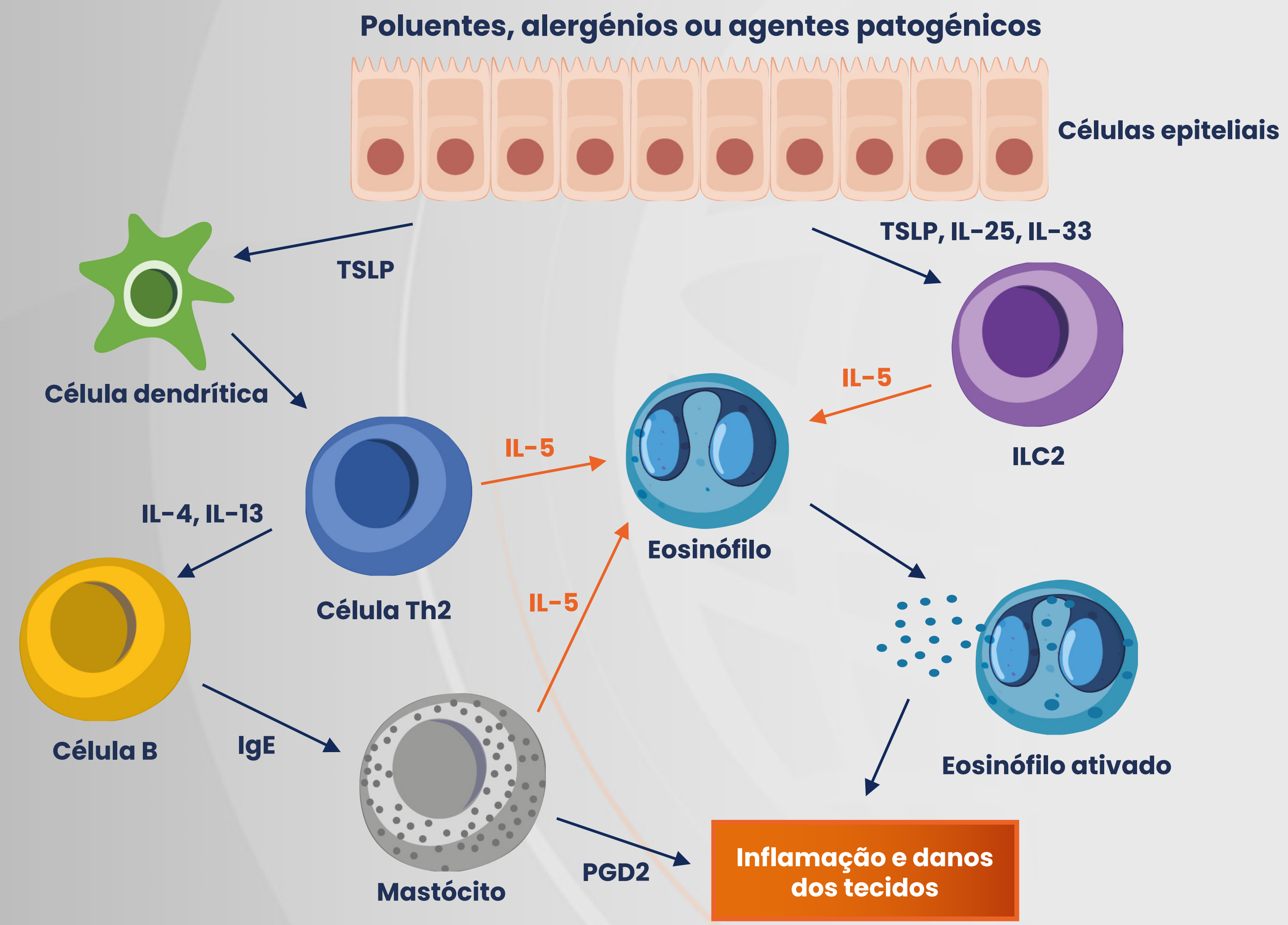


A biologia dos eosinófilos e IL-5

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



Funções fisiológicas dos eosinófilos



Eosinófilos na homeostase e na doença

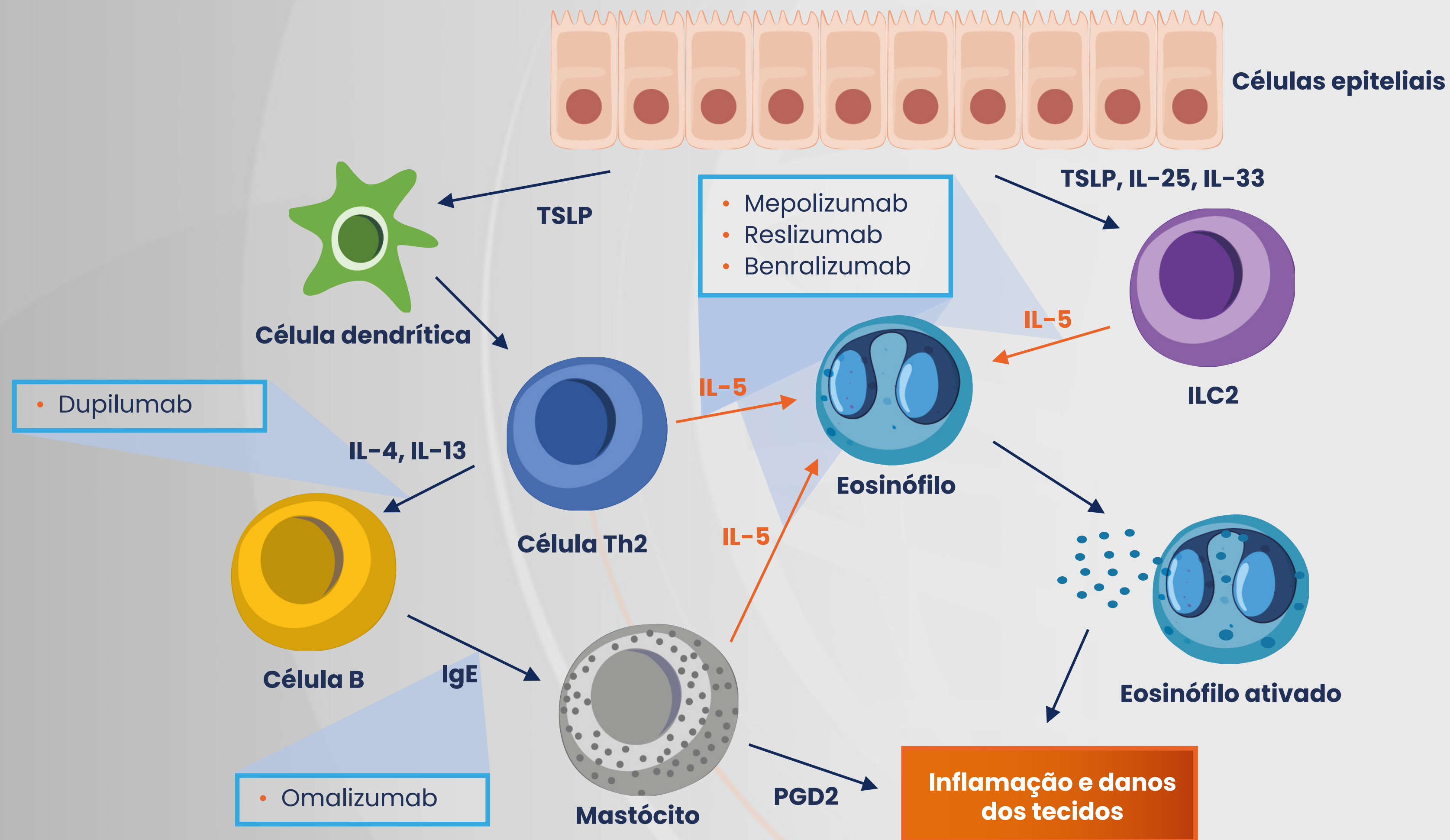
Os eosinófilos desempenham um papel central na resposta imunológica fisiológica e na homeostase dos tecidos

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

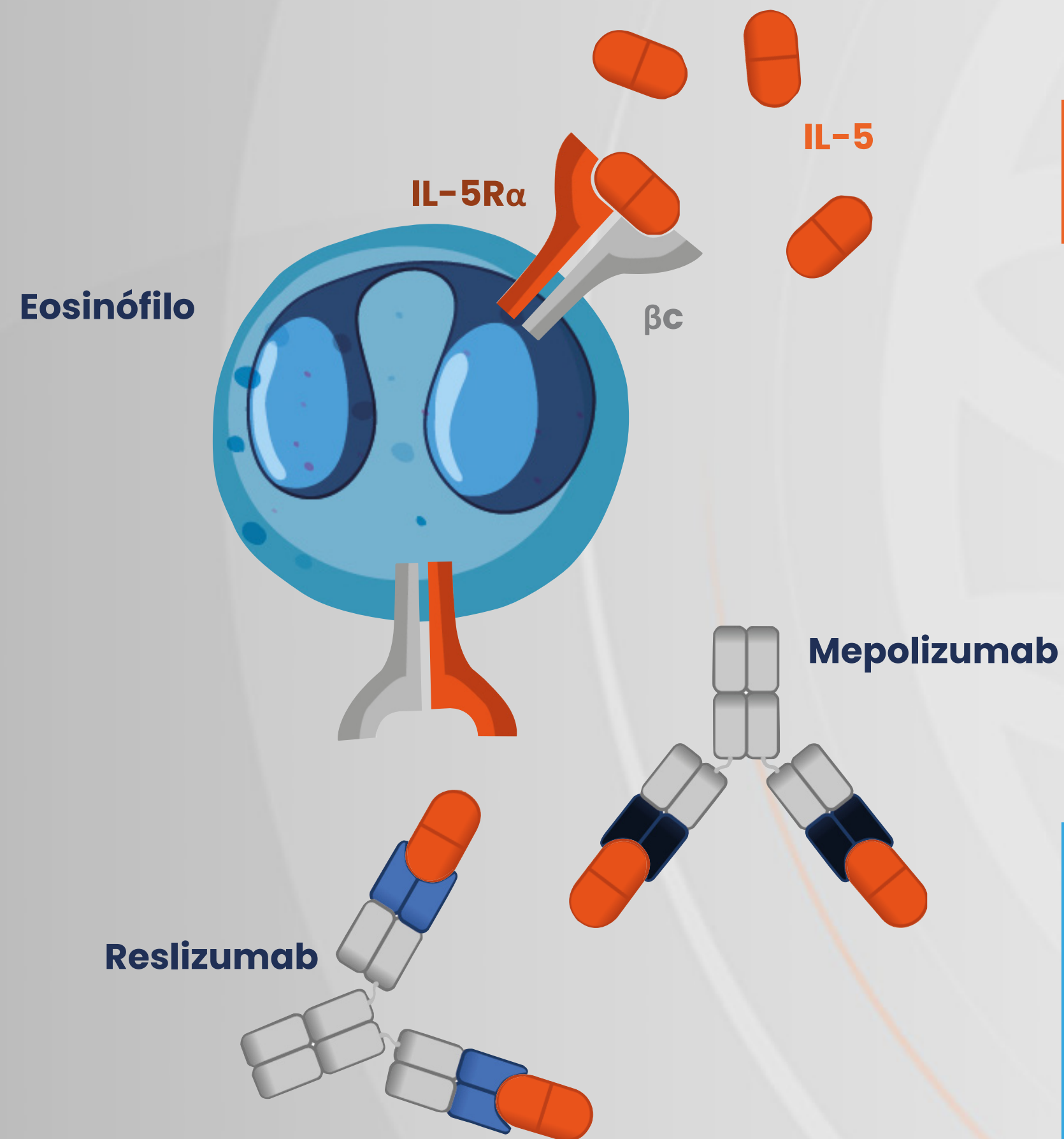
Imunobiologia da terapia eosinofílica

Agentes biológicos aprovados e alvos moleculares



Mepolizumab e reslizumab

Anticorpos monoclonais anti-IL-5



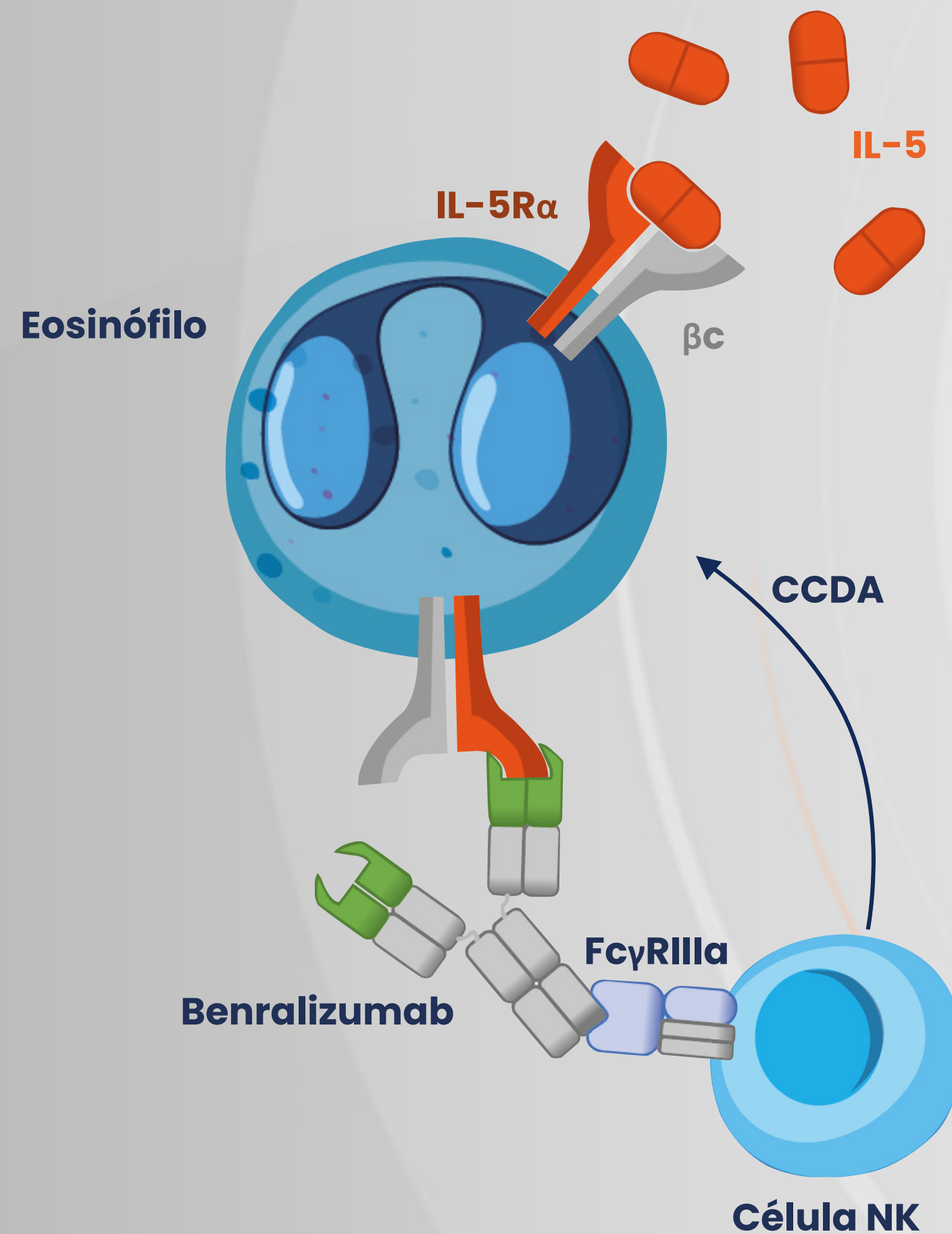
**Maturação, ativação, migração
e sobrevivência dos eosinófilos**

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-5R α



**Maturação, ativação, migração
e sobrevivência dos eosinófilos**

CCDA

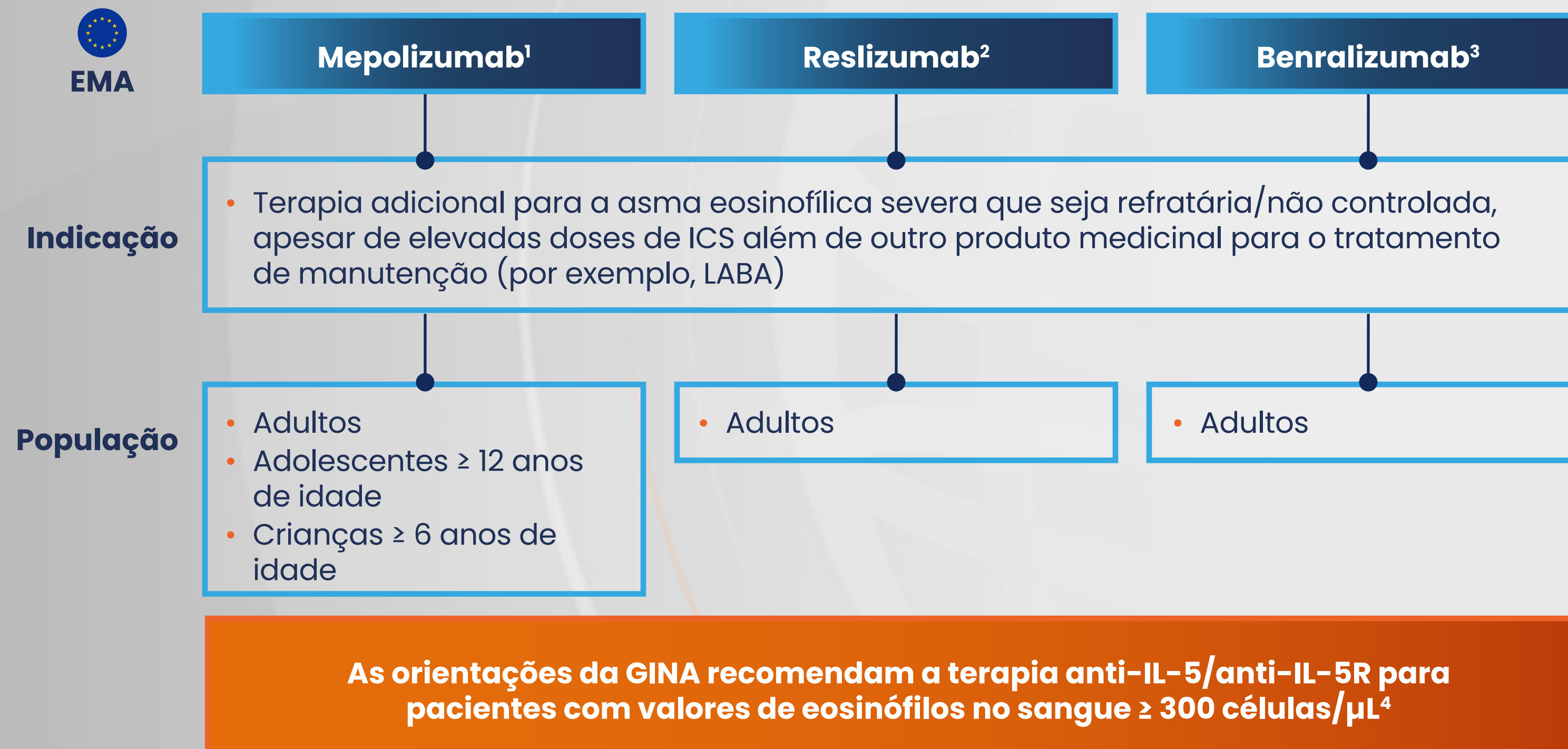
- Indução da apoptose
- Empobrecimento dos eosinófilos

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



EMA, Agência Europeia dos Medicamentos; GINA, Iniciativa Global para a Asma; ICS, corticosteroides intranasais; LABA, agonistas beta de ação prolongada; SCP, síntese das características do produto.

1. EMA. Mepolizumab SPC, 2019. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (acedido a 8 de fevereiro de 2021);

2. EMA. Reslizumab SPC, 2019. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_en.pdf (acedido a 8 de fevereiro de 2021);

3. 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);

4. 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

Síndrome hipereosinofílica



EMA

- Designação de fármaco órfão¹



FDA

- Indicação aprovada²

GEPA (síndrome de Churg Strauss)



EMA

- Designação de fármaco órfão¹



FDA

- Indicação aprovada²

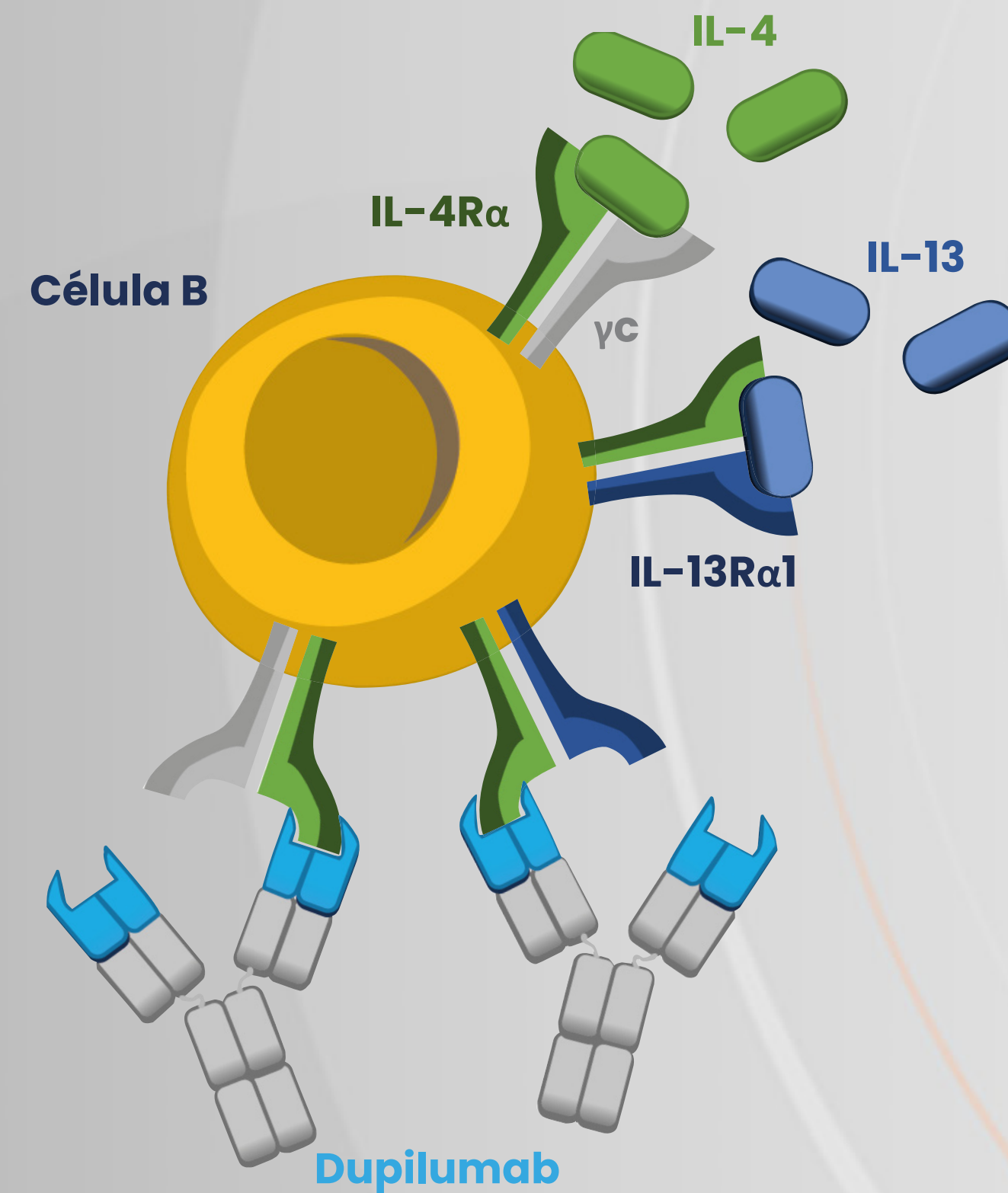
GEPA, granulomatose eosinofílica com poliangiíte; FDA, Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA; IP, informação de prescrição.

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

2. FDA. Mepolizumab PI, 2020. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761122s005lbl.pdf (acedido a 8 de fevereiro de 2021); 3. EMA. Mepolizumab, public summary of opinion on orphan designation for Churg Strauss syndrome, 2020. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1116-public-summary-opinion-orphan-designationmepolizumab-treatment-churg-strauss-syndrome_en.pdf (acedido a 8 de fevereiro de 2021).

Dupilumab

Anticorpo monoclonal anti-IL-4R α



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

Indicações aprovadas pela EMA e utilização recomendada para a asma



Asma severa (manutenção adicional)¹

- 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/ μL^2

Dermatite atópica¹

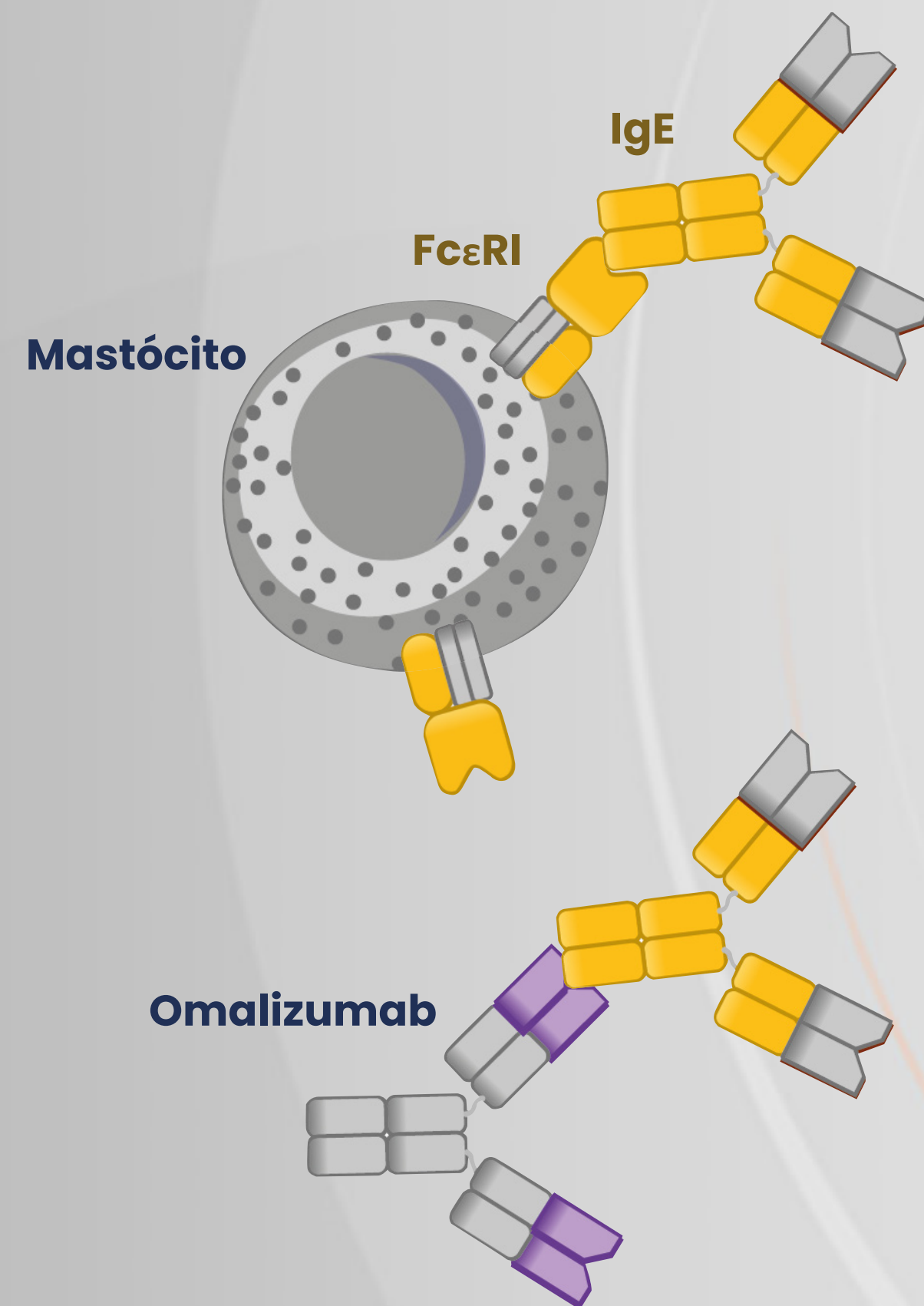
- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade
- Crianças ≥ 6 anos de idade

CRSwNP severa (adicional com ICS)¹

- Adultos que não 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 alérgica¹

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

As orientações da GINA recomendam a terapia anti-IgE para pacientes com sensibilidade ao teste de picada cutânea ou IgE específica²

Urticária espontânea crônica (adicional)¹

- Adultos
- Adolescentes ≥ 12 anos de idade
- Não responde a anti-histamínicos H₁

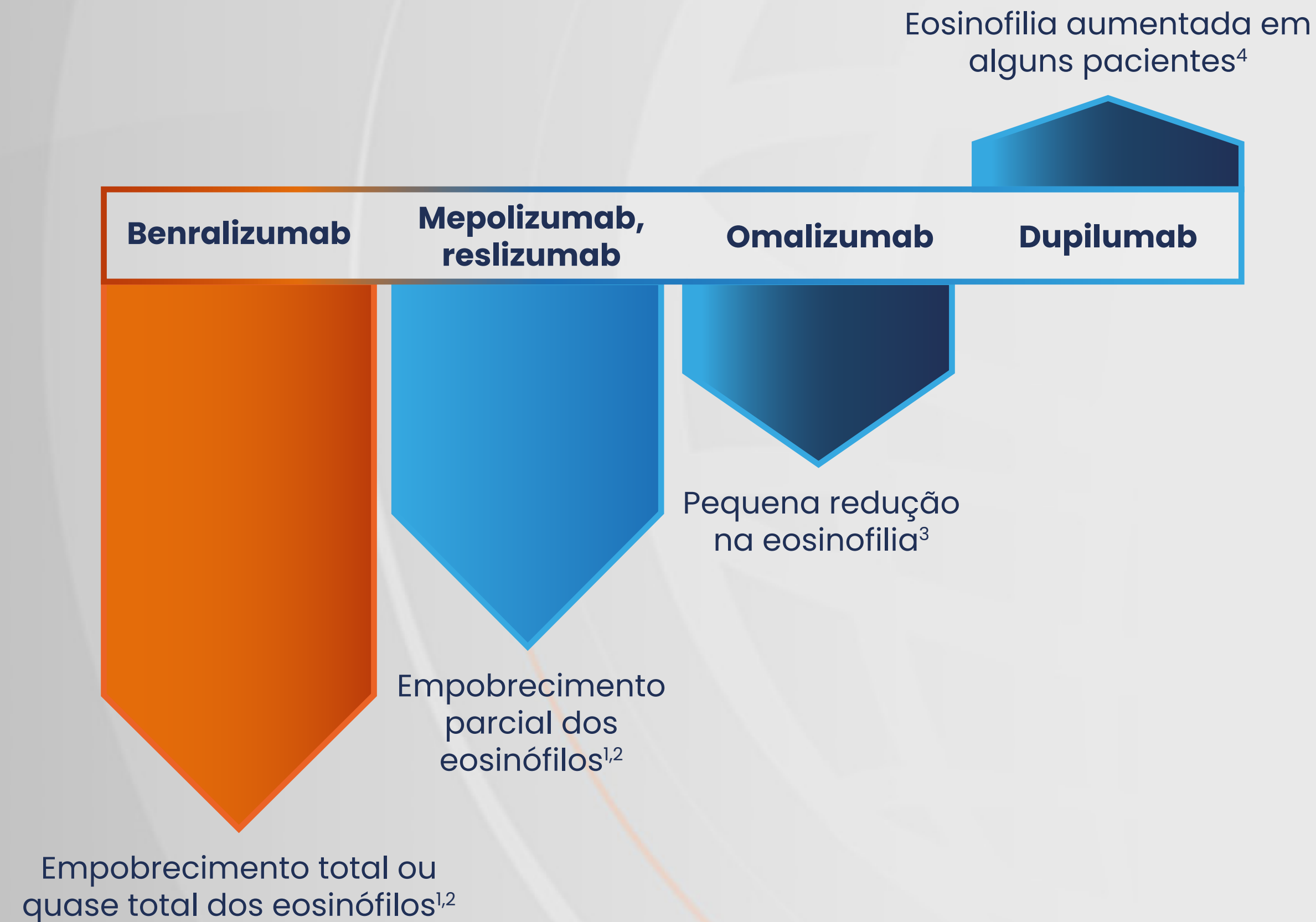
CRSwNP severa (adicional com ICS)¹

- Adultos que não respondem a ICS

1. EMA. Omalizumab SPC, 2020. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf (acedido a 11 de fevereiro de 2021); 2. 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).

Empobrecimento dos eosinófilos completo vs. parcial

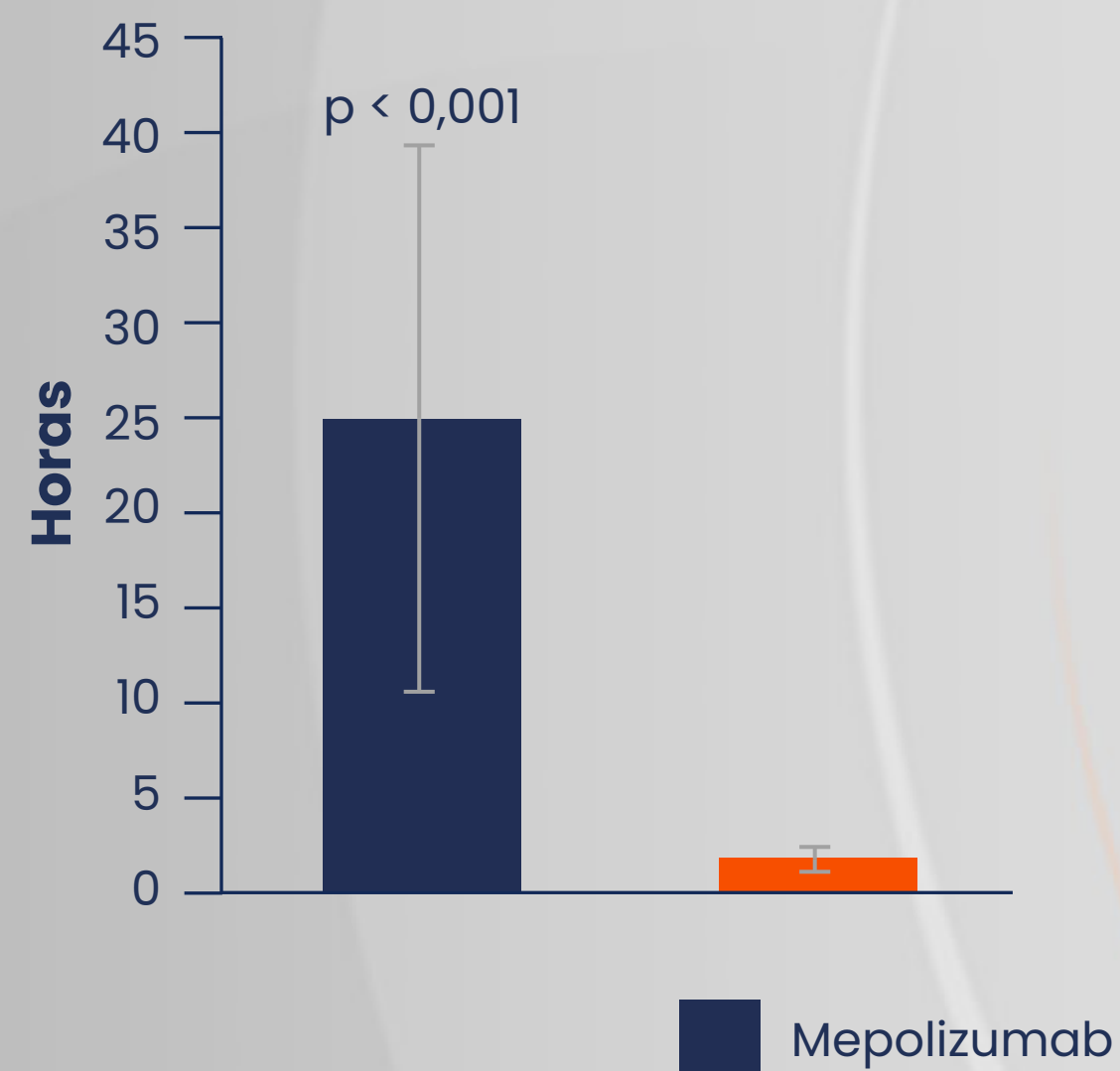
Efeitos biológicos dos valores de eosinófilos



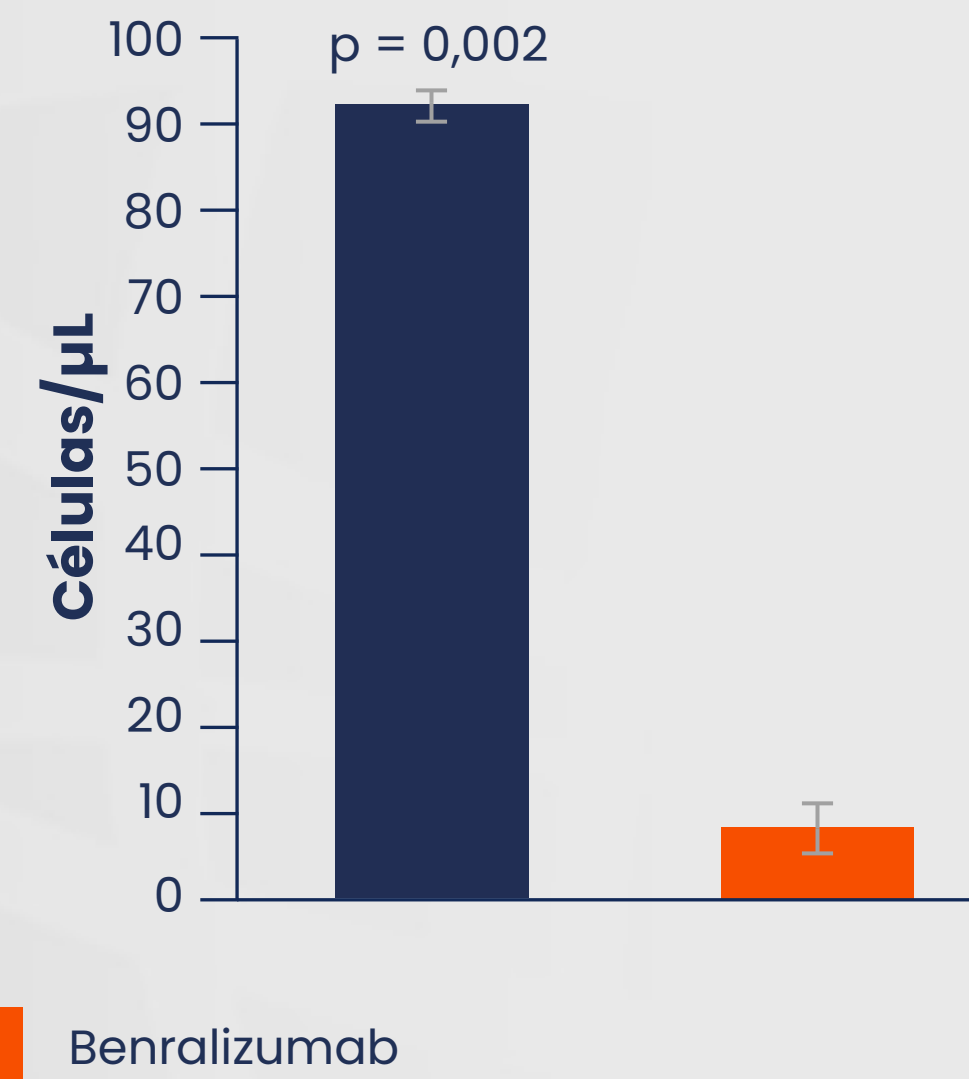
Empobrecimento dos eosinófilos completo vs. parcial

Dados de um subestudo do Oxford Airways Study¹

Tempo médio para 50% de redução nos valores de eosinófilos no sangue



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 infecções 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

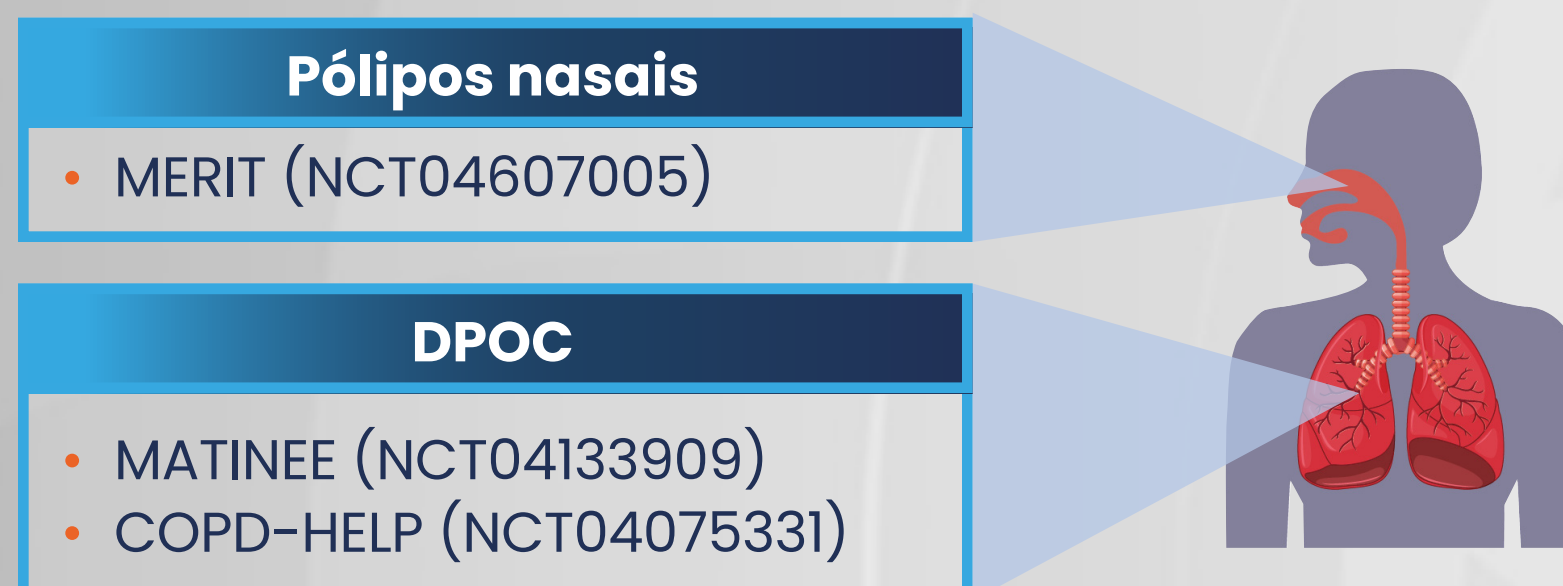
Os biomarcadores, como os níveis de IgE, FeNO e valores de eosinófilos, orientam a escolha do agente biológico a utilizar e podem facultar informações sobre as hipóteses de resultados positivos do tratamento

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

Terapias previstas para a doença imunológica eosinofílica

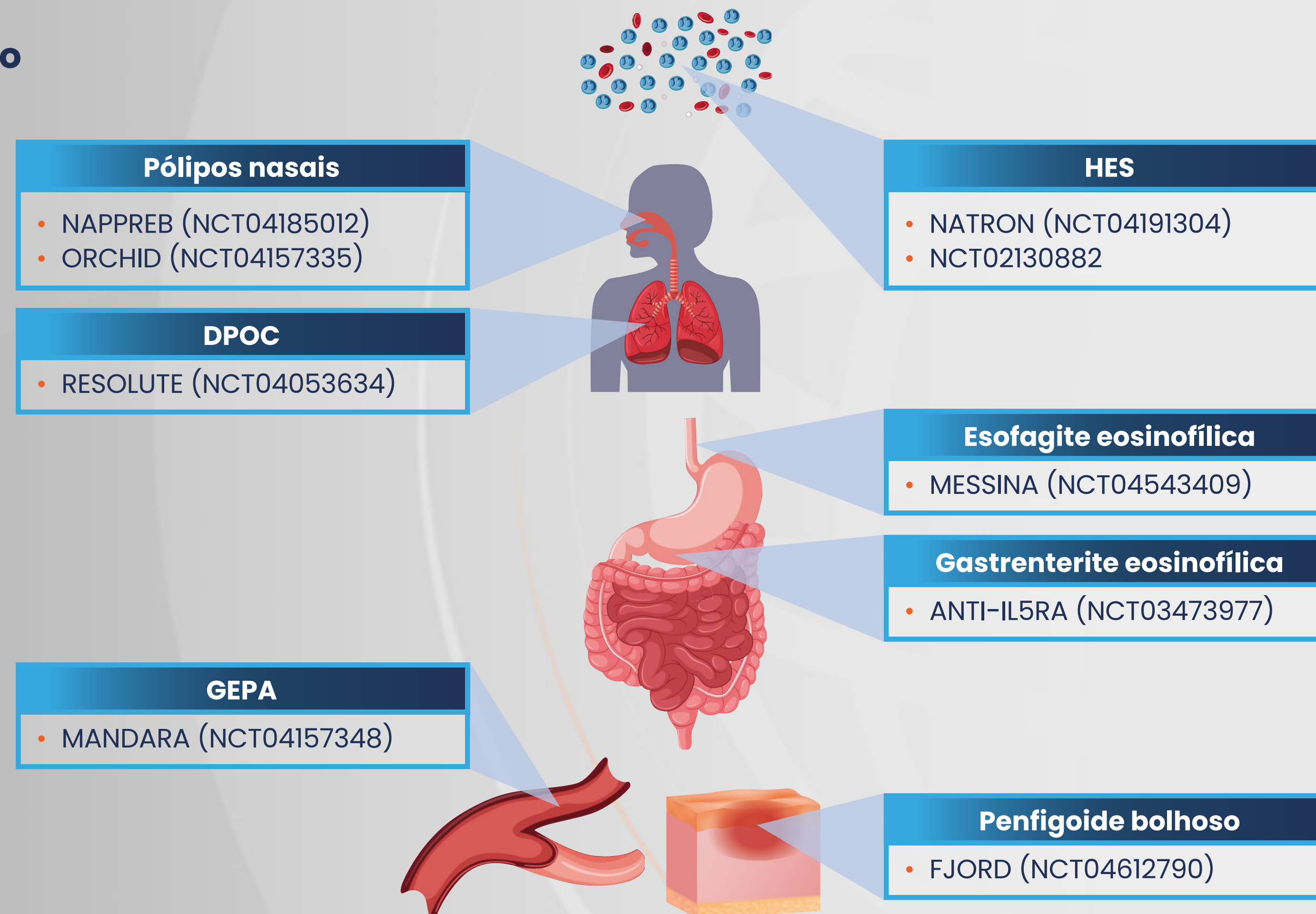
Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Mepolizumab

Ensaio de fase III em curso



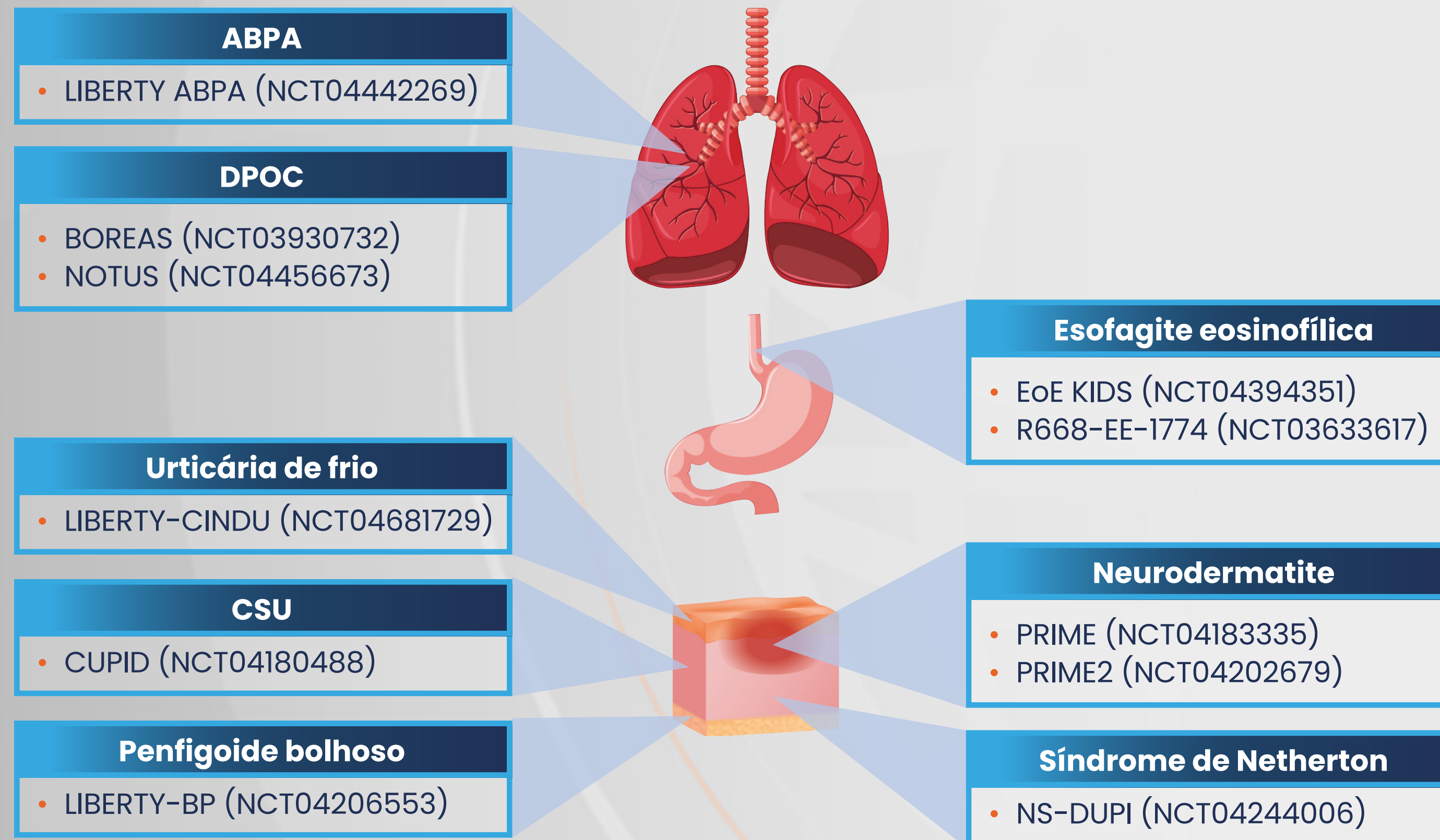
Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Benralizumab

Ensaio de fase III em curso



Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Dupilumab

Ensaio de fase III em curso

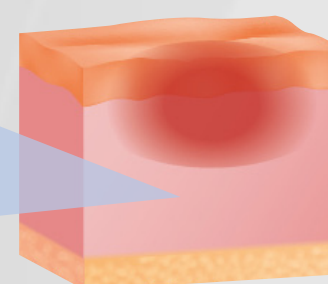


Agentes biológicos aprovados em novos cenários da doença: Omalizumab

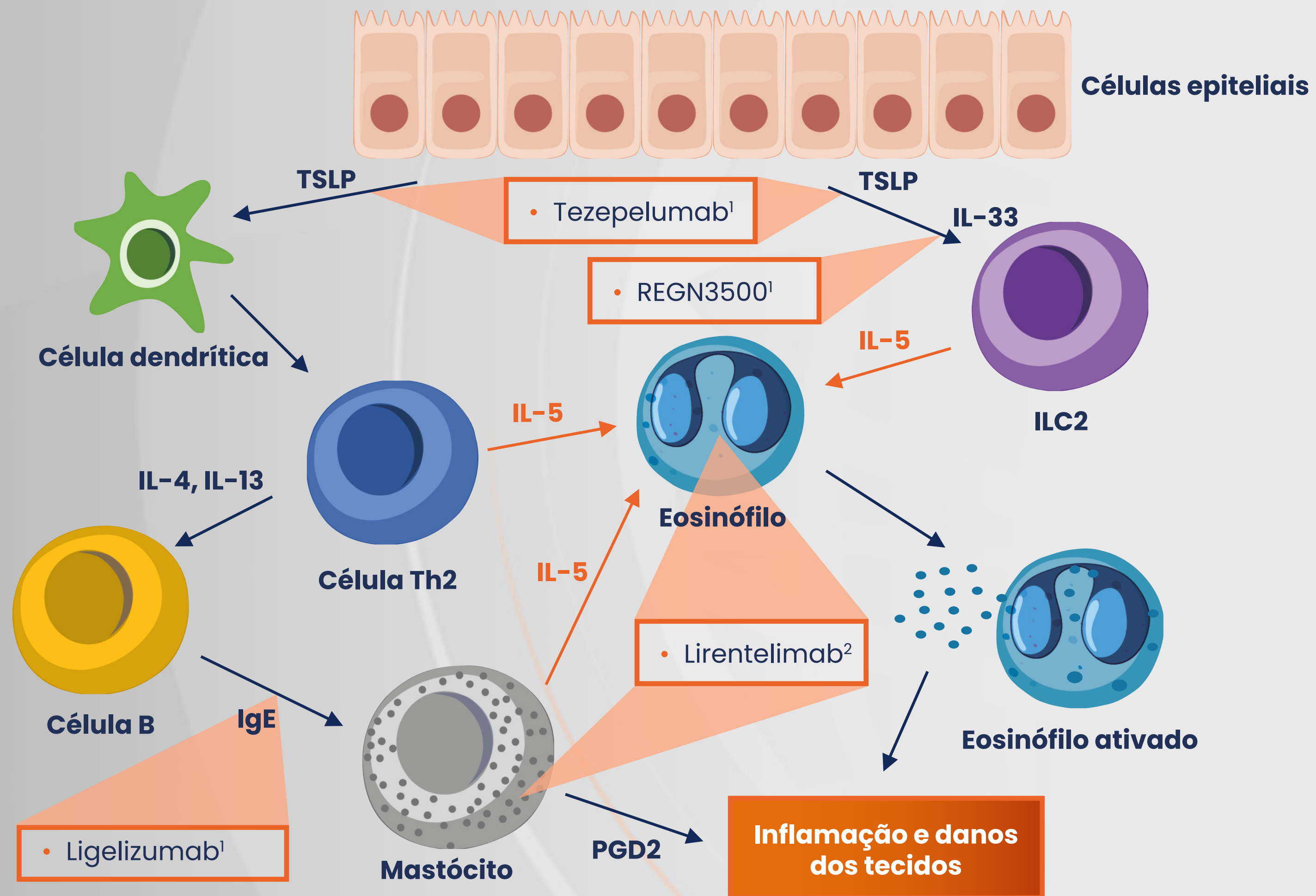
Ensaio de fase III em curso

Penfigoide bolhoso

- NCT04128176

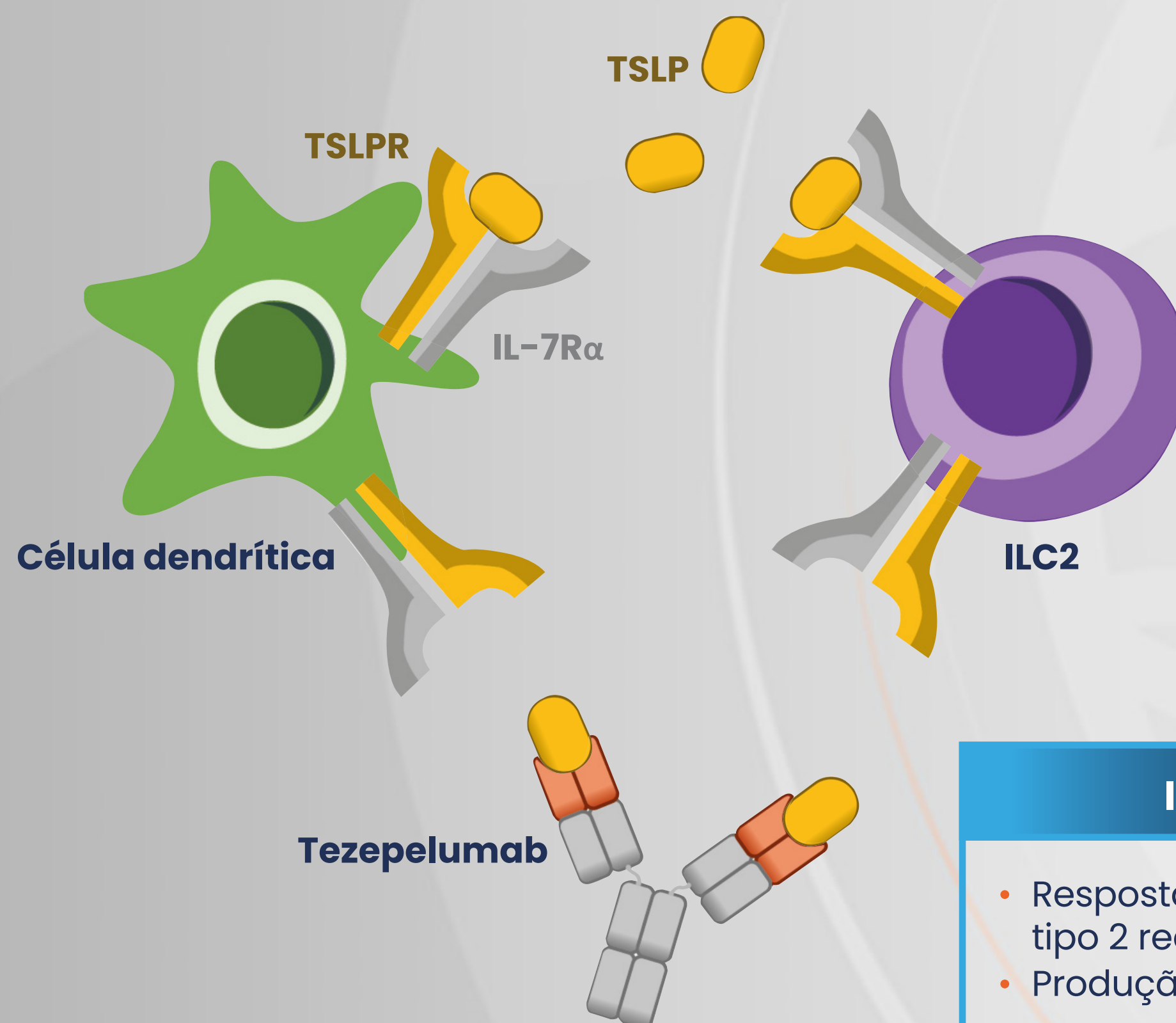


Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas



Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Tezepelumab

Anticorpo monoclonal anti-TSLP



Sinalização de TSLP^{1,2}

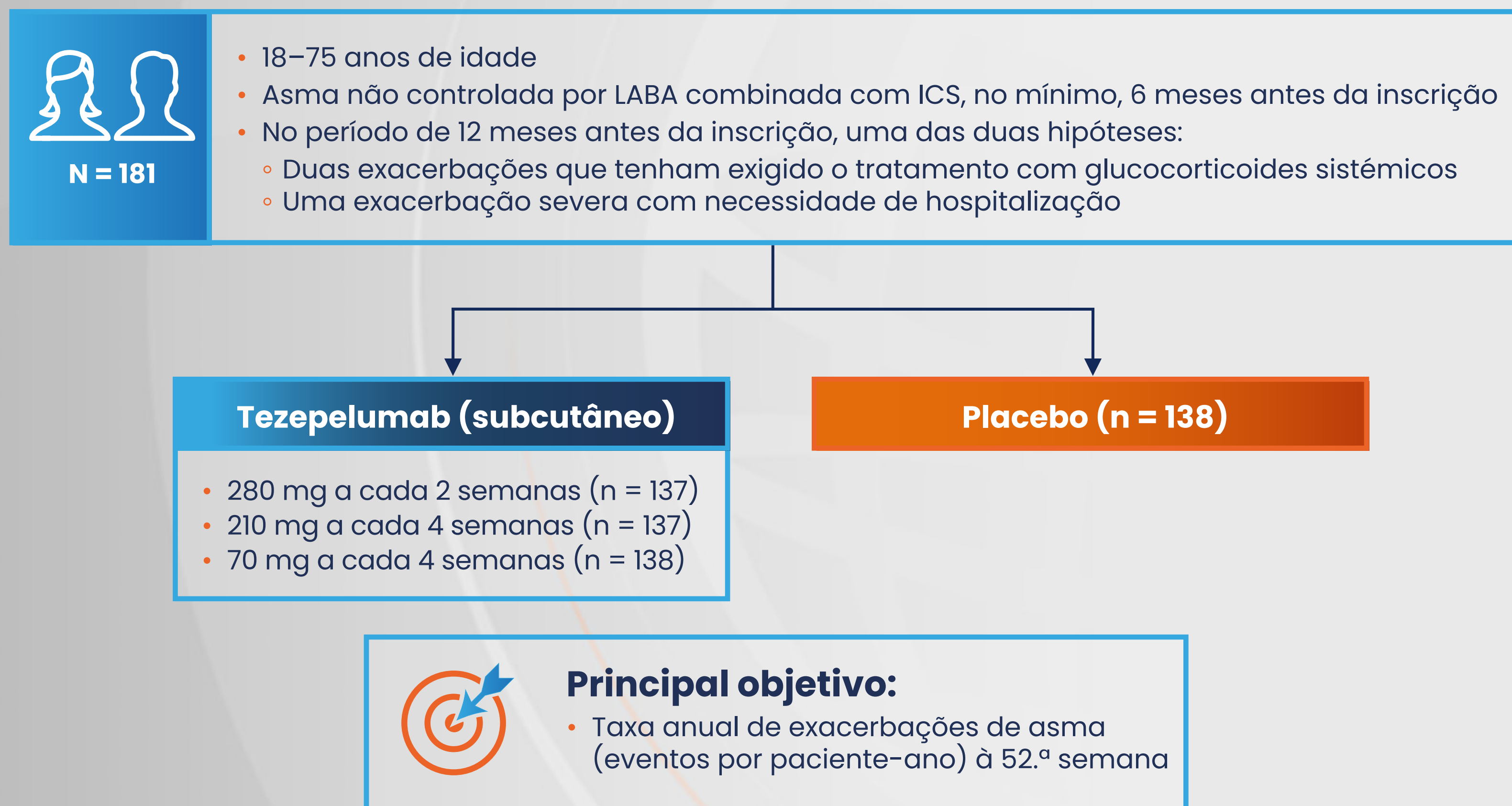
- Ativação de células dendríticas, que conduz à diferenciação de células Th2
- Ativação das células ILC2
- Produção de IL-4, IL-5 e IL-13

Inibição de TSLP²

- Resposta inflamatória de tipo 2 reduzida
- Produção de IL-5 reduzida

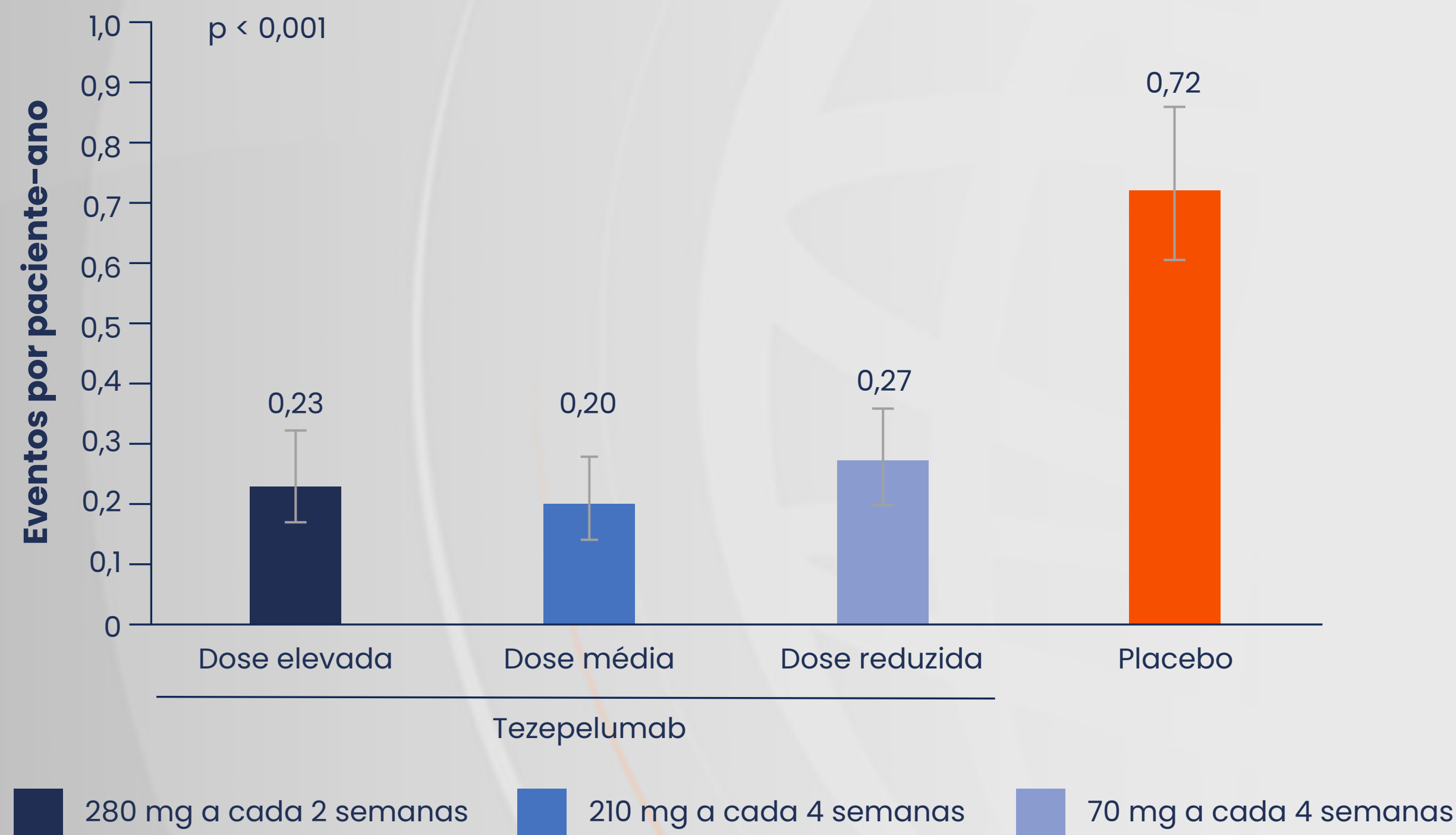
Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Tezepelumab

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



Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Tezepelumab

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

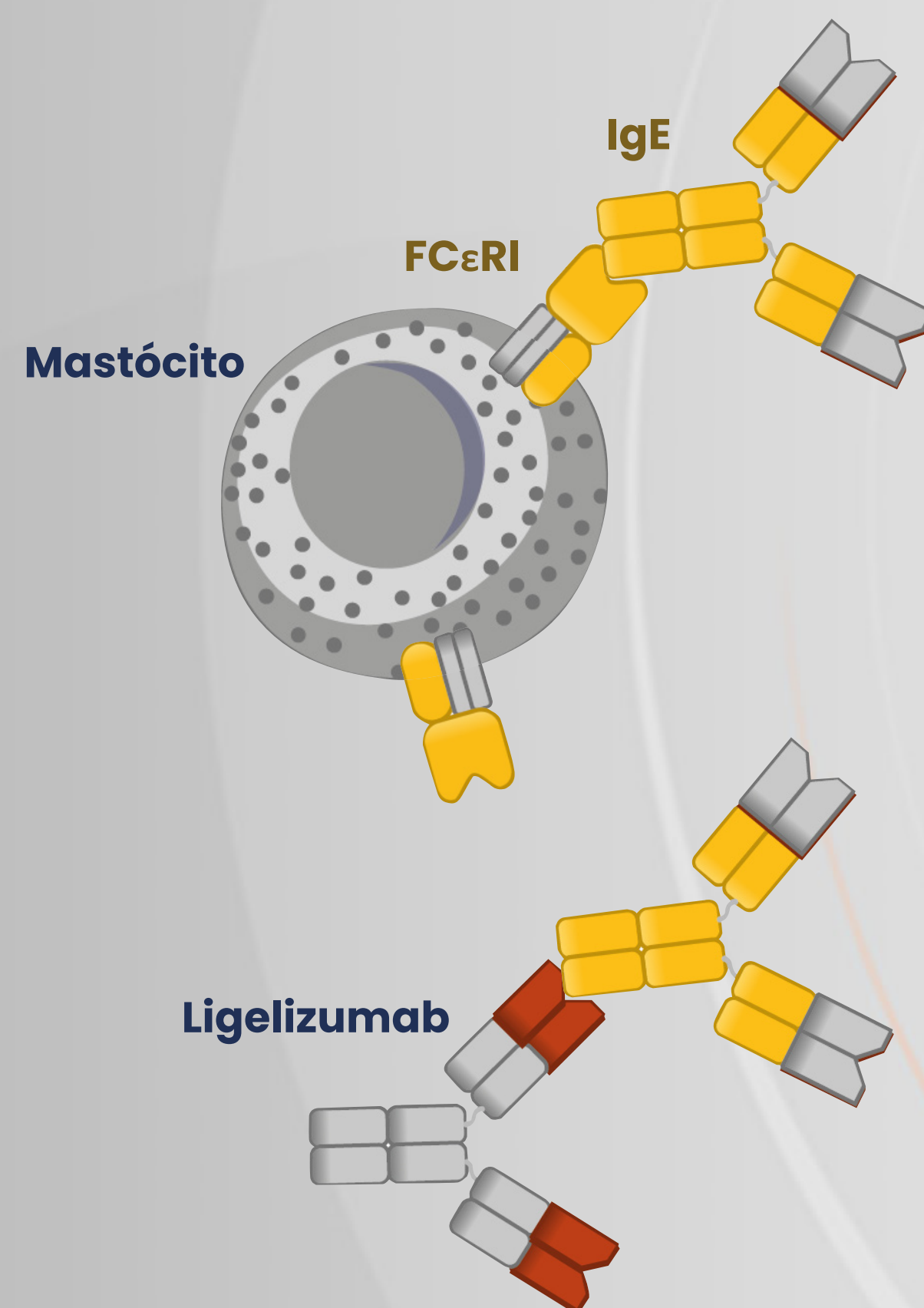
Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Tezepelumab

Ensaio 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

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Ligelizumab

Anticorpo monoclonal anti-IgE



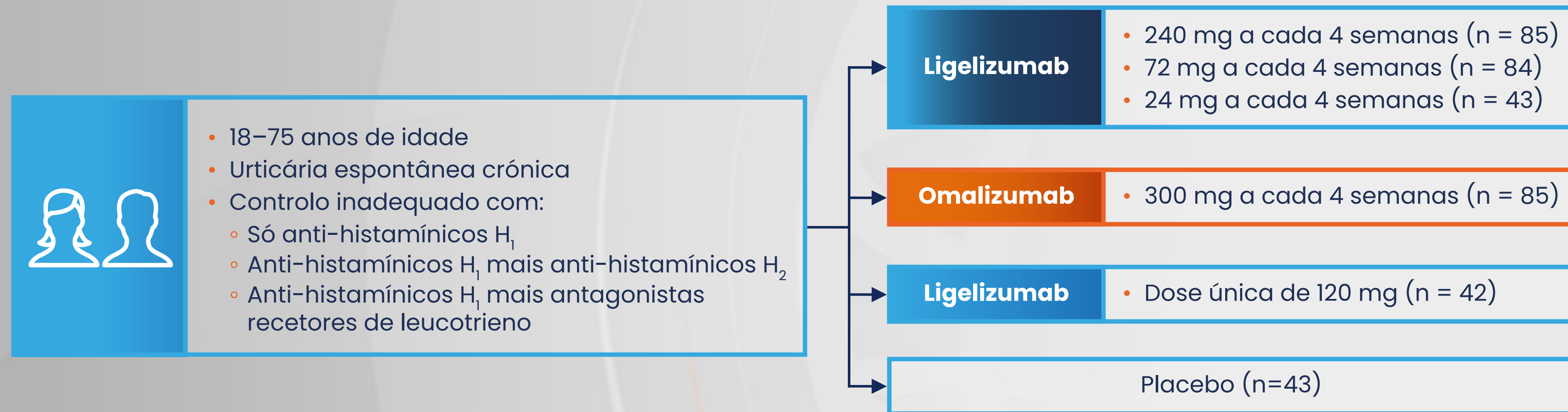
Resposta inflamatória alérgica
mediada por IgE

Inibição da sinalização da IgE

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

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Ligelizumab

NCT02477332 (fase IIb): Conceito do estudo

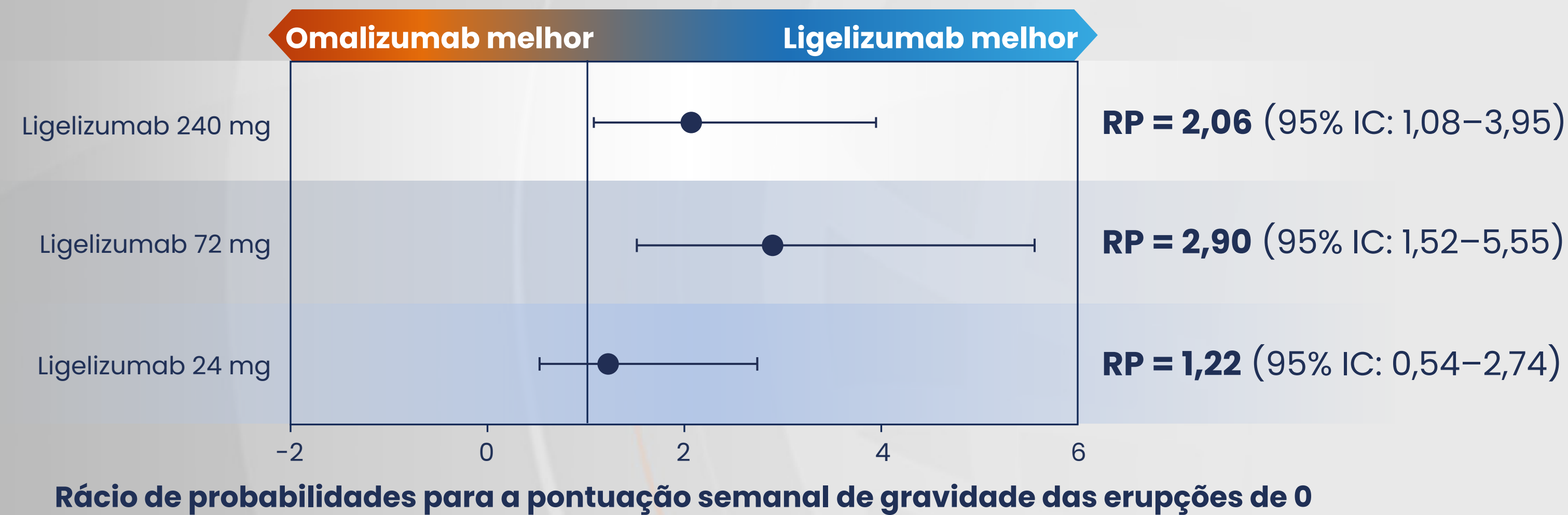


Principal objetivo:

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

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Ligelizumab

NCT02477332 (fase IIb): Resultados



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

IC, intervalo de confiança; RP, rácio de probabilidades.
Maurer M, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1321–32.
Ensaio clínico listado pelo respetivo identificador em: ClinicalTrials.gov (acedido a 21 de fevereiro de 2021).

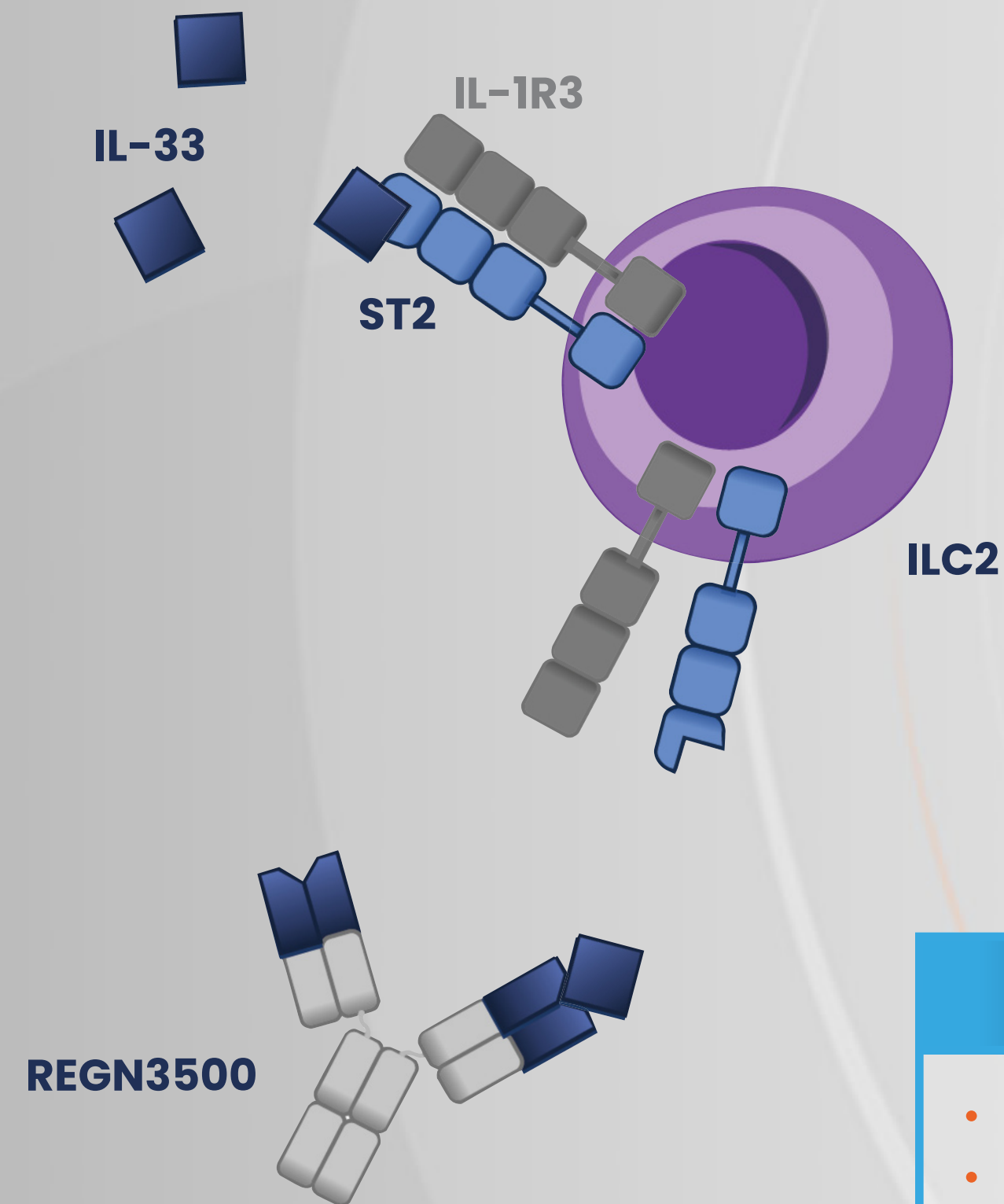
Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Ligelizumab

Ensaio 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^{1,2}

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

Inibição de IL-33²

- 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)^{1,2}

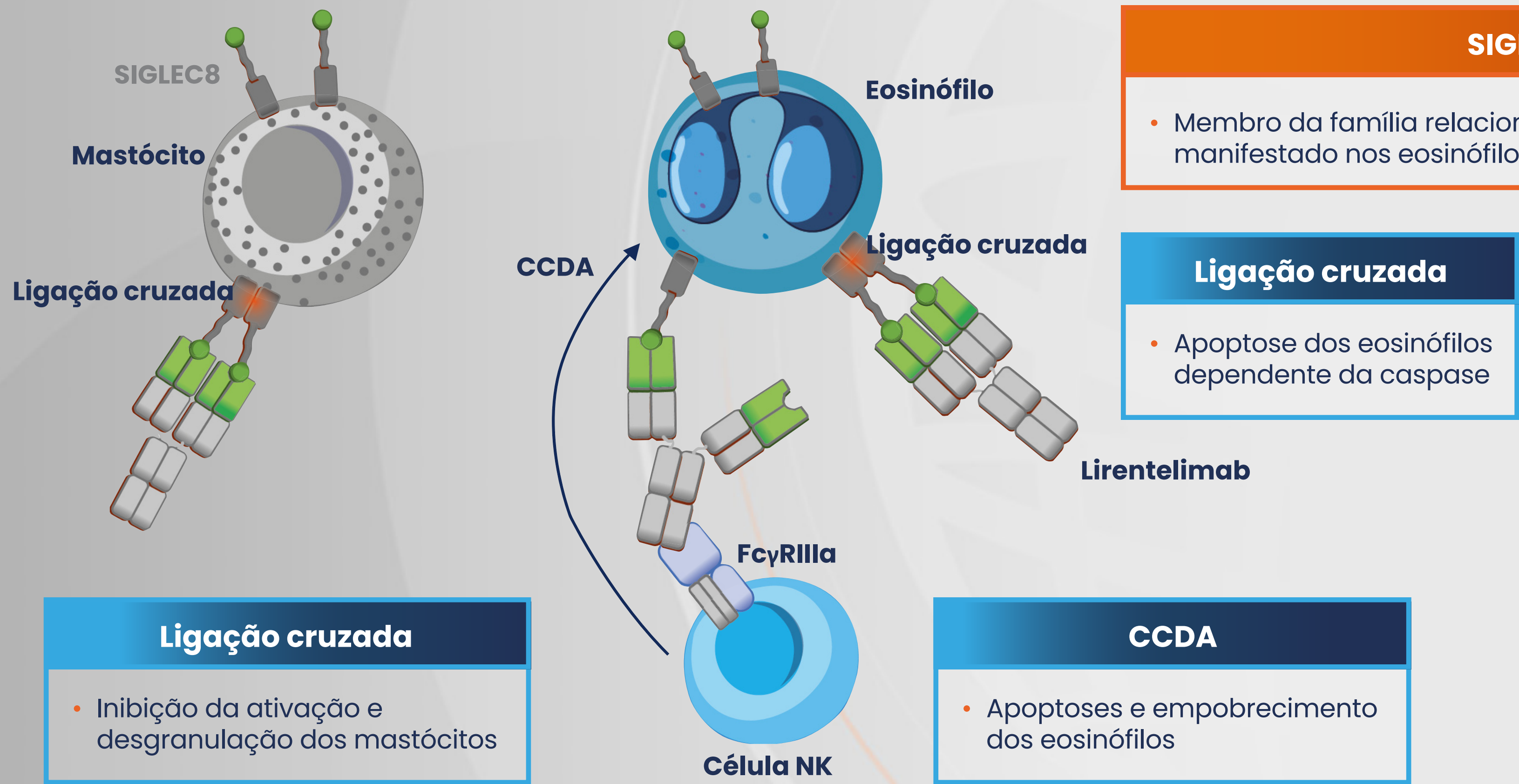
- A monoterapia REGN3500 melhorou o controlo da asma, em comparação com o placebo
- A monoterapia REGN3500 melhorou significativamente a função pulmonar, em comparação com o placebo
- A maior melhoria foi observada em pacientes com níveis de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μ L
- A monoterapia com 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

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Lirentelimab

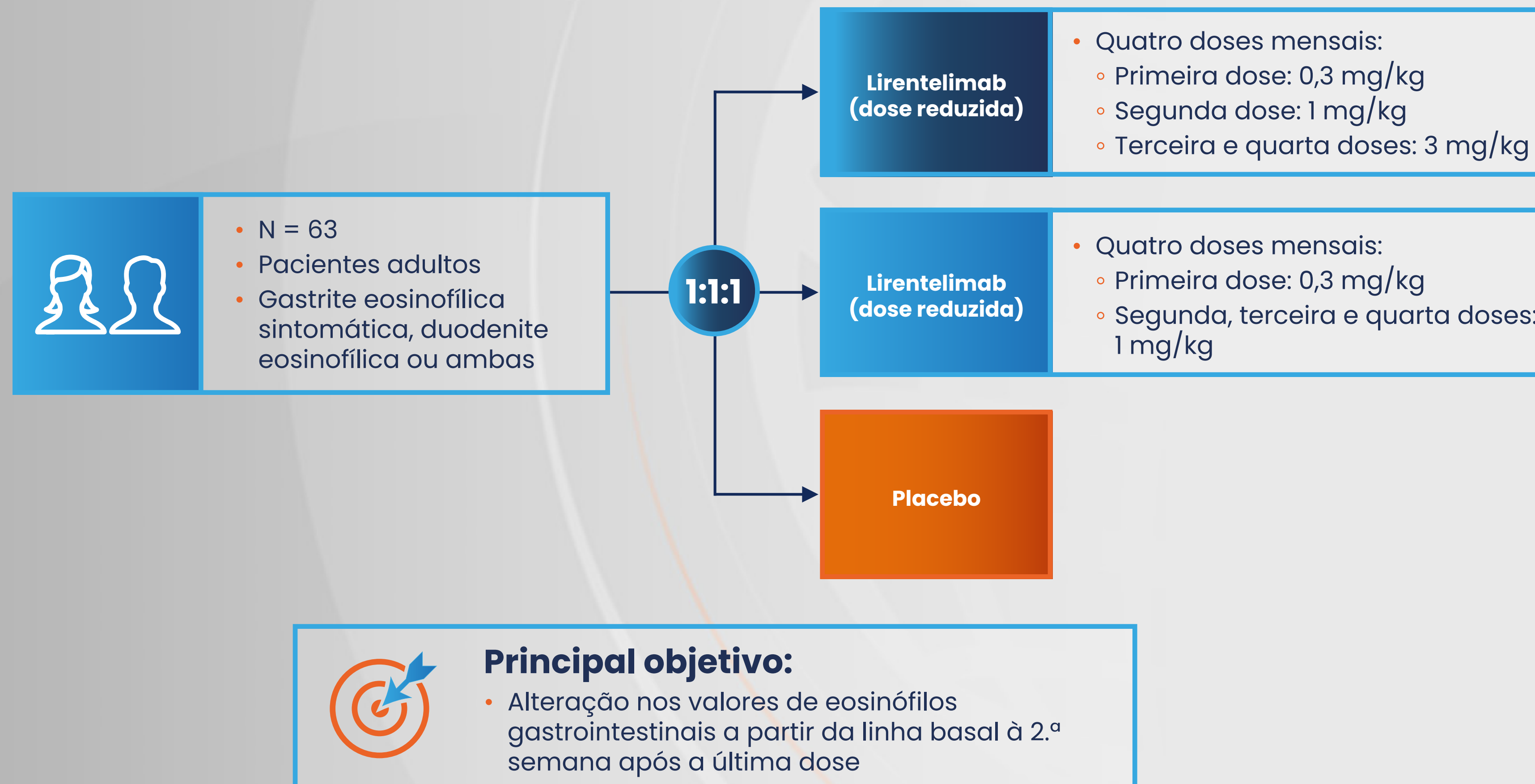
Anticorpo monoclonal anti-SIGLEC8



CCDA, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos; CD, cluster de diferenciação; FcγRIIIa, recetor gama da região cristalizável do fragmento IIIa; NK, "Natural Killer"; SIGLEC8, ácido siálico de ligação a Ig, como a lectina 8. Youngblood BA, et al. *Cells*. 2020;10:1–14.

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 fase II): Conceito do estudo



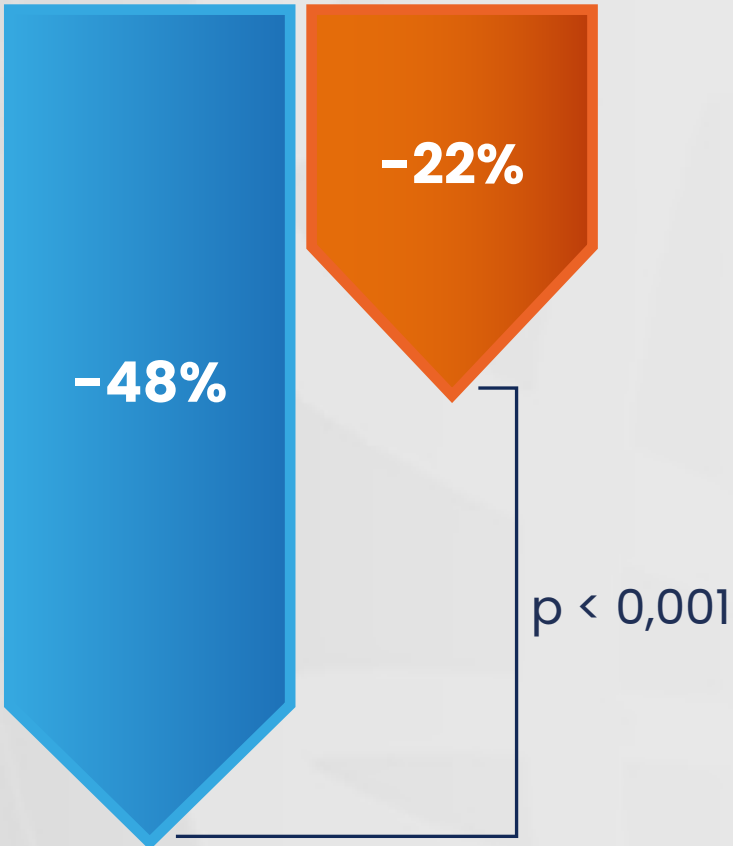
Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 fase II): Resultados

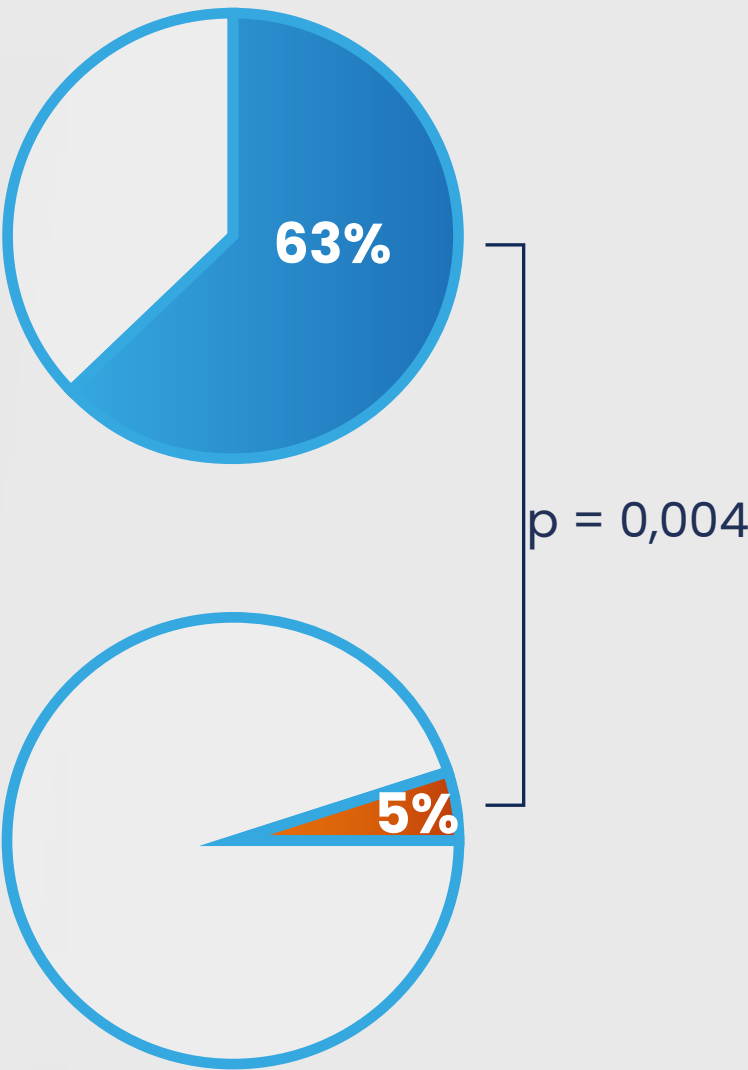
Alteração média nos valores de eosinófilos gastrointestinais



Alteração média na pontuação de sintomas total



Resposta ao tratamento



 Lirentelimab (doses alta e baixa combinadas)

 Placebo

Agentes biológicos emergentes para doenças eosinofílicas: Lirentelimab

Ensaio 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-4R α 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