

CTF  
Corso Farmaci Biologici

**Farmaci Biologici  
per l'Asma**

# FARMACI PER SISTEMA RESPIRATORIO

Le principali malattie del sistema respiratorio sono asma, broncopneumopatia, carcinoma polmonare, fibrosi cistica e tubercolosi.

L'asma è l'unica tra queste per cui esistono farmaci biologici

[Con un altro significato terapeutico, anche dopo un tumore polmonare, soprattutto dopo rimozione chirurgica, possono essere utilizzati farmaci biotecnologici quali erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa) afatinib (Giotrif), tutti antagonisti del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) oppure del fattore di crescita vascolare (VEGF), quale bevacizumab (Avastin) o con inibitori di ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)]

## ASMA

Nel documento di strategia globale per la gestione e prevenzione dell'asma (Global Initiative for Asma, GINA), l'asma viene definita **come una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree** sostenuta da molte cellule ed elementi cellulari.

L'infiammazione cronica è associata ad aumento della reattività bronchiale, che comporta episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e e tosse (notturna e mattutina).

Questi episodi sono associati alla presenza di una ostruzione del flusso aereo polmonare

### Incidenza

Onere significativo per il SSN

In crescita in Italia come per il resto del mondo.

Nel mondo la stima di prevalenza è del 4.3 % mentre in Italia è del 7.8%

- L'asma è una patologia sotto-diagnosticata, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, dove l'accesso all'assistenza sanitaria è spesso limitato alle classi più abbienti.
- Questa osservazione potrebbe giustificare la maggiore prevalenza rilevata nei Paesi industrializzati, ma è interessante notare che è stato registrato un numero superiore di casi di asma tra i soggetti che hanno risieduto per più di 10 anni negli Stati Uniti rispetto ai soggetti che vi hanno risieduto per meno di 10 anni, a indicare un possibile contributo specifico da parte dell'ambiente industrializzato riguardo al manifestarsi di questa patologia.
- L'asma presenta una maggiore prevalenza nei bambini e nei giovani di età inferiore ai 17 anni rispetto ai soggetti adulti, un valore anch'esso in aumento, in linea con la tendenza osservata nella popolazione generale. L'asma, insieme alle patologie allergiche, rappresenta la principale patologia pediatrica in termini di numero di pazienti e interessa in numero superiore gli uomini rispetto alle donne in età prepuberale, ma la tendenza si inverte negli adulti, con i casi più severi di asma proprio nelle donne.

# Diagnosi ed eziologia

- L'asma, dal punto di vista clinico, è una sindrome eterogenea che interessa principalmente le vie aeree inferiori, con sintomi episodici o persistenti di dispnea, tosse e respiro sibilante. La diagnosi si basa principalmente sulla sintomatologia riportata, unita a un'ostruzione reversibile delle vie aeree dimostrabile mediante l'esame spirometrico.
- Viene definito come limitazione reversibile clinicamente significativa della funzionalità respiratoria con un aumento maggiore o uguale a 200 mL o al 12% del volume espiratorio forzato in 1 secondo in risposta al trattamento con **agonista beta2-adrenergico** (tipicamente 4 x 100 microgrammi di salbutamolo).
- Dal punto di vista eziologico la crisi asmatica è il risultato dell'esposizione a diversi stimoli.

## Fattori:

- 4 attacchi di asma gravi su 5 avvengono in risposta a raffreddori, influenza e altre infezioni respiratorie;
- fumo di sigaretta;
- esposizione ad allergeni specifici;
- esercizio fisico (inalazione di aria fredda);
- assunzione di FANS;
- stress e forti emozioni;
- sostanze irritanti quali polveri sottili.

Alcuni di questi fattori sono di facile identificazione, ma altri (come i pollini) sono più difficili da rilevare nell'ambiente; è importante che si possa tenere un diario per identificare il fattore scatenante.

L'asma **non allergico o non atopico** è più tipico dell'età adulta.

L'anormalità più comune rilevabile mediante l'esame radiologico nell'asma è rappresentata dall'ispessimento della parete bronchiale, presente nel 48-71% dei pazienti asmatici. È stato riportato che la presenza di tale ispessimento possa rappresentare un indicatore diagnostico migliore della spirometria nella diagnosi di asma lieve o moderata nell'adolescente, ma purtroppo non rappresenta una caratteristica distintiva, in quanto osservabile anche in altre patologie polmonari quali la bronchite acuta o cronica.

- L'utilizzo della tomografia computerizzata (CT) in pazienti asmatici è in grado di identificare la presenza di bronchiectasie (alterazioni morfostrutturali dei bronchi di calibro superiore ai 2 mm) in soggetti con sospetta aspergillosi broncopolmonare allergica, documentare l'enfisema in asmatici fumatori e identificare condizioni che potrebbero essere confuse con l'asma, quali la polmonite da ipersensibilità; per contro, la prevalenza di bronchiectasie, per quanto documentata autopticamente in soggetti affetti da asma cronico, rimane ancora da definire.
- La determinazione di differenti biomarcatori è stata incorporata in numerosi studi clinici sull'asma al fine di caratterizzare la popolazione in studio e associare la patologia a fattori ambientali e agli effetti dei trattamenti. A oggi solo lo screening multiallergenico per la definizione di un'eventuale atopia è considerato una valutazione essenziale per quanto riguarda l'asma. Sono stati identificati i seguenti biomarcatori accessori (standardizzati e utilizzabili):
  - • conta differenziale delle cellule ematiche per definire la presenza di eosinofilia;
  - • frazione di monossido di azoto esalato (FeNO);
  - • conta di eosinofili nell'espettorato;
  - • escrezione urinaria di leucotriene E4;
  - • conta delle IgE plasmatiche totali e specifiche.
- I marcatori nell'esalato condensato, i neutrofili nell'espettorato, i livelli ematici di cortisolo e l'imaging delle vie aeree sono invece considerati come biomarcatori ancora in fase di standardizzazione.

Asma, infiammazione e approccio “stepwise” (a gradini successivi) per il controllo dei sintomi.

Attualmente le linee guida GINA prevedono un approccio “stepwise” in 5 fasi successive (step) per il controllo dei sintomi e minimizzare i rischi futuri di riacutizzazione della malattia;

i primi 4 step prevedono l'uso solo di farmaci tradizionali con varie combinazioni di farmaci controller e reliever (vedi fig).

Solo nello step 5 è attualmente considerato l'uso di nuovi farmaci biotecnologici in aggiunta ai farmaci tradizionali (Fig. seguente)

Oltre ai corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e agli agonisti selettivi del recettore beta2-adrenergico (SABA a breve durata e LABA a lunga durata d'azione, rispettivamente) che formano la base di tutte le terapie antiasmatiche, i farmaci tradizionalmente consigliati sono gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA, montelukast e zafirlukast), la Teofillina, il tiotropio (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA))

Gli agonisti selettivi dei recettori  $\beta_2$  adrenergici comprendono:

$\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione, LABA (long-acting beta-agonists)

$\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, SABA (short-acting beta-agonists)

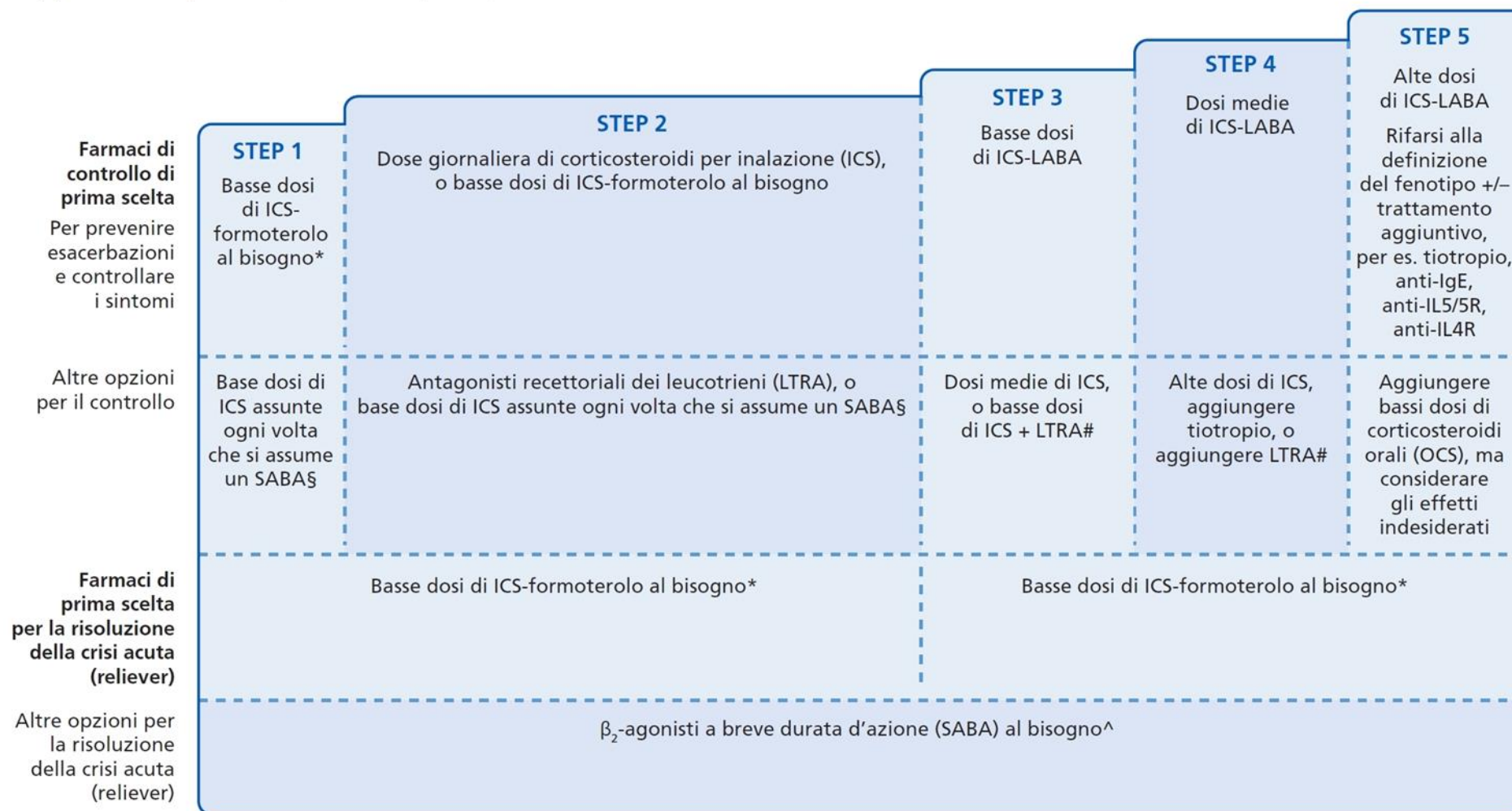
LABA: Formoterolo, Salmeterolo, Indacaterolo, Olodaterolo

Indacaterolo e Olodaterolo definiti UltraLABA in quanto utilizzati in mono somministrazione giornaliera.

SABA: Salbutamolo, Terbutalina, Fenoterolo



**Figura 25.1** Trattamenti consigliati secondo l'approccio "stepwise". (Fonte: GINA, 2019.)



\* Off-label: dati disponibili unicamente per l'associazione budesonide-formoterolo (bud-form).

§ Off-label: ICS e SABA in inalatori separati o in combinazione a dose fissa.

^ ICS-form a basse dosi è il farmaco per la risoluzione della crisi acuta per pazienti cui viene prescritto bud-form o BDP-form per la terapia di mantenimento.

# Si consideri di aggiungere HDM SLIT (immunoterapia sublinguale per l'acaro della polvere). per pazienti sensibili con rinite allergica e FEV<sub>1</sub> > al 70% del teorico.

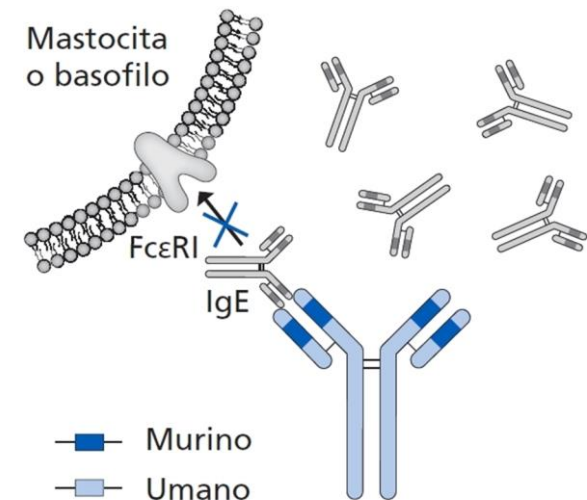
# Farmaci Biotecnologici e innovativi per la terapia dell'asma.

## Anti – IgE

Nell'asma grave (livello 5) non controllato dai farmaci tradizionali, le linee guida GINA prevedono la possibilità di aggiungere ai classici ICS e LABA un Anti-IgE quale l'omalizumab per pazienti > 6 anni e affetti da asma allergico (atopico) con sensibilizzazione ad almeno un allergene perenne.

## OMALIZUMAB

- Omalizumab è un mAb ricombinante umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO). **L'anticorpo è una IgG1 kappa**, contenente regioni di supporto umane e regioni complementari-determinanti di un anticorpo murino, **che lega le IgE**.
- Il farmaco si lega in modo selettivo alle IgE libere umane, impedendo che esse interagiscano con i recettori ad alta affinità FcεRI presenti sui mastociti e sui basofili. (figura 25.2)
- I complessi IgE-omalizumab così formati vengono rimossi per fagocitosi, e le concentrazioni sieriche di IgE non complessata si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione dell'anticorpo.
- Il rilascio in vitro di istamina dai basofili isolati dai pazienti trattati con omalizumab si riduce del 90 % dopo stimolo con un allergene.



**Figura 25.2** Meccanismo d'azione dell'omalizumab.

- Indicazioni terapeutiche:

Omalizumab viene aggiunto agli altri farmaci in pazienti con asma allergico grave che hanno una FEV1 (funzionalità polmonare) <80% e frequenti sintomi diurni o risvegli notturni. Si usa anche in pazienti con esacerbazione di attacchi asmatici gravi ripetuti anche in presenza di somministrazioni quotidiane di alte dosi di ICS e di LABA per via inalatoria.

- Posologia: dipende dai livelli di IgE basali e dal peso corporeo
- I pazienti con IgE < a 76 UI/mL è meglio non utilizzare l'anticorpo.
- Il trattamento è a lungo termine. Efficacia compare dopo 12-16 settimane di trattamento. All'interruzione compare l'effetto rebound.
- Studi clinici indicano risultati di efficacia non ottimali, mentre si conferma l'utilizzo della Asma da Aspirina (AIA).
- Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco. **Omalizumab riduce l'efficacia di farmaci antielmintici.**
- Omalizumab passa la BEE. Non usare in gravidanza o allattamento.
- Reazioni Avverse: Allergie, cefalea, dolore, prurito, edema, complicanze cardiovascolari.

# Anti-IL5

Mepolizumab o Reslizumab in pazienti con grave asma refrattaria.

IL5 è la principale citochina che stimola crescita, differenziamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili.

## MEPOLIZUMAB

Si tratta di un mAb umanizzato (IgG1 kappa) ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante in cellule CHO

Ha come **target la IL5 umana**, ne inibisce l'attività con una potenza nanomolare, impedendone il suo legame con il suo recettore (IL5R $\alpha$ ) espresso sugli eosinofili.

Dose: 100 mg s.c. ogni 4 settimane per 32 settimane gli eosinofili si riducono del 84% rispetto al placebo.

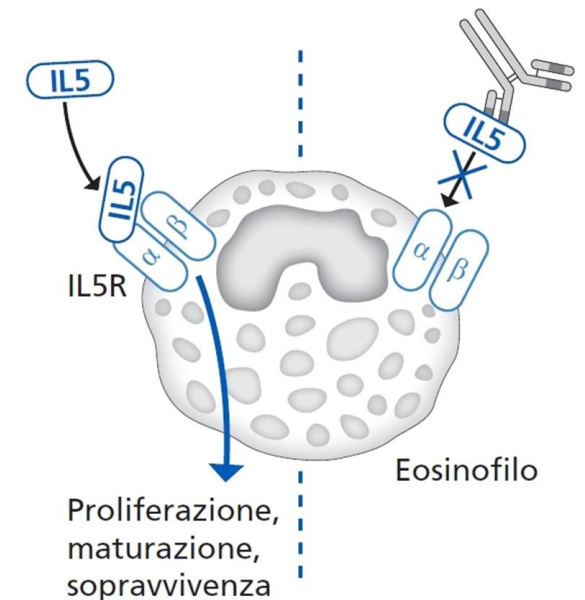
Indicazioni terapeutiche: età > di 18 anni, asma ricorrente, refrattaria ad altri trattamenti. Terapia cronica

Controindicazioni: ipersensibilità, interazione con antielmintici.

Nessun utilizzo in gravidanza. Da non usare in età < a 18 anni

Reazioni avverse: (di tipo allergico) anafilassi, angioedema, eruzioni cutanee, broncospasmo e ipotensione entro poche ore dalla somministrazione (o alcuni giorni).

Reazioni sistemiche (non allergiche): mialgia, eruzione cutanea, vampate



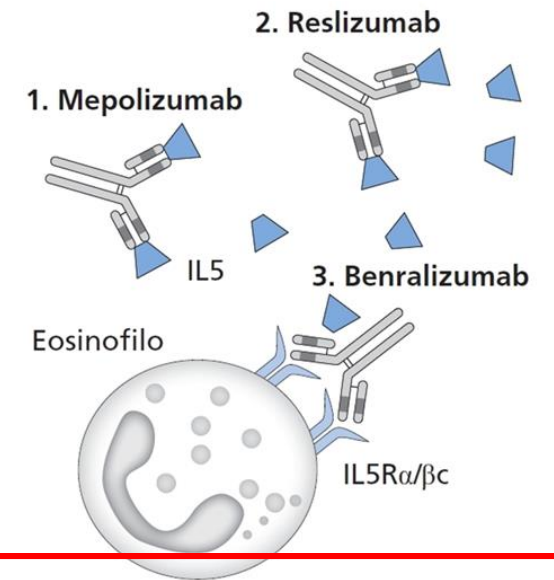
**Figura 25.3** Meccanismo d'azione del mepolizumab.

# RESLIZUMAB

- mAb umanizzato (IgG4 kappa) ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante in cellule di mieloma murino.
- Ha come target l'IL5 umana e funziona prevenendo il suo legame alla catena alfa del complesso recettoriale IL5R $\alpha$  espresso sugli eosinofili e inibendo il suo segnale.
- Dose: 3 mg/kg somministrati ogni 2 settimane per 52 settimane, la conta degli eosinofili si riduce del 92% rispetto al placebo.
- Utilizzo: età > 18 anni con asma ricorrente non controllati da terapie precedenti.
- Studi clinici hanno confermato la sua efficacia e sicurezza, mostrando un miglioramento significativo della funzione ventricolare
- Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco, inter con antielminti,
- Non usare nei soggetti < di 18 anni o in gravidanza.
- Reazioni avverse: gravi, incluse quelle allergiche e potenzialmente mortali.
- Anafilassi, cancro e dolore muscolare.

## Anti-recettore IL-5: BENRALIZUMAB

- Recente mAb, approvato nel 2017 FDA e 2018 EMA per l'asma grave eosinofilo. mAb umanizzato prodotto in cellule CHO con tecnica del DNA ricombinante. Primo anticorpo efficace nel BPCO.
- **Elevata specificità e affinità per la subunità alfa del recettore umano per IL5 (IL5R $\alpha$ )** espresso sui basofili ed eosinofili. Induce una citotossicità dipendente da anticorpo e mediata da cellule (ADCC) che porta a riduzione dell'infiammazione dipendente dagli eosinofili. **Il trattamento con benralizumab causa una deplezione quasi totale degli eosinofili (fino al 96%) nel sangue nelle prime 24 ore dopo la somministrazione della prima dose**
- Sicurezza ed efficacia: 30 mg 1 /mese per 3 sommin, poi ogni 1-2 mesi.
- Controindicazioni: ipersensibilità al prodotto.
- Non usare nelle esacerbazioni acute di asma.
- Interazioni con antielmintici.
- Evitare in gravidanza, allattamento e sotto i 18 anni.
- Reazioni Avverse: cefalea e faringite (orticaria, piressia, eruzioni cutanee, dolore e prurito)



**Figura 25.4** Meccanismo d'azione del benralizumab a confronto con quello del mepolizumab e del reslizumab.

## Anti-recettore dell' IL-4 DUPILUMAB

- Approvato da FDA ed EMA (2019) per mantenimento in adulti e adolescenti >12 anni con asma eosinofilica moderata o grave o dipendente da ICS orali. Usato anche per dermatite atopica moderata-grave non controllata da terapie topiche, candidati ai ICS.
- mAb completamente umano **prodotto in cellule CHO**. Riconosce con alta affinità la subunità alfa del recettore per l'IL-4 di tipo I e II, inibendo il segnale sia dell'IL-4 sia del IL-13. Queste due citochine sono coinvolte nella risposta immunitaria da linfociti T della memoria CD4+ (cellule Th2). L'asma allergico presenta alti livelli di IL4, IL5 e IL13.
- Efficacia: in pazienti con asma moderato-severo, il dupilumab, alla dose di 200-300 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane ha indotto un aumento della FEV<sub>1</sub> per il periodo di osservazione 24 settimane; produce una significativa riduzione dell'uso di ICS e del numero di esacerbazioni, aumentando la FEV<sub>1</sub>.
- Effetti collaterali: bronchite e sinusite e aumento di eosinofili.

Nuovi farmaci o bersagli per la terapia dell'asma.  
(In sperimentazione e sviluppo)

:

Il BITS7201A è un anticorpo umanizzato bi-specifico anti-IL13/IL17 che ha terminato la Fase I per l'utilizzo nell'asma severo con infiltrato neutrofilico.

Proteine ANTICALINE: AZD1402/ PRS060

Sono omologhi ingegnerizzati delle lipocaline endogene, proteine a basso peso molecolare presenti nel sangue e in tessuti. Le piccole dimensioni permettono un uso per via inalatoria.

La AZD1402/ PRS060 è la prima anticalina in grado di bloccare a livello polmonare il recettore IL4R1fa (lo stesso bersaglio del dupilumab). È attualmente in Fase I.

APTAMERI: (come agonisti del recettore CD200)

Brevi sequenze di acidi nucleici a filamento singolo che possono legare un bersaglio molecolare in modo simile ad un Ab. Hanno bassa immunogenicità, sono coniugati con PEG.

Mostra attività in asma allergico, nell'infiammazione, il rimodellamento e la responsività delle vie aeree in un modello murino.