

Bpco: ensifentrina ottima opzione per i pazienti sintomatici

 CorNaz

5 giorni fa



Bpco: con ensifentrina una nuova opzione terapeutica all'orizzonte per i pazienti sintomatici e riacutizzatori frequenti



La ricerca farmacologica della **Bpco** sta cominciando a portare i primi frutti, in termini di nuovi farmaci prossimamente disponibili nel trattamento di questa condizione clinica. Un'altra novità presentata al **congresso ERS** è rappresentata da ensifentrina, il solo **inibitore di PDE3/PDE4** ad oggi sviluppato per il trattamento della Bpco approvato per questa indicazione terapeutica dall'ente regolatorio Usa (Fda) (attualmente allo studio anche nell'asma e nella fibrosi cistica).

Il congresso ha rappresentato l'occasione utile per parlare di questa opportunità terapeutica e presentare i risultati degli studi registrativi che sono stati alla base della sua approvazione negli Usa e si spera presto anche in Europa. Lo ha fatto la prof.ssa Paola Rogliani (Ordinaria di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Roma Tor Vergata; Direttore UOC Malattie Apparato Respiratorio, Fondazione Policlinico Tor Vergata), nel corso di una sessione dedicata alle novità nel trattamento della Bpco.

Razionale d'impiego di ensifentrina nella Bpco

Come è noto, la Bpco rappresenta una condizione clinica di difficile trattamento, caratterizzata da difficoltà respiratorie dovute all'infiammazione cronica e all'ostruzione delle vie aeree respiratorie. L'approccio standard al trattamento di basa sull'impiego dei broncodilatatori e dagli steroidi inalatori (questi ultimi aventi un impatto limitato sull'infiammazione sottostante la Bpco).

Ciò premesso, molti pazienti non risultano responder a queste terapie: di qui la necessità di ricorrere ad alternative terapeutiche efficaci.

Il riconoscimento che l'isoenzima PDE4 rappresenta il principale isoenzima nella maggior parte delle cellule infiammatorie importanti nella patogenesi dell'asma e della Bpco, e che la PDE3 è l'isoenzima PDE predominante nelle cellule muscolari delle vie aeree respiratorie (ASM) e la sua inibizione produce il rilassamento dell'ASM e l'aumento del rilassamento evocato dalla stimolazione dei β 2-adrenocettori, ha portato allo sviluppo di farmaci con doppia attività inibitoria sia per la PDE3 che per la PDE4, al fine di ottenere nella stessa molecola un'attività broncodilatatrice e antinfiammatoria.

Ensifentrina è il primo esponente di una classe di farmaci, gli inibitori duali selettivi delle fosfodiesterasi 3 e 4 (PDE-3 e 4), progettato per massimizzare l'efficacia e ridurre gli eventi avversi attraverso un'elevata selettività per le fosfodiesterasi 3 e 4 (PDE-3 e PDE-4) rispetto ad altri enzimi e recettori, così da minimizzare gli effetti fuori bersaglio.

Nello specifico, ensifentrina presenta un'affinità per PDE-3 che è 3700 volte più elevata di PDE-4. Ciò suggerisce che funziona in primis come inibitore di PDE-3, agendo in modo predominante come broncodilatatore.

La somministrazione diretta ai polmoni tramite inalazione ha lo scopo di massimizzare l'esposizione polmonare alla molecola, riducendo al minimo la distribuzione sistemica e i potenziali eventi avversi. Negli studi clinici che hanno coinvolto oltre 1.400 pazienti il farmaco è stato ben tollerato.

Gli studi clinici alla base dell'approvazione di ensifentrina

Gli studi ENHANCE (Ensifentrine as a Novel inHAled Nebulized COPD thErapy) 1 e 2, sono due trial clinici randomizzati e controllato vs. placebo, condotti in doppio cieco, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ensifentrina nebulizzata, sia in monoterapia che come terapia add on ad un singolo broncodilatatore (LAMA o LABA) rispetto a placebo. Quasi il 20% dei pazienti dei pazienti dei due trial era stato sottoposto anche a trattamento con ICS.

I due trial hanno replicato le misure di efficacia e di sicurezza a 24 settimane. ENHANCE-1, però, ha anche valutato la safety a più lungo termine (48 settimane). Ciascuno dei due trial aveva incluso, approssimativamente, 800 pazienti con Bpco sintomatica, di grado moderato-severo, residenti principalmente negli Usa e in Europa.

I pazienti di entrambi gli studi erano stati randomizzati al trattamento con una dose nebulizzata (3 mg) di ensifentrina o con placebo due volte al giorno per 24 settimane nel trial ENHANCE-2 e per 24 o 48 settimane nello studio ENHANCE-1.

L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento della funzione polmonare con ensifentrina, misurato come AUC da 0 a 12 ore della FEV1 media post-somministrazione a 12 settimane. Tra gli endpoint secondari chiave misurati vi erano quelli relativi alla funzione

polmonare (FEV1 al picco e diurna “a valle”), ai sintomi e alla qualità della vita fino a 24 settimane (SGRQ e E-RS), nonché le esacerbazioni a 24 settimane.

Quanto, alla safety, questa è stata valutata sia a 24 settimane in entrambi gli studi che a 48 settimane nello studio ENHANCE-1.

I risultati principali degli studi

Dai dati di entrambi i trial è emerso che ensifentrina ha indotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (FEV1 entro 0-12 ore dalla somministrazione rispetto al placebo in entrambi gli studi, outcome primario).

Il trattamento con il farmaco ha ridotto il tasso di esacerbazioni moderate-severe vs. placebo e aumentato il tempo alla prima esacerbazione nel corso di 24 settimane sia negli studi ENHANCE 1 (risk ratio: 0,64; p= 0,05; hazard ratio: 0,62; p=0,038) che ENHANCE 2 (risk ratio: 0,57; p= 0,009; hazard ratio: 0,58; p= 0,009).

Non solo: nello studio ENHANCE 1 ensifentrina ha migliorato notevolmente i sintomi e la qualità della vita rispetto al placebo a 24 settimane.

I risultati di ENHANCE 2 hanno evidenziato tendenze simili a favore dell'ensifentrina, anche se le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica a 24 settimane. Tuttavia, gli effetti dell'ensifentrina rispetto al placebo sono stati complessivamente coerenti in tutti gli endpoint dei sintomi e della qualità della vita durante tutto il periodo di studio.

Inoltre, il farmaco inalato è risultato ben tollerato, con percentuali simili di pazienti trattati con ensifentrina e placebo che hanno riportato eventi avversi emergenti dal trattamento (38,4% e 36,4% in ENHANCE 1 e 35,3% e 35,4% in ENHANCE 2, rispettivamente).

Gli eventi avversi più comuni erano rappresentati dalla nasofaringite, dall'ipertensione e dalla lombalgia, segnalati in meno del 3% dei pazienti del gruppo ensifentrina.

Non solo riduzione delle riacutizzazioni e miglioramento della funzione polmonare

Un'analisi dei dati in pool dei due studi registrativi, presentata al congresso dell'American Thoracic Society questa primavera, ha anche dimostrato la superiore capacità del farmaco di migliorare la dispnea.

Utilizzando il Transition Dyspnea Index (TDI), i ricercatori hanno riscontrato un miglioramento di entità maggiore della dispnea/respiro dal basale a 24 settimane tra coloro che erano stati randomizzati a trattamento con ensifentrina rispetto al placebo (media quadratica: 2; IC95%: 1,5-2,4 vs. 0,9; IC95%: 0,4-1,4; P < 0,05).

Inoltre, i ricercatori hanno classificato i pazienti con un miglioramento minimo di 1 unità TDI come responder. I responder costituivano il 65% del gruppo ensifentrina alla settimana 24, mentre erano solo il 45% del gruppo placebo (OR corretto per il placebo = 1,9; IC95%:1,5-2,7; $P < 0,05$).

Non solo: la percentuale di pazienti responder tra quelli randomizzati ad ensifentrina è risultata maggiore alla settimana 6 e alla settimana 12 rispetto al gruppo placebo.

In tutti i sottogruppi di pazienti stratificati per sesso, età, bronchite cronica, status di fumatore e livelli di eosinofili al basale, i ricercatori hanno continuato a riscontrare che i pazienti trattati con ensifentrina erano in percentuali maggiori responder rispetto a quelli trattati con placebo.

L'unico dato sorprendente è stato quello dell'entità del miglioramento della dispnea, dato che circa il 60% dei soggetti stava assumendo terapie inalatorie concomitanti che hanno dimostrato di migliorare anche la dispnea legata alle attività quotidiane.

Alla luce di questi dati, pertanto, ensifentrina rappresenta, nel ventaglio delle opzioni terapeutiche per la Bpco, un nuovo trattamento potenzialmente utile per questi pazienti che restano sintomatici e vanno incontro ad esacerbazioni frequenti, nonostante il trattamento massimizzato con le terapie standard rappresentate dai broncodilatatori e dagli steroidi inalatori.

Bibliografia di riferimento

1) Cazzola M et al. *The future of bronchodilation: looking for new classes of bronchodilators. European Respiratory Review* 2019 28: 190095; DOI: 10.1183/16000617.0095-2019

2) Calzetta L et al. *Pharmacological Interpretation of the Efficacy of Ensifentrine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from ENHANCE Trials. Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Jan 15;209(2):224-225. doi: 10.1164/rccm.202308-1355LE. PMID: 37939379; PMCID: PMC10806426.

3) Anzueto A et al. *Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-0944OC.

4) Mahler DA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;doi:10.1154/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1205.