

### TEPLIZUMAB RITARDA L'INSORGENZA DI DIABETE MELLITO TIPO 1 NEI SOGGETTI A RISCHIO

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'evoluzione del diabete mellito tipo 1 (DM1) è attualmente classificata in tre fasi (1):

1. primo stadio: euglicemia con positività di almeno un auto-anticorpo (anti-insulina pancreatica — ICA, anti-insulina — IAA, anti-gluttammato decarbossilasi — anti-GAD, anti-antigene insulare 2 — IA2, anti-trasportatore 8 dello zinco — anti-ZnT8, anti-tetraspanina 7 — anti-Tspan7);
2. secondo stadio: positività di almeno un auto-anticorpo più alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza ai carboidrati;
3. terzo stadio: manifestazione clinica della malattia.

Storicamente i tentativi di modificare l'evoluzione naturale del DM1 hanno fatto ricorso a trattamento immunosoppressivo in soggetti affetti dalla malattia, oppure al trapianto di pancreas o insule pancreatiche (negli ultimi anni anche impianto di  $\beta$ -cellule prodotte da staminali). Ma è indubbio che intervenire sul controllo del sistema immunitario richiede un bilanciamento tra efficacia dell'intervento e rischi ad esso connesso. La ricerca condotta nel trattamento delle malattie autoimmuni negli ultimi 20 anni ha permesso di realizzare farmaci con un ridotto numero di eventi avversi a fronte della capacità immuno-soppressiva. L'immuno-terapia nel DM1 necessita l'identificazione di obiettivi/vie di segnale specifici di questa condizione clinica e di biomarcatori utili al monitoraggio della risposta.

Il CD3 (*Cluster of Differentiation 3*) è un complesso proteico co-espresso accanto al TCR (*T-Cell Receptor*), il cui scopo è la trasduzione del segnale al citoplasma, dopo che il linfocita ha legato/riconosciuto un antigene attraverso il suo TCR. **Teplizumab** (Tziel<sup>®</sup>) è un **anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD3**, la cui regione FC è stata ingegnerizzata in modo da non interagire con i recettori di superficie che normalmente la riconoscerebbero. La storia dello sviluppo del teplizumab nasce ormai più di due decenni fa, con studi pre-clinici su topi NOD (*Non-Obese Diabetic*), in cui brevi cicli di terapia inducevano lunghe remissioni del diabete autoimmune (2).

Qualche anno dopo vennero condotti i primi studi su pazienti con DM1 di recente insorgenza e venne documentata una maggiore capacità di preservare la secrezione di C-peptide (fino a 5 anni), sebbene non fosse dimostrata la capacità di far regredire la malattia o di ridurre l'uso di insulina (3).

Uno studio di fase 3 non ancora pubblicato (NCT03875729) ha indagato efficacia e sicurezza di teplizumab nel trattamento del DM1 di recente insorgenza (4). Lo studio ha reclutato circa 300 bambini e adolescenti di età compresa tra 8 e 17 anni, randomizzati 2:1 a *placebo* o teplizumab, somministrato in due cicli di infusioni giornaliere di 12 giorni, distanziati di 6 mesi.

Negli scorsi giorni, invece, la **FDA ha approvato l'utilizzo di teplizumab per il rallentamento della progressione di malattia dallo stadio 2 allo stadio 3 in soggetti a rischio di età  $\geq$  8 anni** (5,6).

#### Criteria di inclusione:

- età tra 8 e 50 anni;
- almeno un parente affetto da DM1;
- positività ad almeno 2 auto-anticorpi anti-insulina pancreatica;
- glicemia a digiuno  $> 110$  mg/dL (ma  $< 126$ ), oppure dopo carico di glucosio  $> 140$  mg/dL (ma  $< 200$ ) oppure  $> 200$  mg/dL dopo un pasto in almeno due occasioni nei 52 giorni precedenti l'arruolamento.

A differenza dello studio sul trattamento dei soggetti affetti da DM1, in questo caso i pazienti venivano sottoposti a infusione di teplizumab per 14 giorni consecutivi, senza successive ripetizioni.

Nel corso dello studio la mediana del tempo di insorgenza del DM1 nei soggetti trattati era di 48.4 mesi vs i 24.4 mesi nel gruppo *placebo* (rispettivamente, 59.6 mesi e 27.1 mesi nell'estensione dello studio) (7). Dopo un periodo di osservazione di circa 2.5 anni (mediana 923 giorni) rimaneva libero da malattia circa il 50% nel braccio teplizumab vs il 22% nel braccio *placebo*. Il **trattamento con teplizumab rallentava il declino  $\beta$ -cellulare**, come documentato con la determinazione di C-peptide e studio della secrezione insulinica.



#### Commissione Farmaci AME

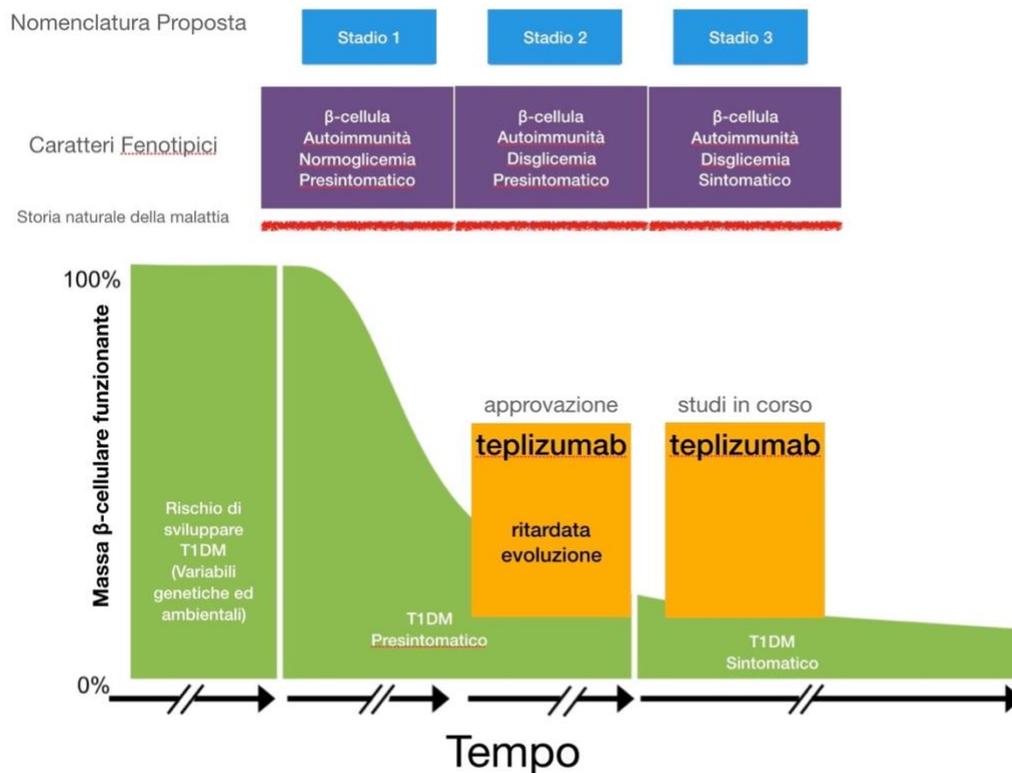
Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) ([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco, Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

Gli **eventi avversi** riportati più comunemente erano alterazioni dell'emocromo, eruzioni cutanee e cefalea. Viene raccomandata l'attenta sorveglianza dei pazienti in relazione a:

- tempesta citochinica e reazioni da ipersensibilità;
- riattivazione di infezioni da virus di Epstein-Barr;
- infezioni gravi;
- linfopenia.

Prima della somministrazione di teplizumab viene anche raccomandato il completamento dei cicli vaccinali previsti in relazione all'età, per evitarne l'uso contemporaneo (sia con virus vivi, inattivati o a RNA).



Modificata da : Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association - Diabetes Care 2015; 38:1964-1974; DOI: 10.2337/dc15-1419

## Bibliografia

1. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care [2015, 38: 1964-74](#).
2. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, Bach JF. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. Proc Natl Acad Sci USA [1994, 91: 123-7](#).
3. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. Diabetes [2013, 62: 3766-74](#).
4. NIH. Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT). [NCT03875729](#).
5. FDA. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes. [November 17, 2022](#).
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med [2019, 381: 603-13](#).
7. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med [2021, 13: eabc8980](#).