

DUPIXENT
(dupilumab)

Imágenes de pacientes generadas por inteligencia artificial.

sanofi



DESCIFRANDO EL ENIGMA T2

Cuando la inmunología impacta en la clínica

Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez
Hospital U. Virgen del Rocío
Dra. Silvia Sánchez Ramón
Hospital Ruber Internacional

BENEDICT CUMBERBATCH

KEIRA KNIGHTLEY

DESCIFRANDO EL ENIGMA



DESCIFRANDO EL ENIGMA T2

Cuando la inmunología impacta en la clínica

Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez

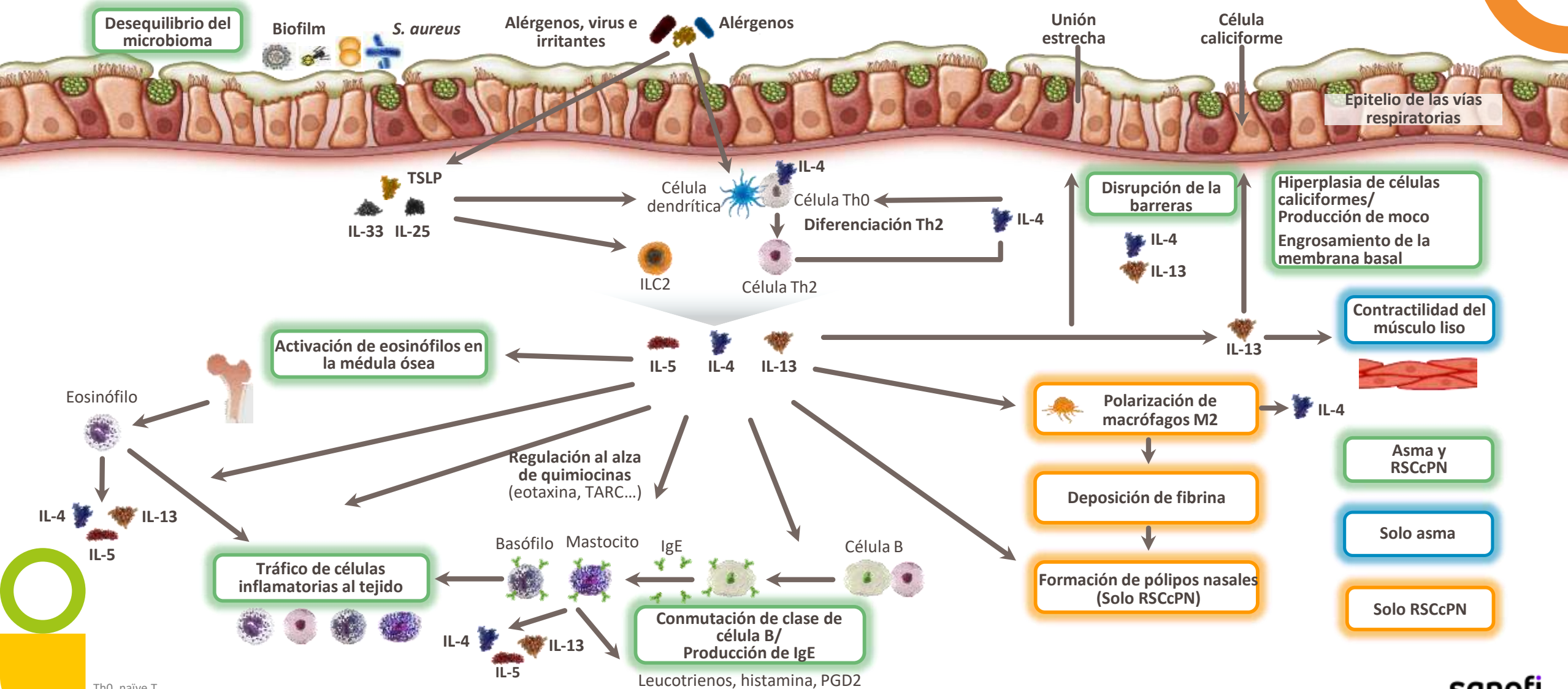
Hospital U. Virgen del Rocío

Dra. Silvia Sánchez Ramón

Hospital Ruber Internacional

sanofi

IL-4 e IL-13 son citocinas clave y centrales en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tipo 2¹⁻⁵



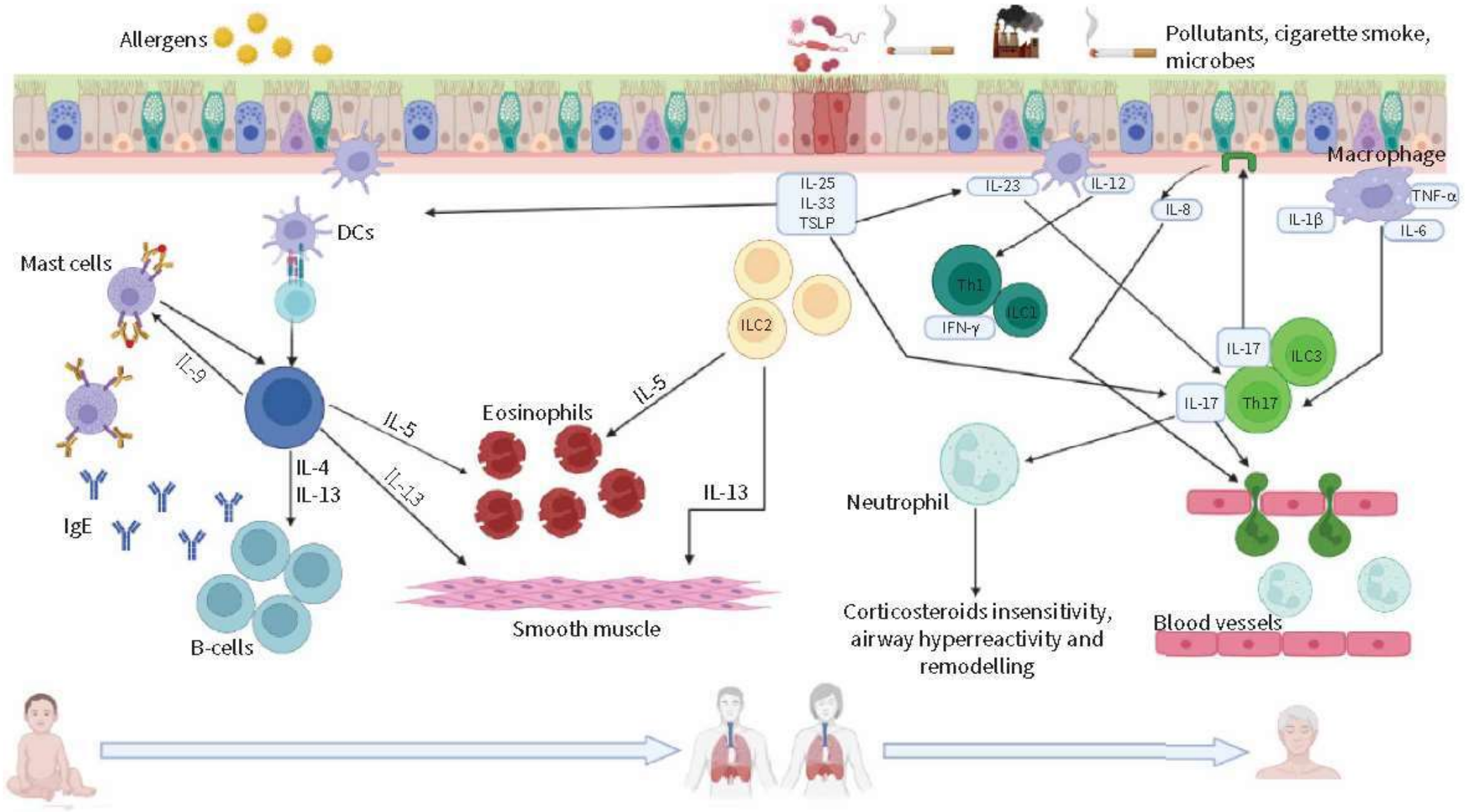
Th0, naïve T

1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:35–50; 2. Israel E, Reddel HK. N Engl J Med. 2017;377:965–976; 3. Schleimer RP. Annu Rev Pathol. 2017;12:331–357; 4. McLeod JJA, et al. Cytokine. 2015;75:57–61; 5. Kaur D, et al. Allergy. 2006;61:1047–1053

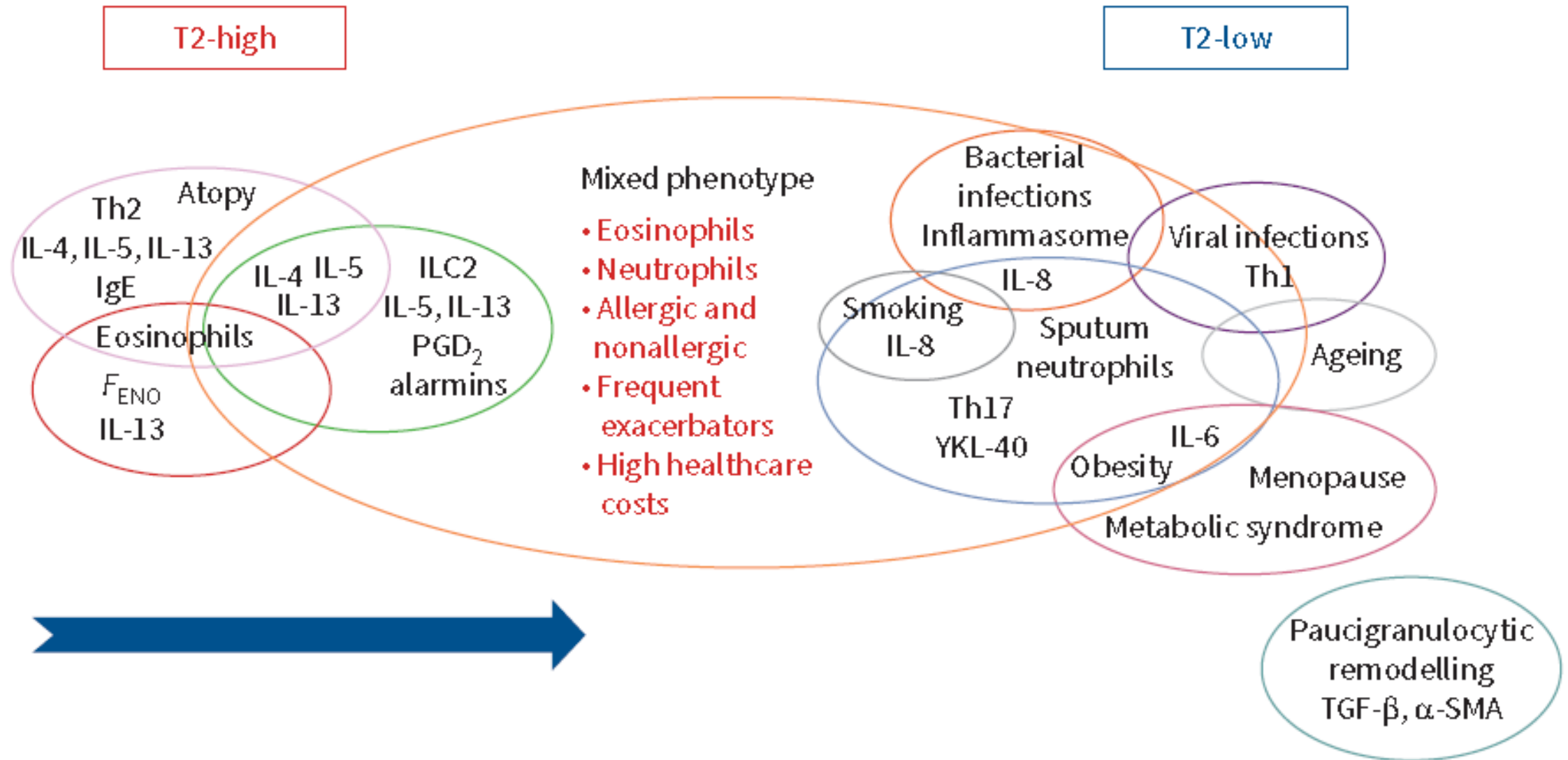


Historia natural del asma

Posible evolución de fenotipos a lo largo de la vida



Solapamiento de fenotipos





Plasticidad celular

Fenoendotipos

Clinical reviews in allergy and immunology

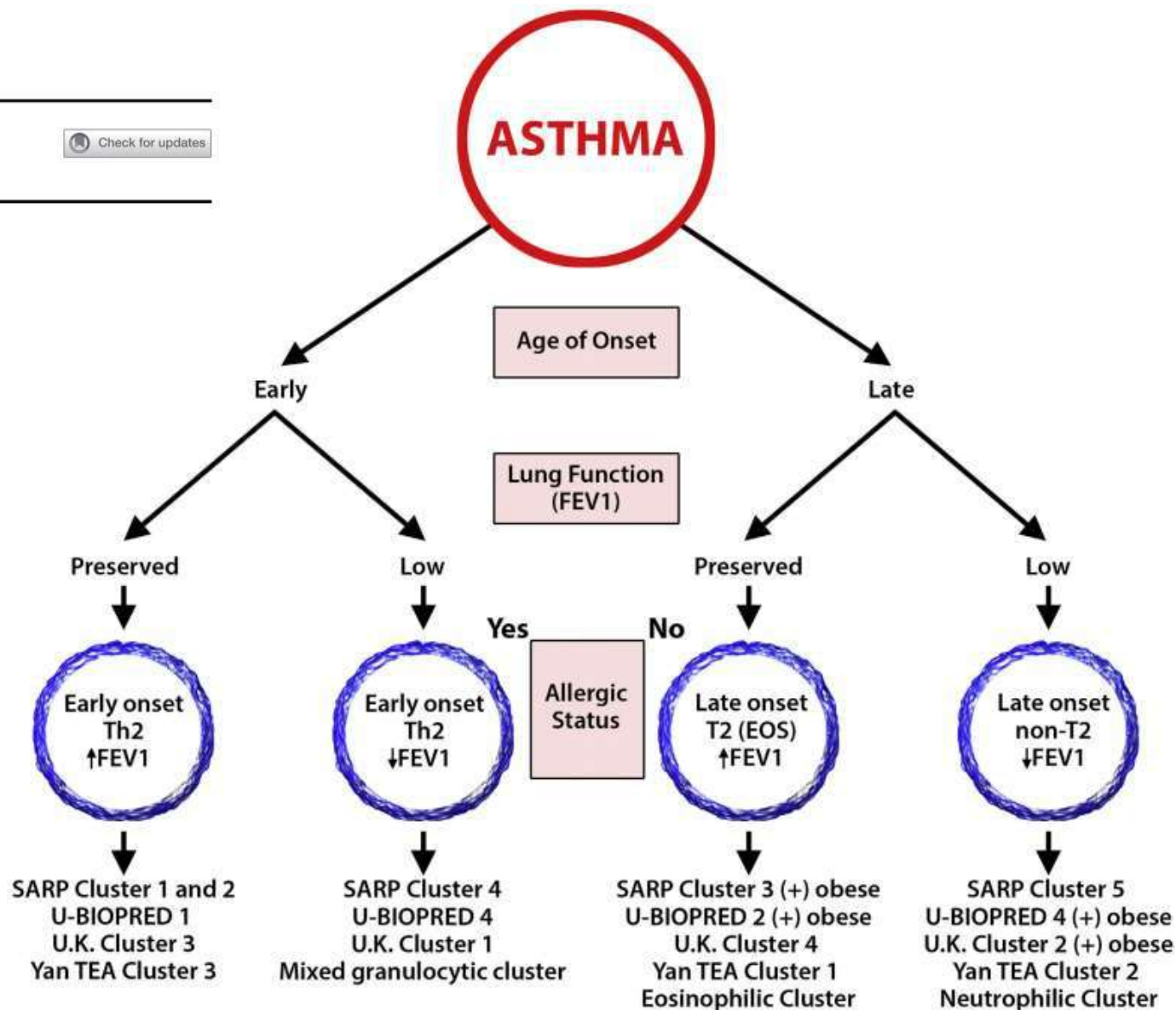
Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine

Check for updates

Ravdeep Kaur, MD,^a and Geoffrey Chupp, MD^b *New Haven, Conn*

Series

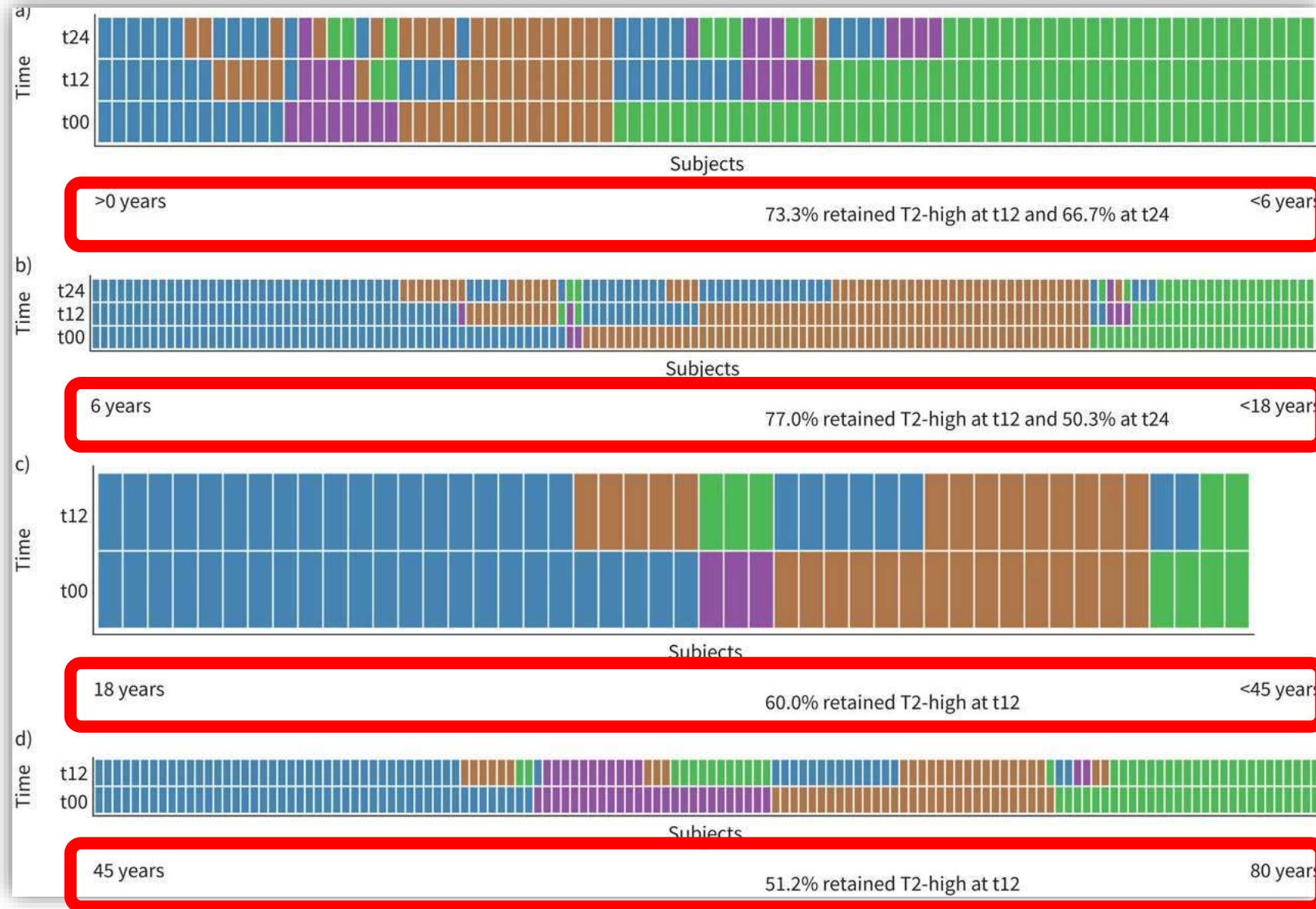
- SAR (USA) N=726
- U.K. N=187
- U-BIOPRED (11 países) N= 266
- Yan et al. N=100
- Simpson et al N=93



Estabilidad longitudinal de los fenotipos de asma T2



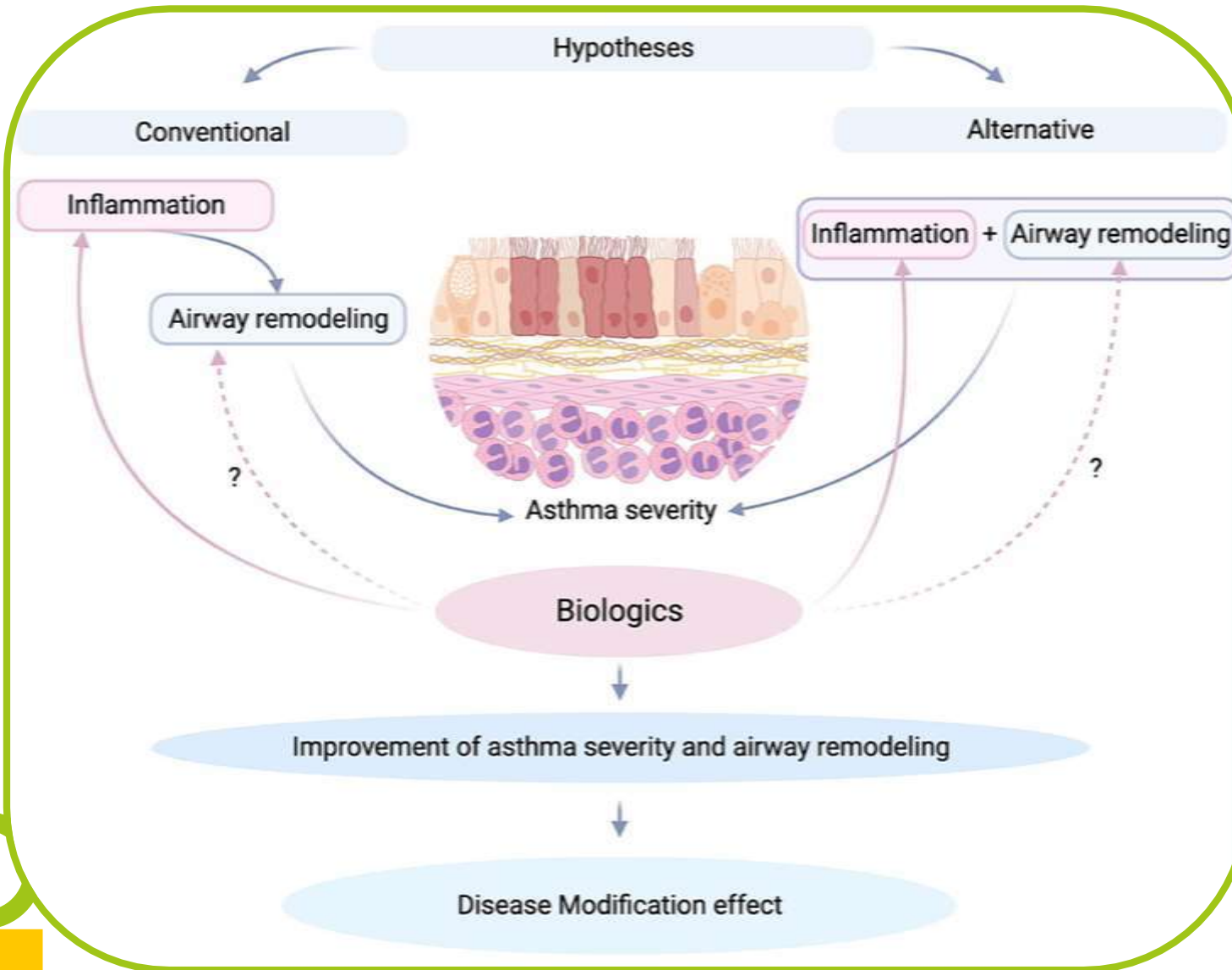
- Atopy-only
- Eos-only
- T2-high
- T2-low





Remodelado e inflamación

Relación inflamación-Remodelación en el asma



Hipótesis tradicional
Inflamación y remodelación evolucionan de **forma paralela** (repetidos ciclos de inflamación aguda conducen al remodelado)

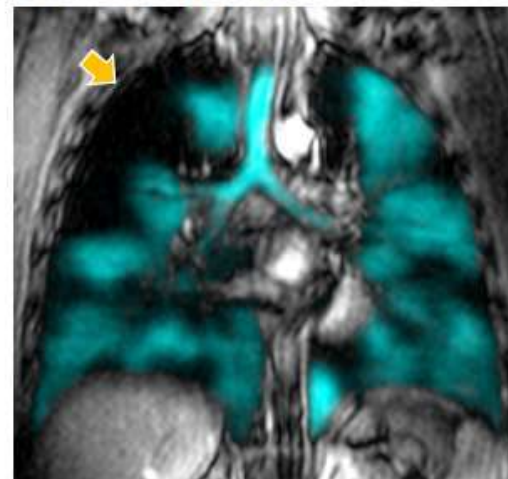
Hipótesis alternativa
Ambos fenómenos pueden desencadenarse por el mismo problema subyacente, pero **progresan de forma independiente**. Implica necesidad de nuevos tratamientos dirigidos al remodelado. Efecto de los monoclonales: ¿puede revertir remodelación? ¿qué componentes son reversibles?

Dupilumab (bloqueo vía IL-4/IL-13) reduce la hipersecreción mucosa

ECA y controlado con placebo, 13 pacientes con dupilumab vs 11 pacientes con placebo.

- Disminución del el CT mucus score tras tratamiento con Dupilumab
- Mejoró el flujo aéreo, confirmado con la disminución de los defectos ventilatorios en la RM con gases hiperpolarizados (^{129}Xe).
- También mejoró oscilometría.
- La reducción del taponamiento mucoso con dupilumab es coherente con el mecanismo de acción del fármaco y la biología de la IL-13.

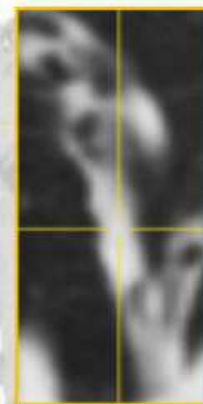
D. Baseline, Week 0



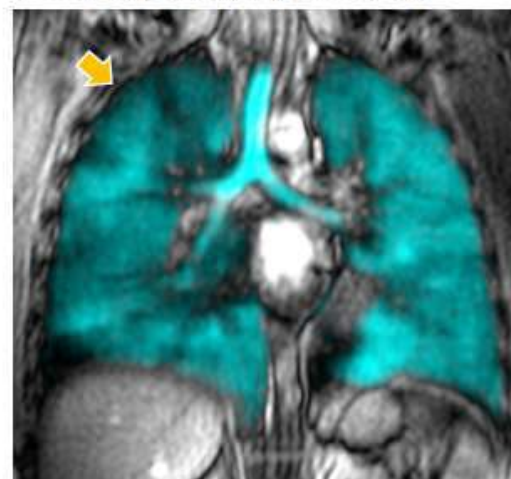
^{129}Xe MRI VDP=13%



CT mucus score=18



Post-dupilumab, Week 16



^{129}Xe MRI VDP=3%



CT mucus score=11





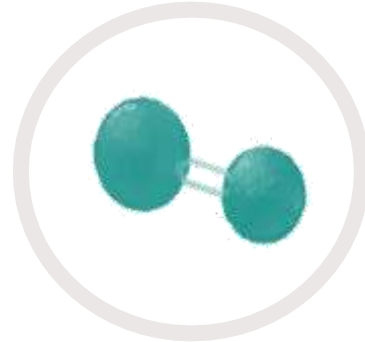
Biomarcadores actuales y futuro del asma

Biomarcadores T2



IgE

(Clínicamente mediada
a los alérgenos)



FeNO



Eosinófilos



Correlación entre eosinófilos en sangre y en esputo en asmáticos

328 asmáticos
(71 asmáticos graves)

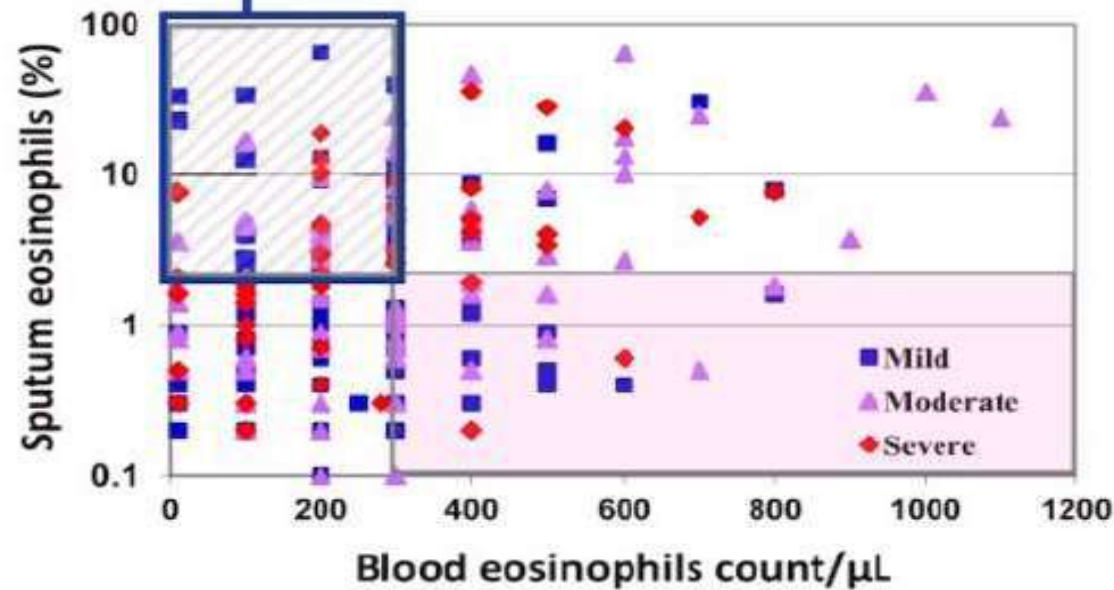
Falsos negativos

41%

Valores p bajos (<0.5)
aunque significativos

$p=0.191$
 $p<0.002$

Existe eosinofilia en esputo por encima del punto de corte en todo el rango de eosinófilos en sangre



Gold standard para asma eosinofílica

Eosinófilos en esputo >2%

Punto de corte para eosinófilos en sangre

>300 células/μL

Hastie, J Allergy Clin Immunol 2013

Biomarcadores



marcador	localizacion	diagnostico	pronóstico
FeNo	respiracion	diagnostico asma	exacerbaciones perdida funcional pulmón
EBC	respiracion		
VOC	respiración	discrimina neutrofilico-eosinofilico	predice exacerbaciones
eosinofilos	sangre esputo	marcador inflamación T2 eosinofilos en vías aéreas	asociado con exacerbaciones asociado con evolución a menor FEV1
neutrofilos	sangre esputo	asma inflamación no-T2	baja funcion pulmonar
ECP	esputo	asma eosinofílica marcador inflamación T2	asociado con exacerbaciones asociado con obstruccion flujo
EDN	esputo orina	asma eosinofílica marcador inflamación T2	asociado con obstruccion flujo bajo FEV1
EPO	sangre	asma eosinofílica	
eotaxin	sangre	marcador inflamación T2	
periostin	sangre esputo	marcador inflamación T2	bajo FEV1 empeoramiento funcion pulmonar
TARC	sangre	marcador inflamación T2	
DPP-4	sangre	marcador inflamación T2	?
eicosanoide	orina	marcador inflamación T2 activacion mastocitos y eosinofilos	?
bromotirosina	orina	marcador oxidacion por eosinofilos	
YKL40	sangre	marcador asma severo no-T2	asociado con severidad empeoramiento funcion pulmonar

DPP-4, dipeptidylpeptidas 4; ECP, eosinophil cationic protein; EDN, eosinophil-derived neurotoxin; EPO, eosinophil peroxidase; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; VOC, volatile organic compound. YKL-40, enzyme extracellular matrix structural constituent; TARC, thymus and activation-regulated chemokine (Th2).

Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, Vliagoftis H, Domvri K. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. J Pers Med. 2022 Jun 30;12(7):1093.

Panel de biomarcadores

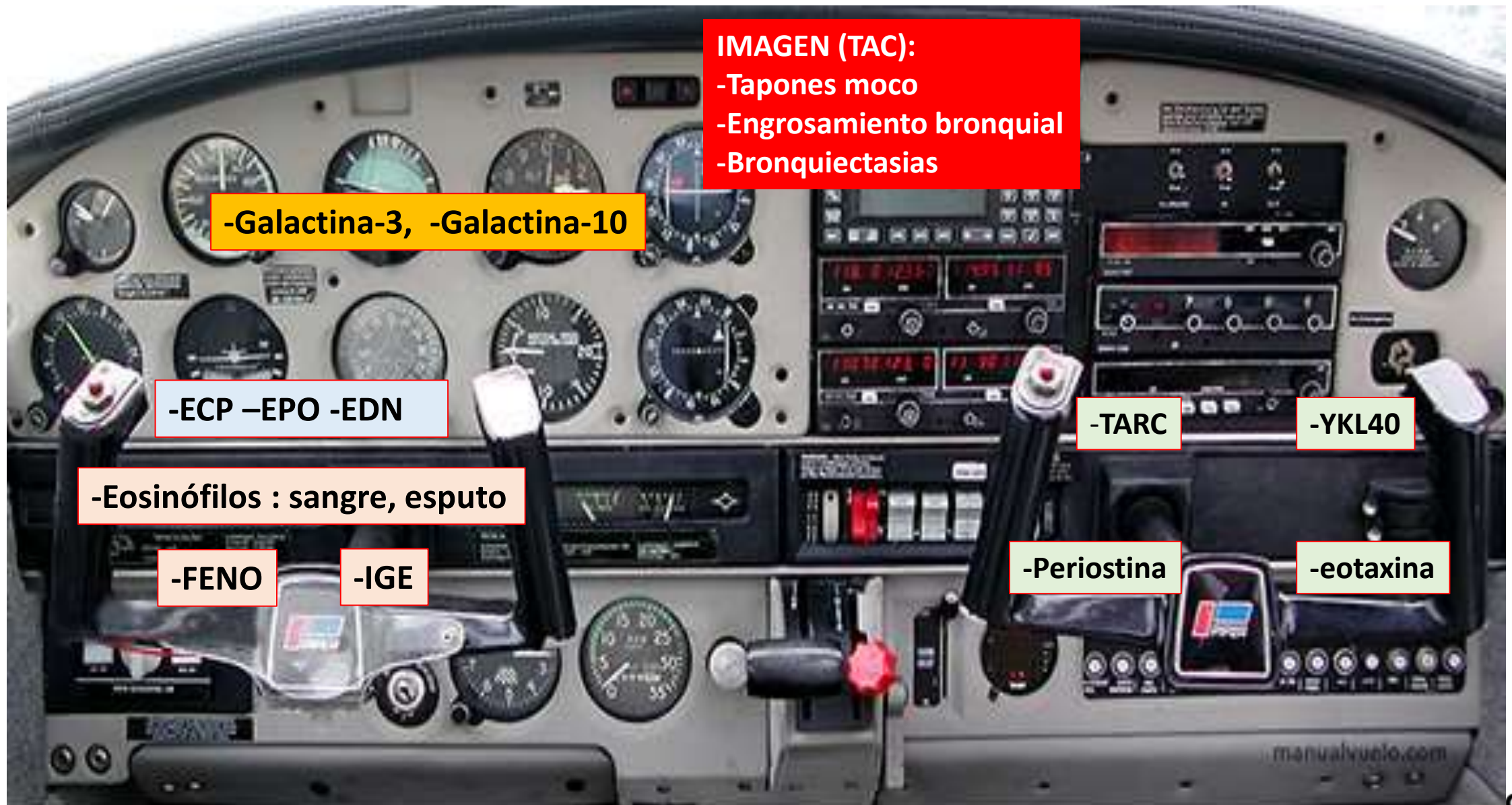


IMAGEN (TAC):
-Tapones moco
-Engrosamiento bronquial
-Bronquiectasias

-Galactina-3, -Galactina-10

-ECP -EPO -EDN

-Eosinófilos : sangre, esputo

-FENO

-IGE

-TARC

-YKL40

-Periostina

-eotaxina



Panel de biomarcadores: Presente-futuro

“Ómicas”
Epigenética

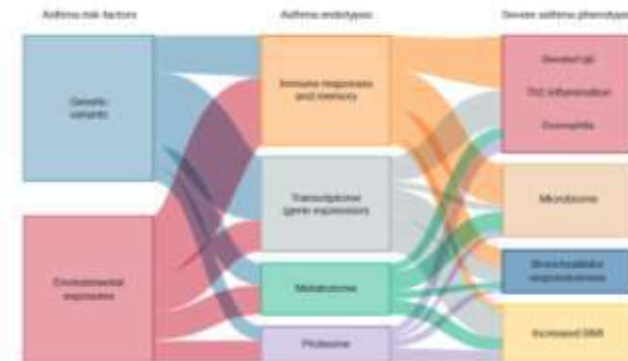
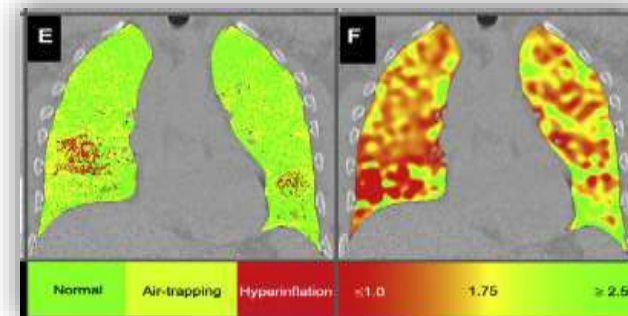


Figure 3 | Integration between risk factors, endotypes, and phenotypes in COPD. Both genetic and environment contribute to COPD risk and interact in complex ways to influence COPD endotype or biological process. Size of the lines indicates the relative importance in COPD pathogenesis.

Técnicas de Imagen



Herramienta:
Inteligencia artificial



PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

- » DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en jeringa precargada - 2 jeringas precargadas de 2 ml con protector de aguja (CN 718735.6).
- » DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en pluma precargada - 2 plumas precargadas de 2 ml (CN 758028.7).
- » DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada - 2 jeringas precargadas de 1,14 ml (CN 727309.7).
- » DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en pluma precargada - 2 plumas precargadas de 1,14 ml (CN 758027.0).
- » PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

DUPIXENT® ESTÁ FINANCIADO EN ESPAÑA POR EL SNS PARA LAS SIGUIENTES INDICACIONES:

- » DA moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes
- » DA grave en niños (de 6 a 11 años)
- » Asma grave no controlada en mayores de 12 años

DUPIXENT® no está financiado en España para las siguientes indicaciones:

- » Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- » Asma en niños de 6 a 11 años

DUPIXENT® está en trámite de obtención de precio y financiación para las siguientes indicaciones:

- » Prurigo nodular
- » Esofagitis eosinofílica
- » Extensión de la DA en niños de 6 meses a 5 años

CONSULTA LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO



DUPIXENT®
200 mg jeringa



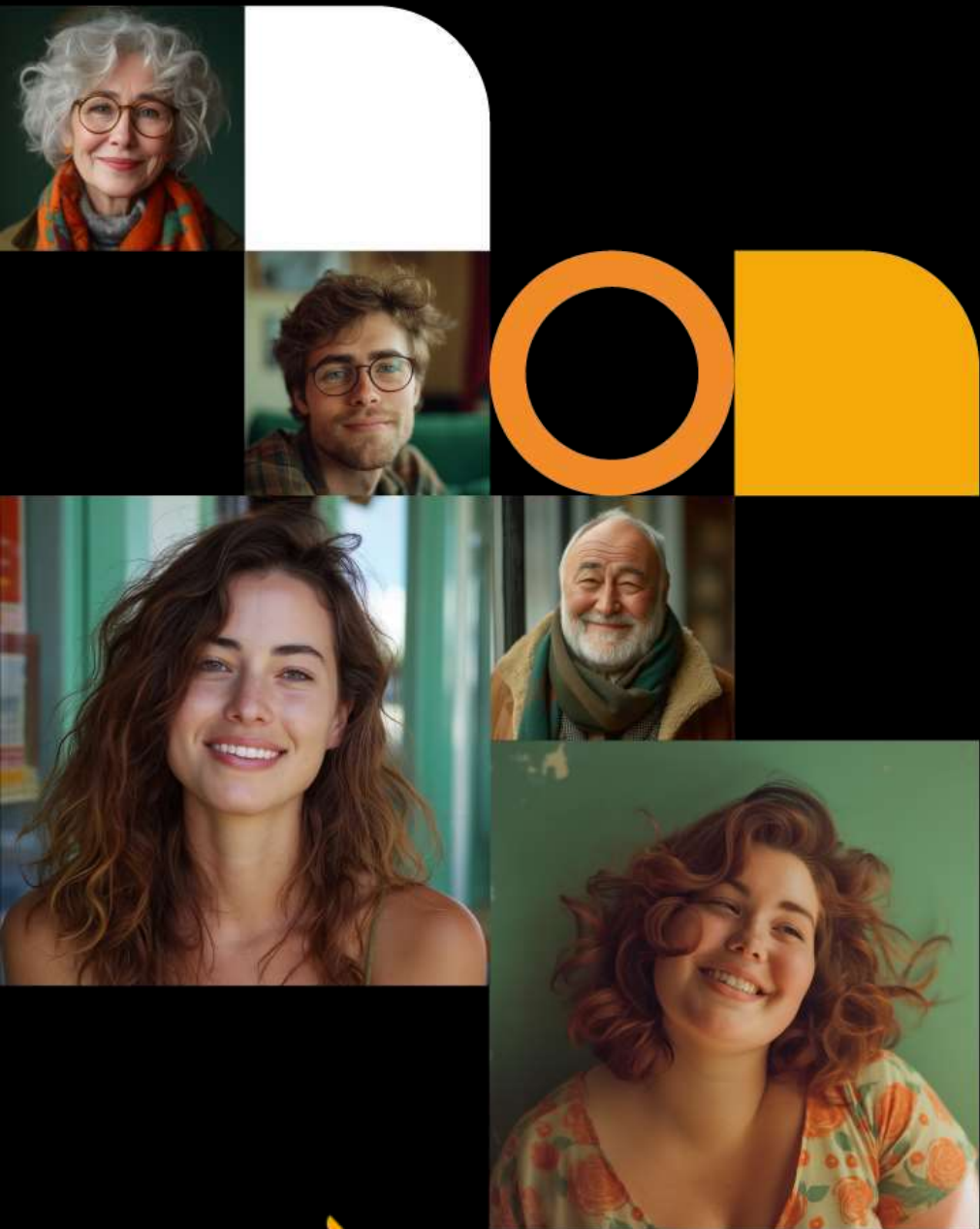
DUPIXENT®
200 mg pluma



DUPIXENT®
300 mg jeringa



DUPIXENT®
300 mg pluma



DUPIXENT 
(dupilumab)

sanofi