

**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(dupilumab)

Imágenes de pacientes generadas por inteligencia artificial.

sanofi



# MEDICINA DE PRECISIÓN

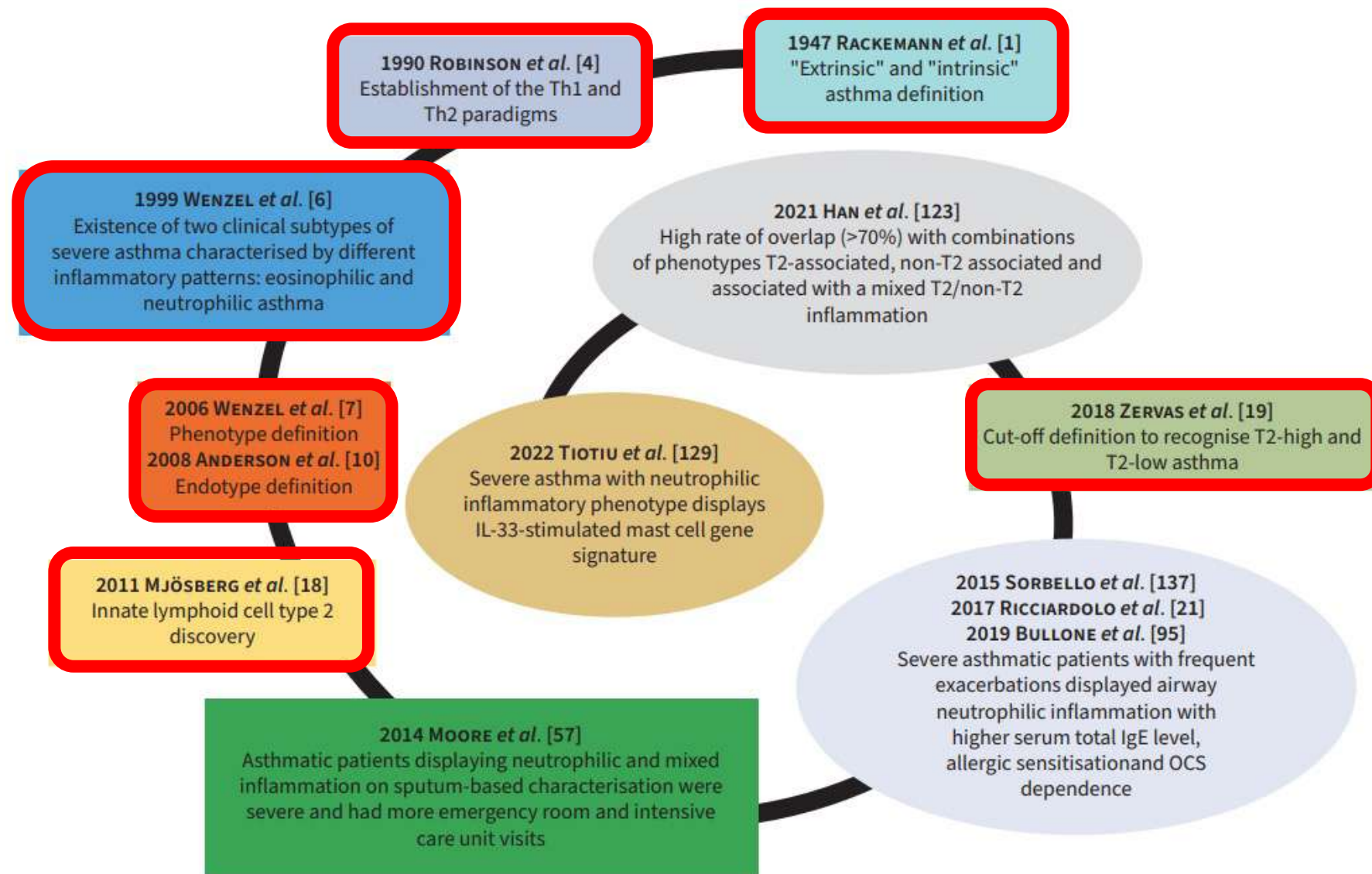
## No hay tallas únicas en el tratamiento

Dr. Íñigo Ojanguren Arranz  
*Hospital Universitario Vall d'Hebron*

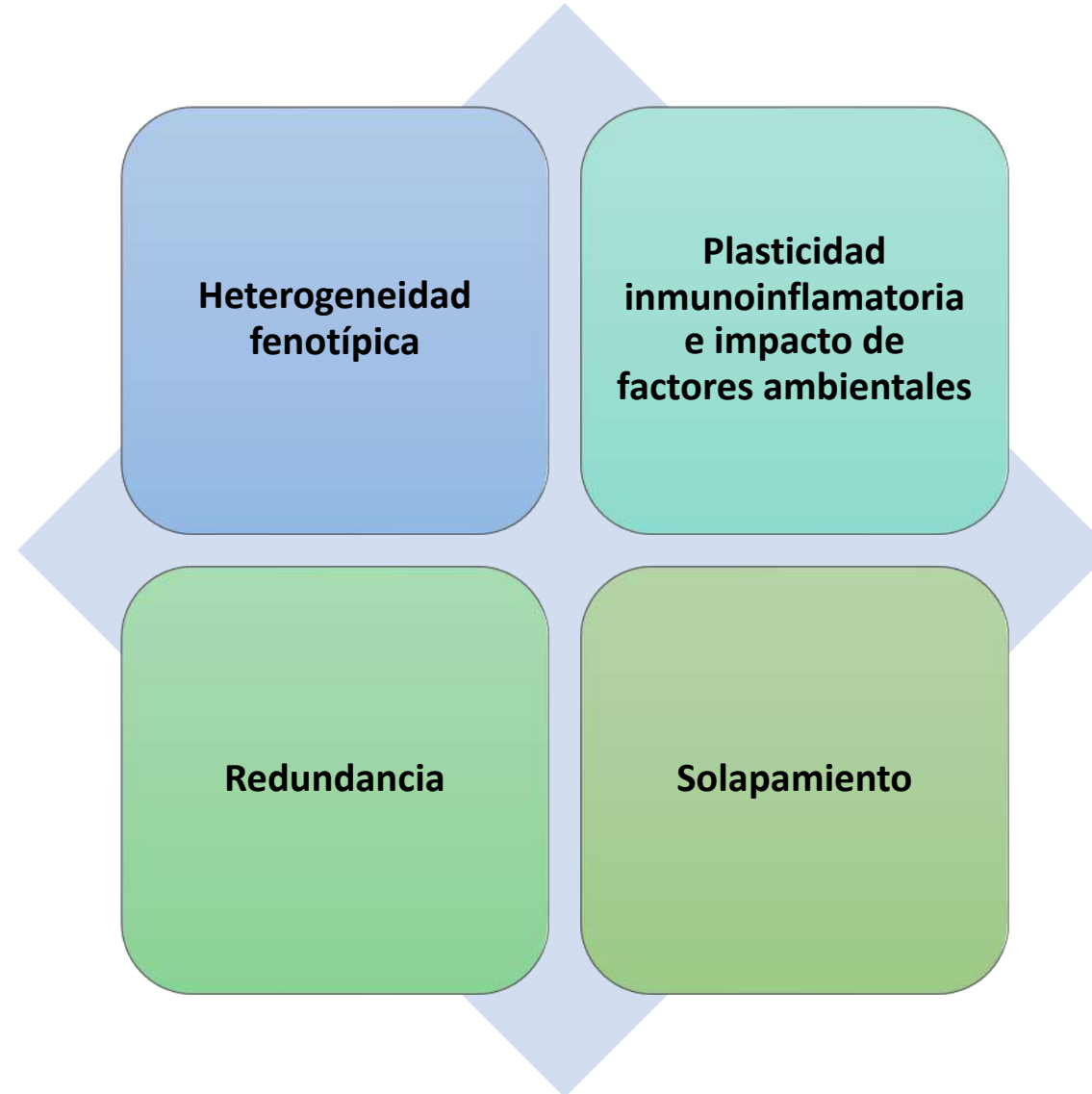


# Evolución de la comprensión del asma

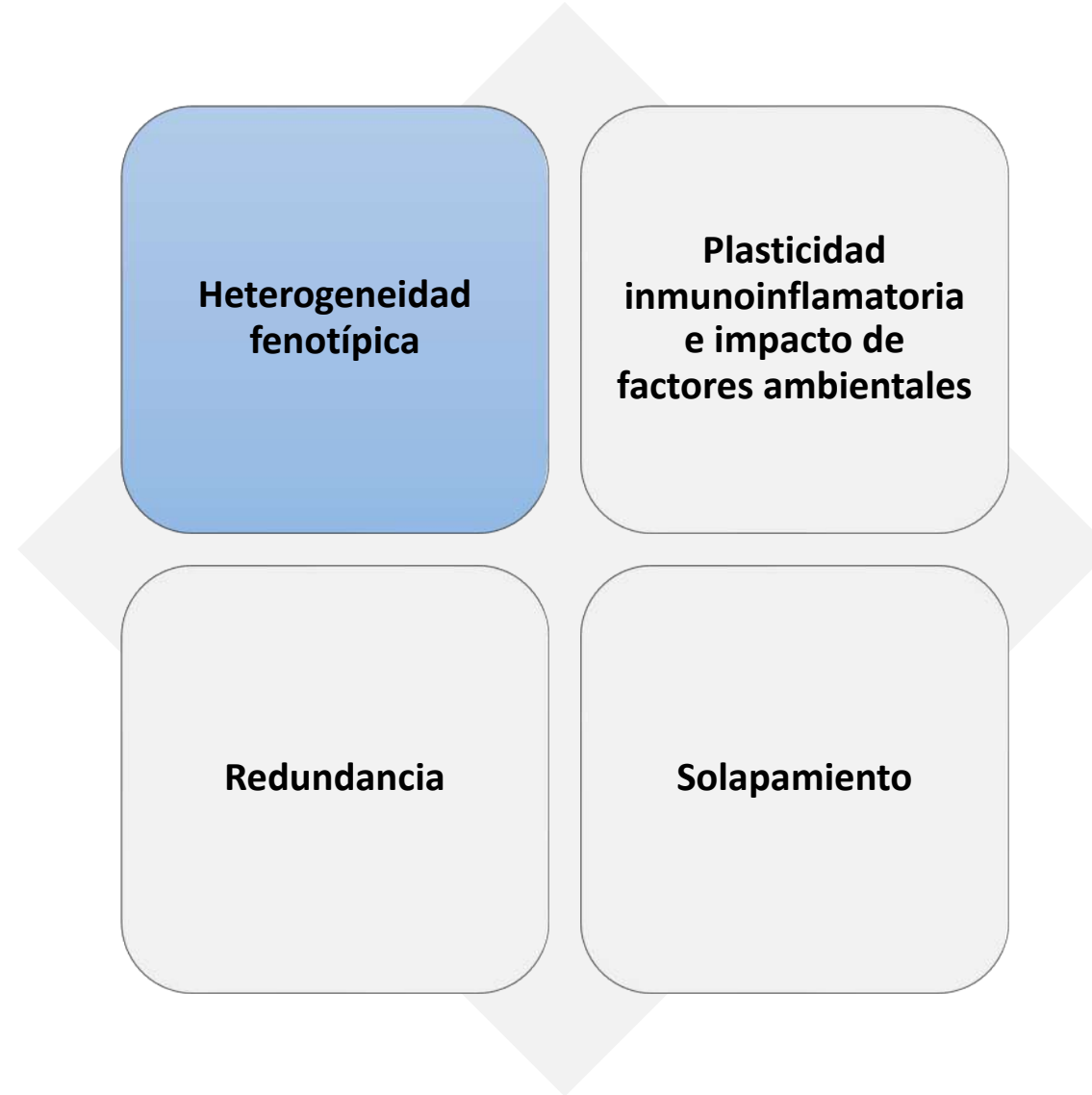
# Hitos en la caracterización del asma



# Conceptos recurrentes en la caracterización del asma



# Conceptos recurrentes en la caracterización del asma





# Simplificando, podemos clasificar en tres fenotipos dominantes

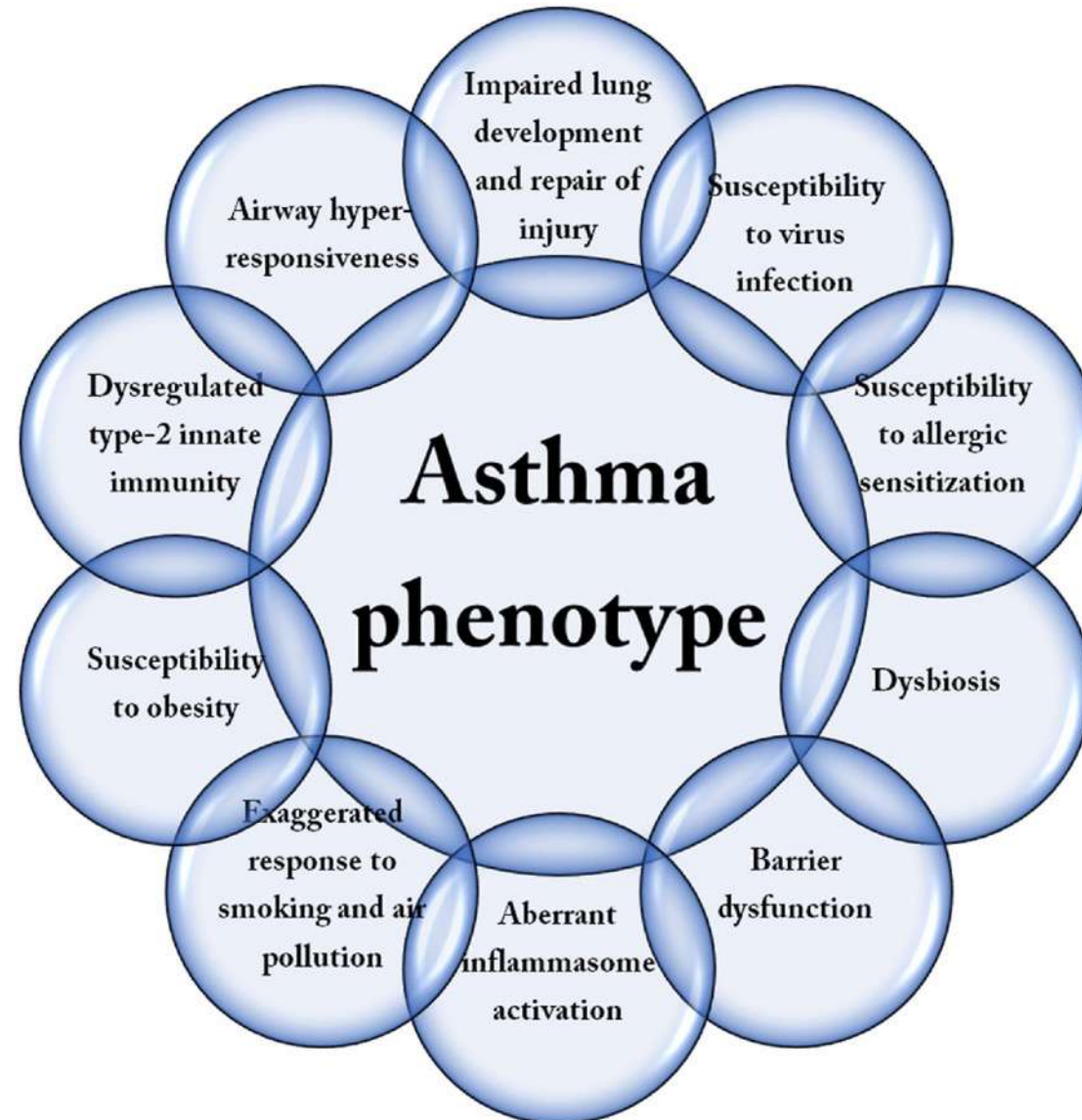
**Tabla 7.4. Fenotipos de asma grave**

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5R $\alpha$ ( <i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i> ) <i>Dupilumab</i> <i>Tezepelumab</i>
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5R $\alpha$ ( <i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i> ) <i>Dupilumab</i> <i>Tezepelumab</i>
No T2	Menor FEV <sub>1</sub> Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina <i>Tezepelumab</i> Termoplastia

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

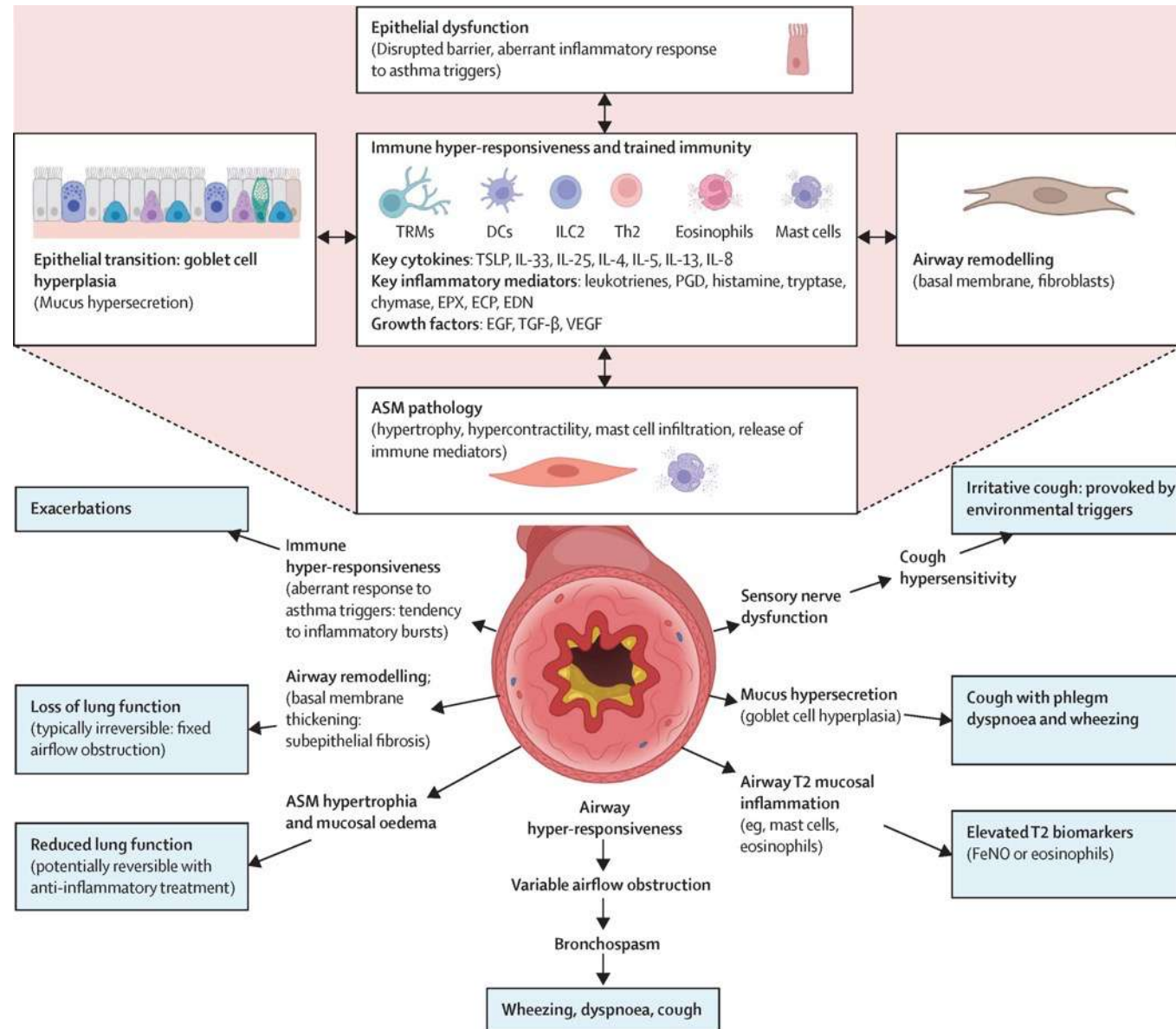


# Pero múltiples factores influyen en el fenotipo





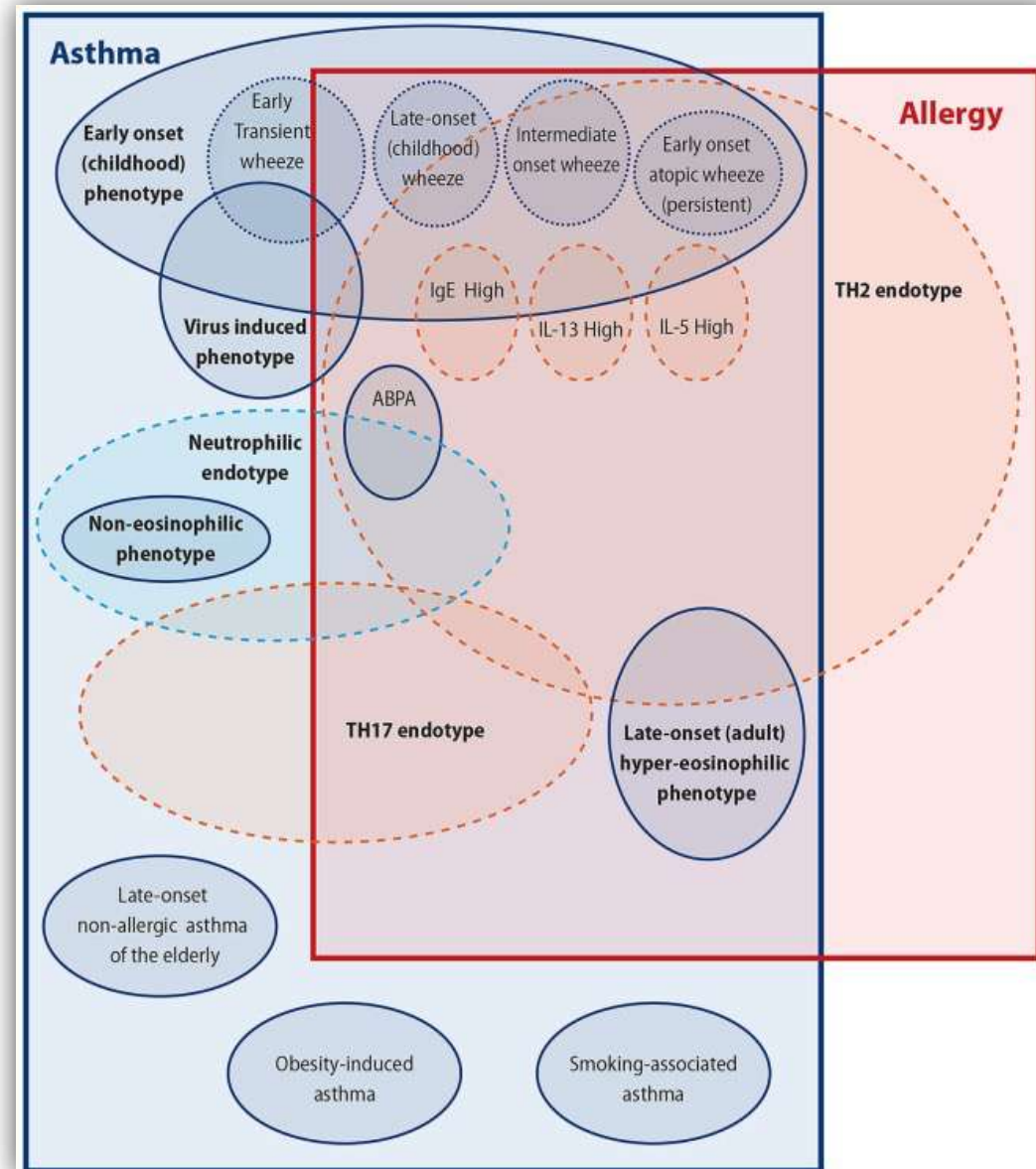
# Y la convierten en una enfermedad compleja y multifactorial



# Entonces, fenotipar, ¿más complejo de lo que parece?

## Relationship of Allergy with Asthma: There Are More Than the Allergy “Eggs” in the Asthma “Basket”

- ERA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA
- COMBINACIÓN DE FENO-ENDOTIPOS-BIOMARCADORES
- GENÉTICA-EPIGENÉTICA-EXPOSOMA
- “ONE SIZE FITS ALL” ≠ ASMA ALÉRGICA



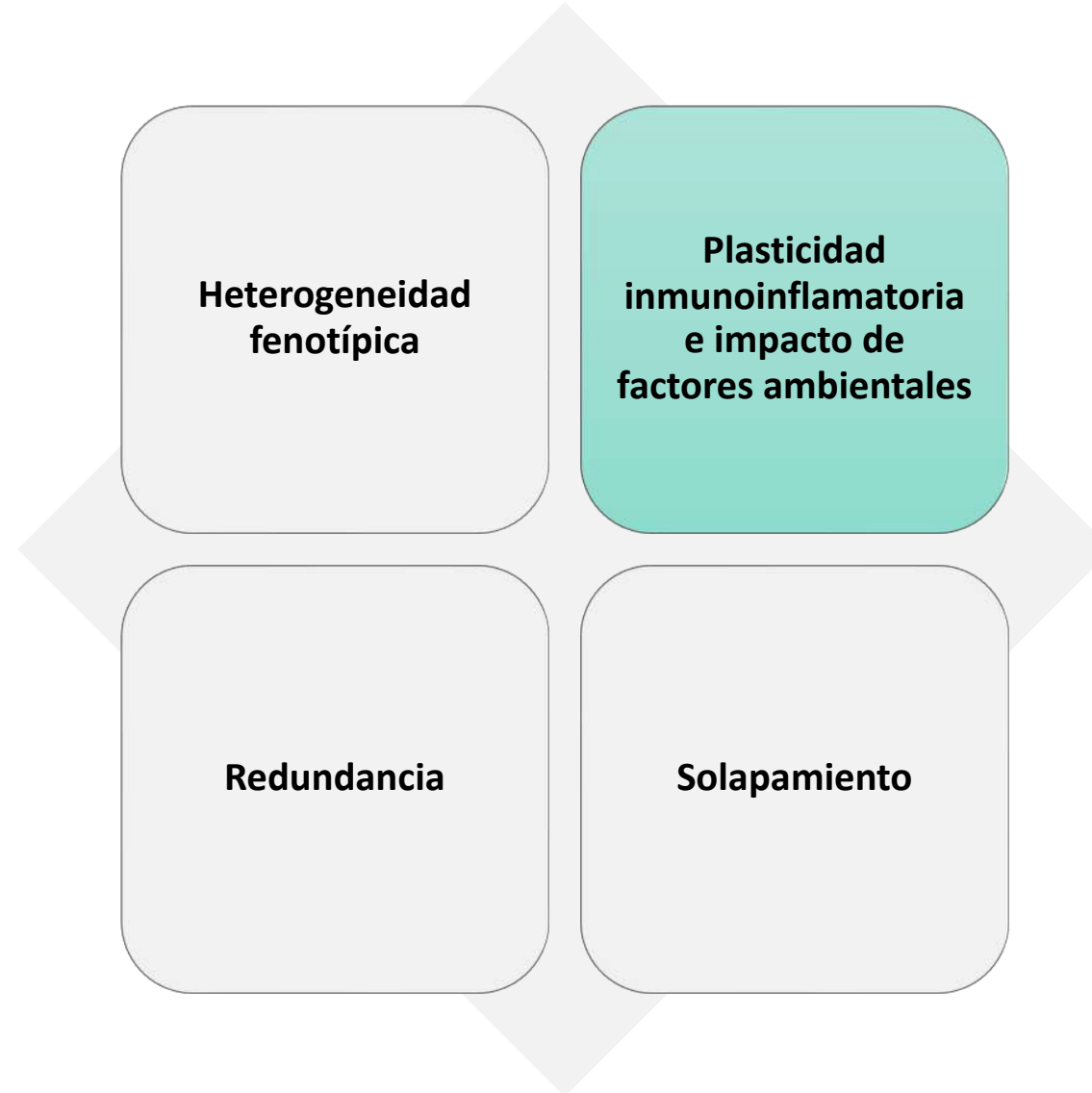
# Por tanto, ¿Café para todos?



Atención a la variabilidad fenotípica

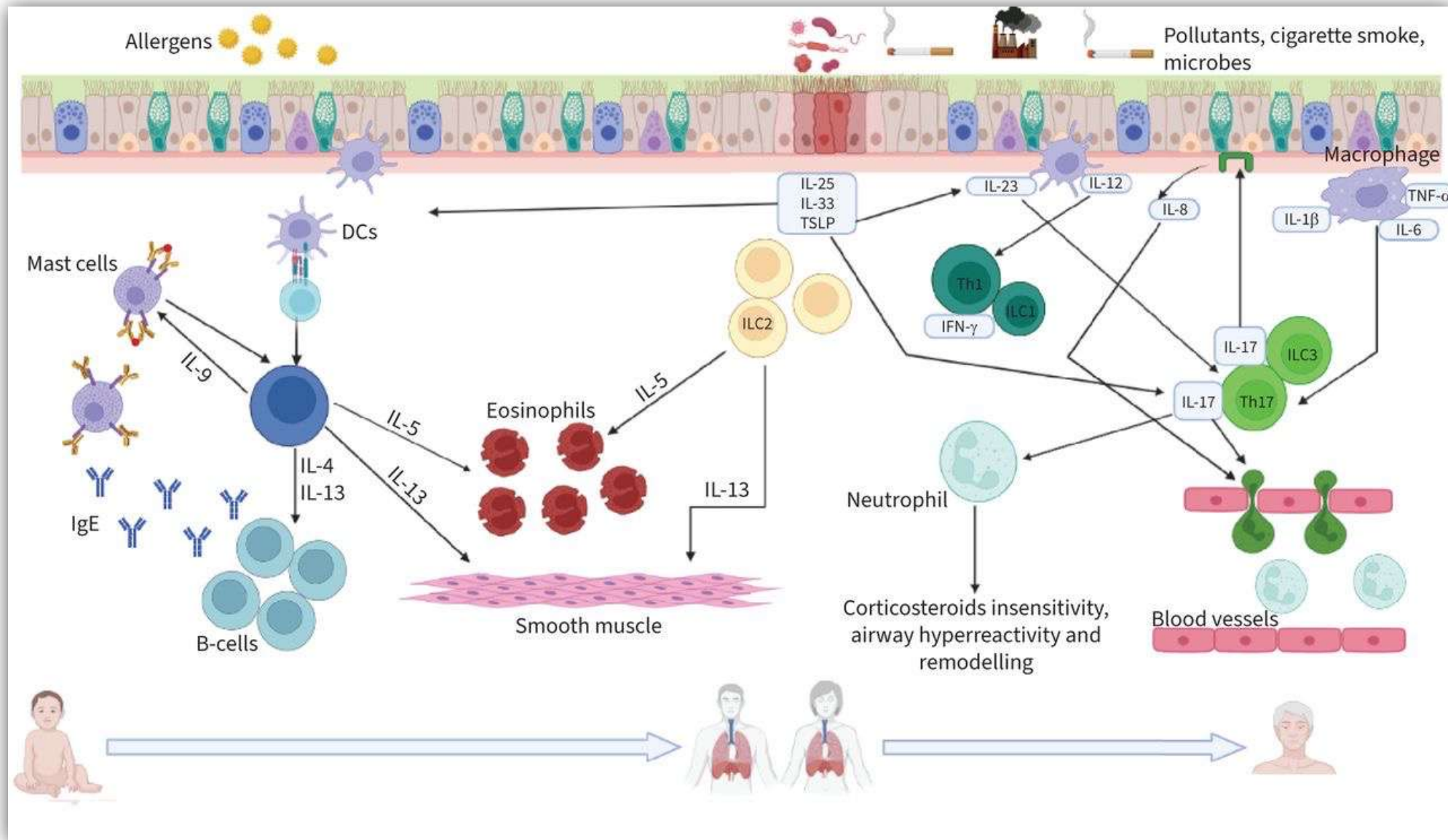


# Conceptos recurrentes en la caracterización del asma





# ENDOTIPOS: Vías T2-alta y T2-baja a lo largo de la vida tras la exposición a diferentes estímulos

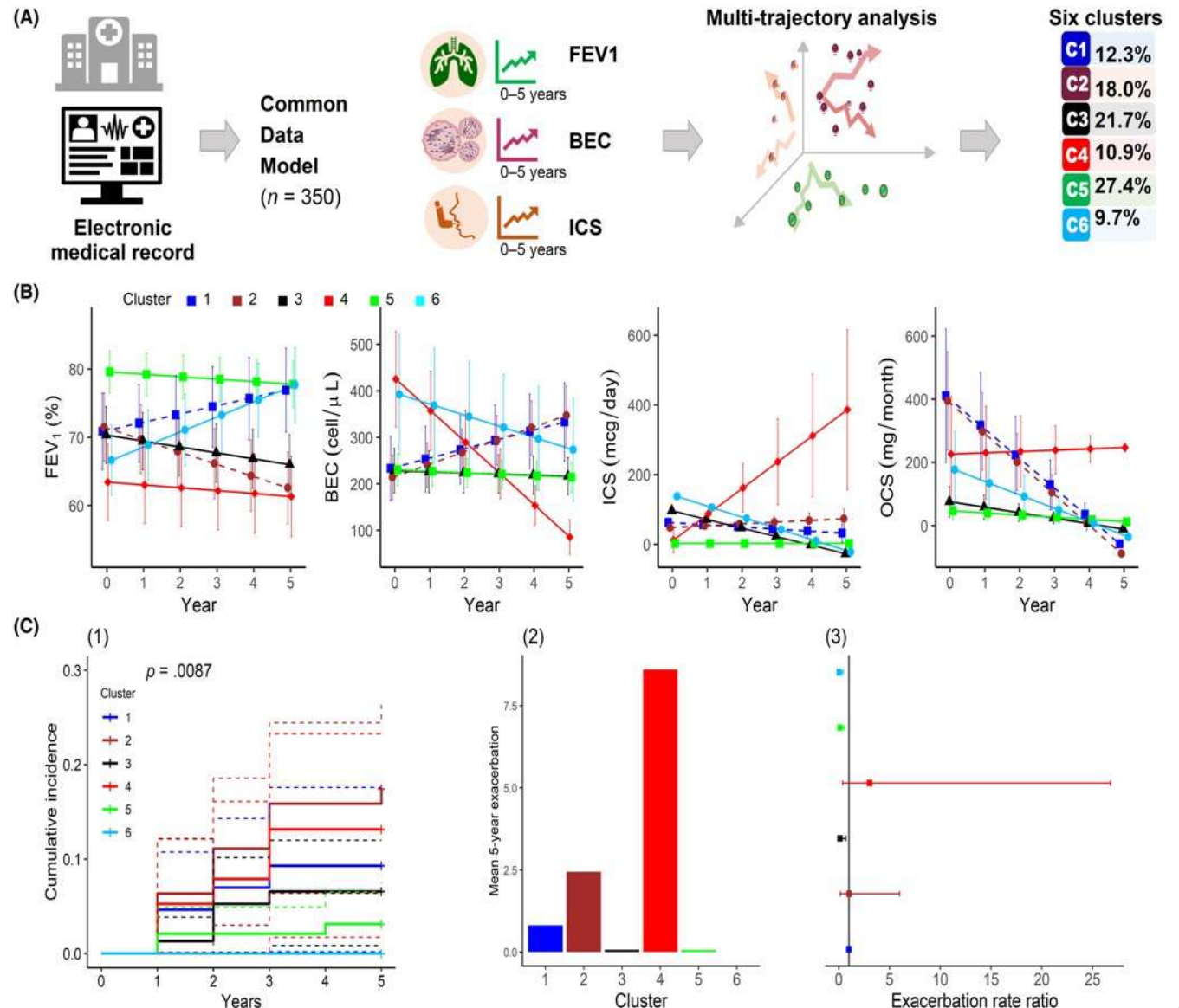




# Fenotipos clínicos longitudinales del asma, UNA NECESIDAD

## Seguimiento de 6 clústers durante 5 años.

- (B) El modelo mostró diferencias sustanciales entre grupos en los patrones de progresión de los parámetros relacionados con el asma
- (C) Riesgo de exacerbación entre grupos: incidencia acumulada del tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación
  - (C1) media del número de exacerbaciones
  - (C2) cociente de tasas de exacerbación
  - (C3) usando grupo 1 como referencia, y los datos son la media y el IC del 95% del cociente de tasas estimado



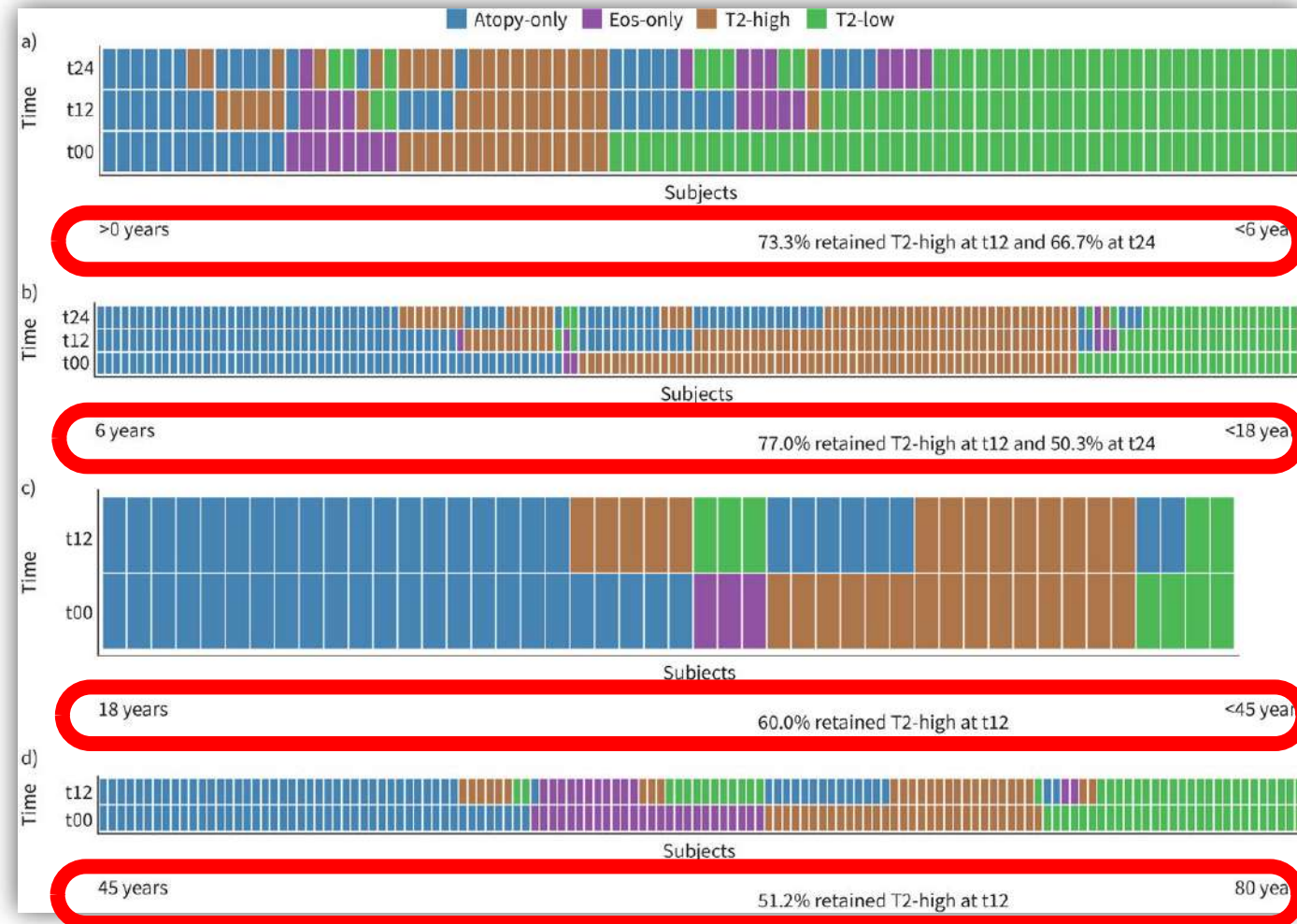
# Estabilidad longitudinal de los fenotipos de asma T2



## T2-high asthma phenotypes across lifespan



- AGE ASTHMA COHORT
- ALLIANCE
- N=776 asmáticos
- N= 349 controles
- Medición: IgE, Eos, EI
- 24 m seguimiento



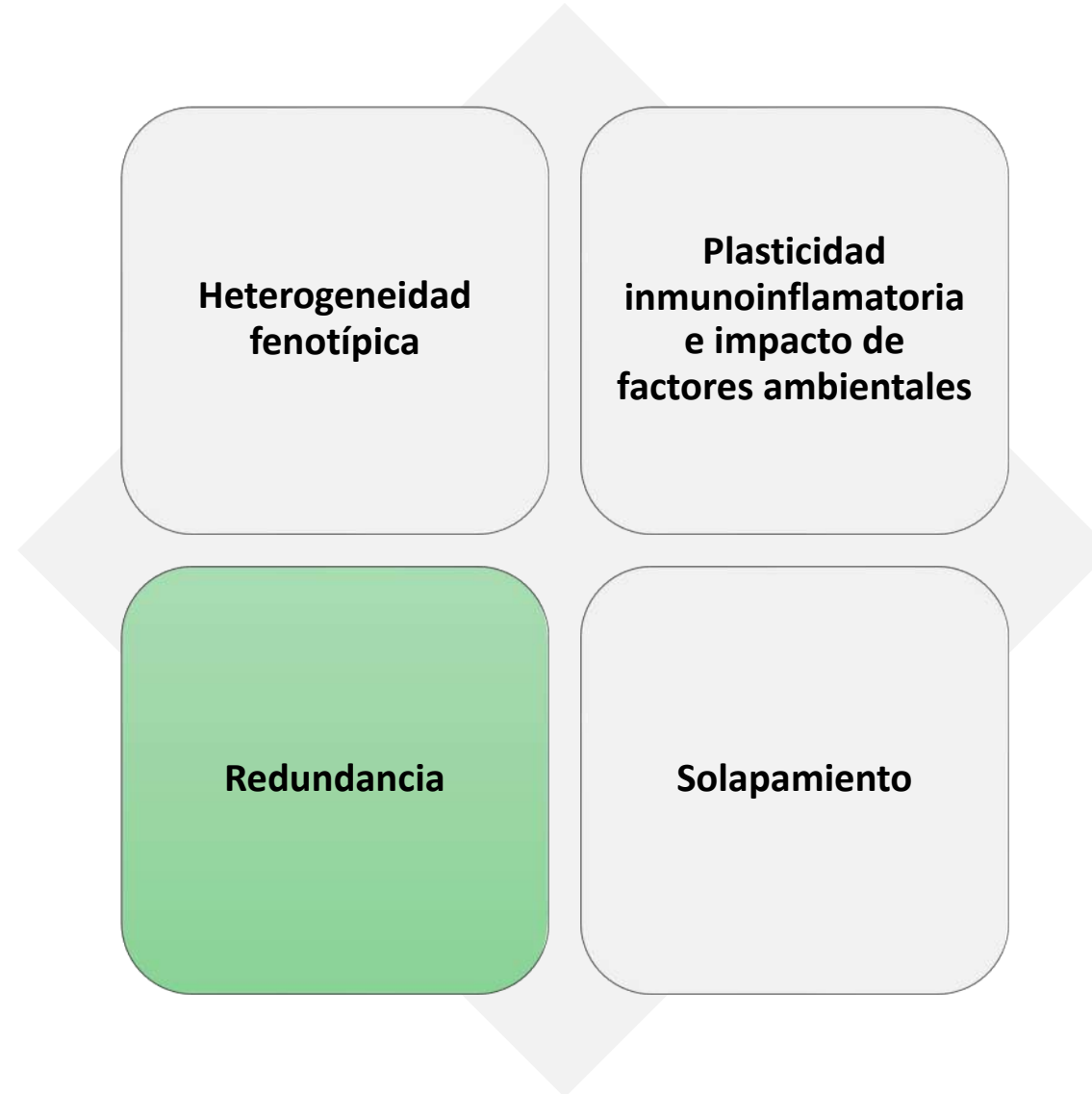
# Por tanto, ¿Café para todos?



Evaluación longitudinal



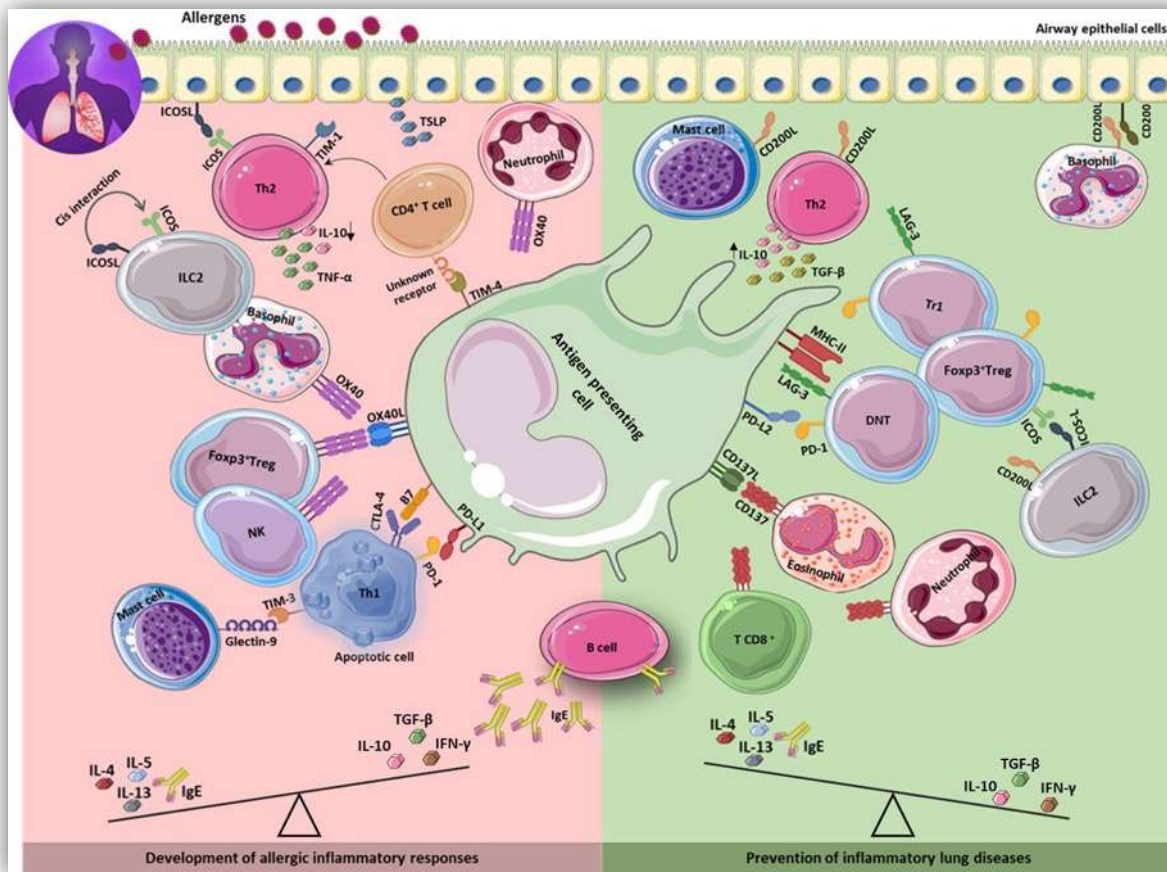
# Conceptos recurrentes en la caracterización del asma





# Hay mecanismos compensatorios tanto en la inflamación como en el patrón no inflamatorio

Immune checkpoint molecules in prevention and development of asthma



- MOLÉCULAS DE PUNTO DE CONTROL INMUNOLÓGICO
  - Estimuladoras
  - Inhibitorias
- Expresadas en múltiples tipos celulares
- Objetivo: homeostasis inmune

## MOLÉCULAS DE PUNTO DE CONTROL INMUNOLÓGICO

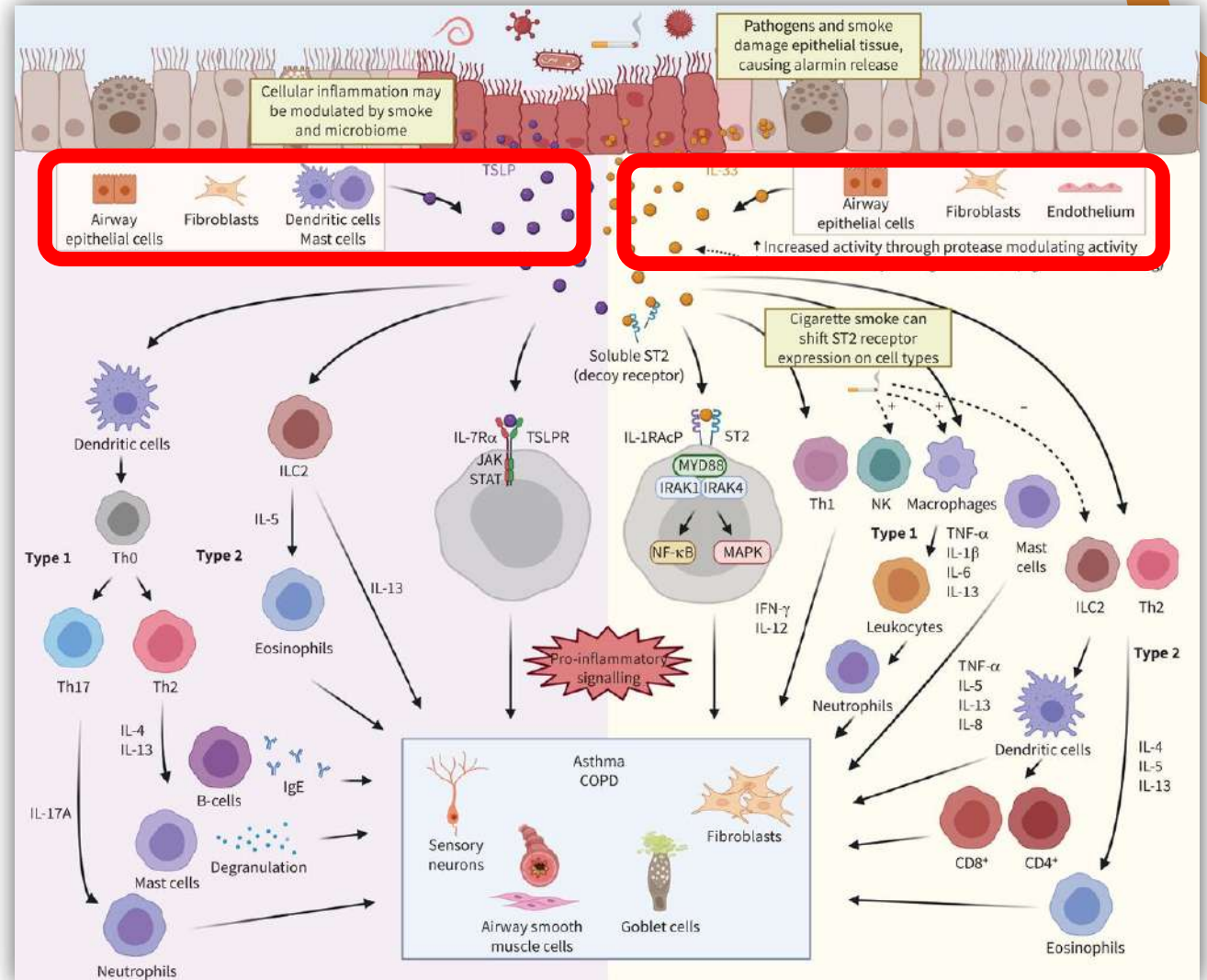


# Existe redundancia principalmente en la activación de la inmunidad epitelial

Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD



- IL-33 → R-ST2 → inflamación (T2 y noT2)
  - Neutrófilos
  - Eosinófilos
  - Macrófagos
  - Basófilos
  - Mastocitos
- TSLP → R-TSLP → inflamación (T2 y noT2)



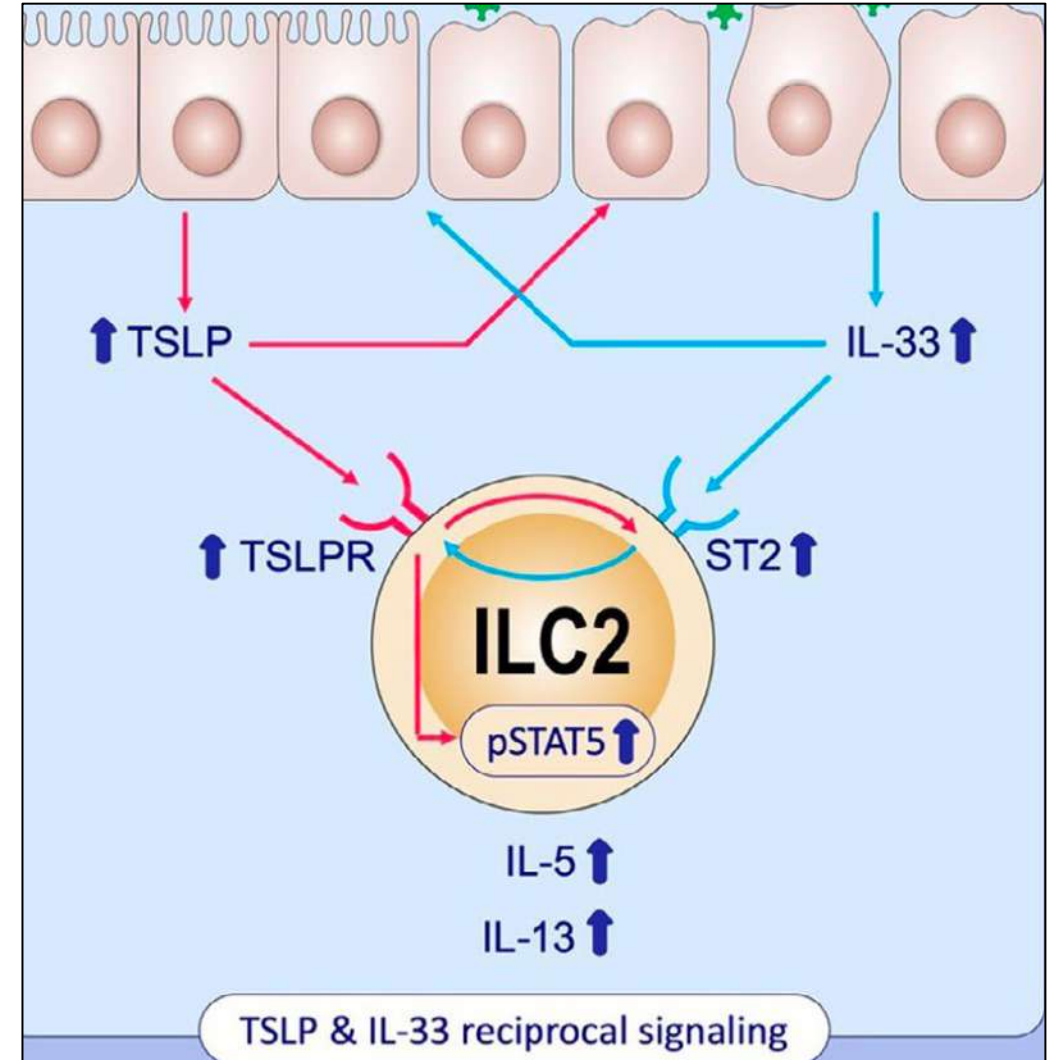
# Existe redundancia principalmente en la activación de la inmunidad epitelial

TSLP and IL-33 reciprocally promote each other's lung protein expression and ILC2 receptor expression to enhance innate type-2 airway inflammation



- Modelo murino de asma alérgica (Alternaria)
- Ratones TSLP R- /IL33 R+
- Ratones TSLP R+/IL33 R-
- Ratones TSLP R+/IL33 R+

TSLP R+/IL33 R+ >>> TSLP R- /IL33 R+  
+  
TSLP R+/IL33 R+



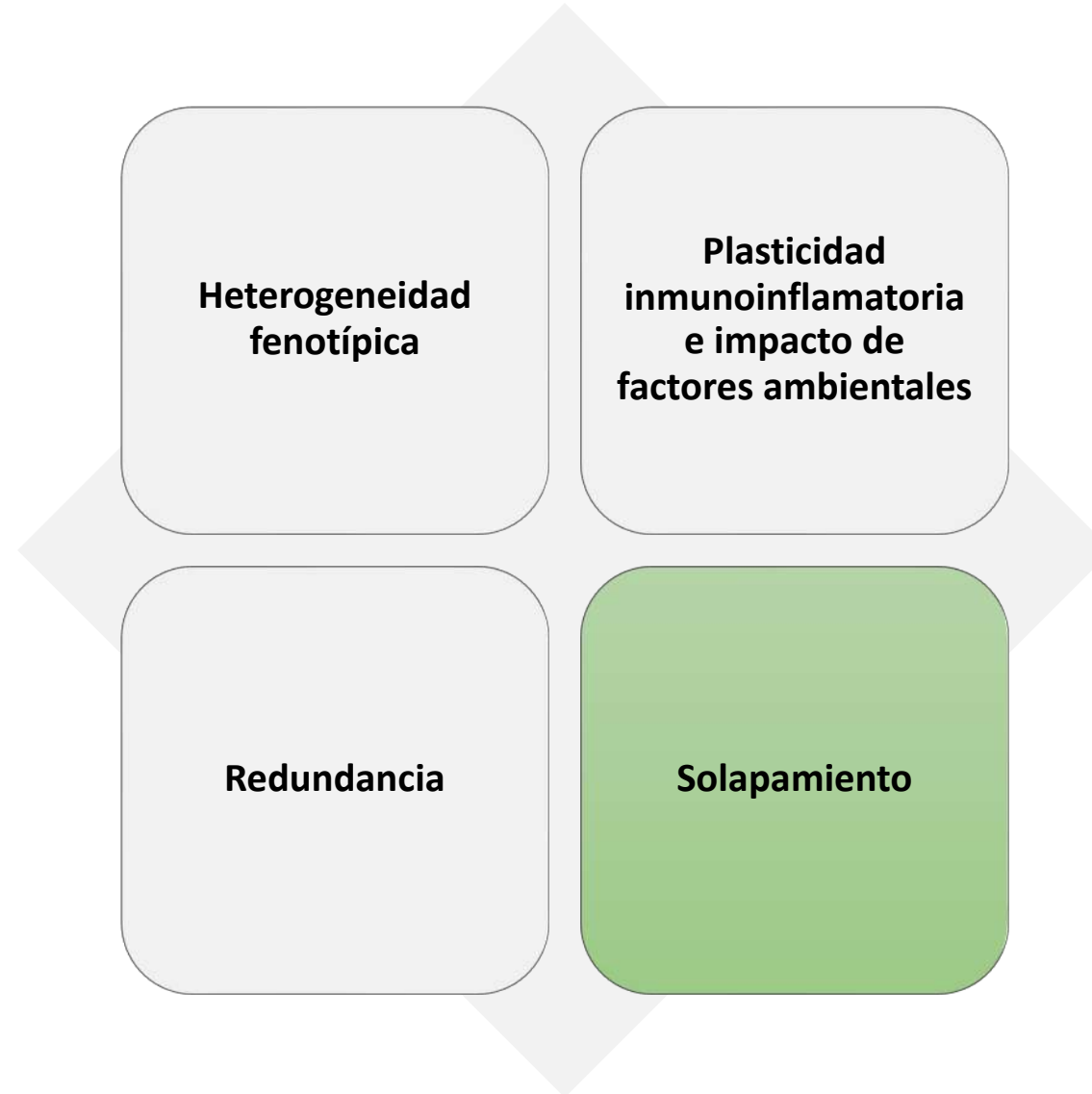
# Por tanto, ¿Café para todos?



**¡Ojo a la redundancia!**



# Conceptos recurrentes en la caracterización del asma





# La inflamación T2 es compleja y variable, pero los biomarcadores disponibles se solapan: ISAR

## Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry



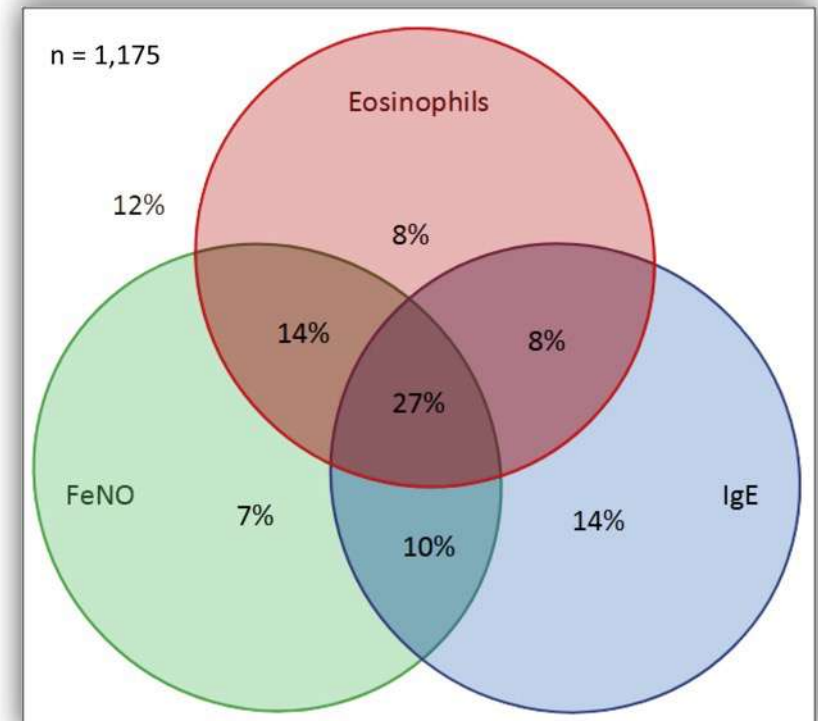
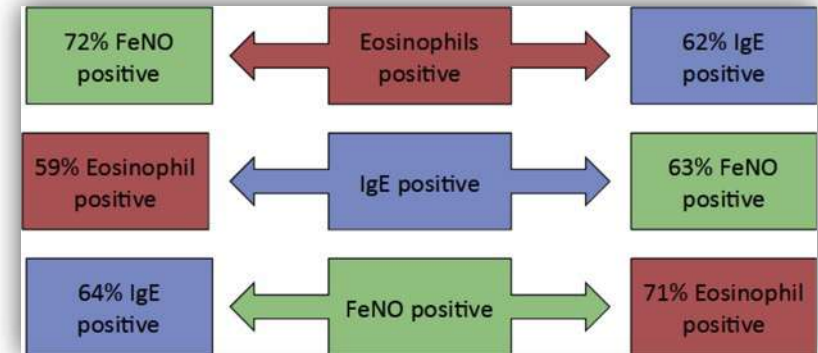
- *International Severe Asthma Registry (ISAR)*

### OBJETIVO

- Caracterizar la expresión de biomarcadore en adultos con asma grave

### MÉTODO

- N=1.175
- Biomarcadores
  - IgE (>75 kU/L)
  - Eos (>300 cels./mL)
  - FeNO (>25 ppb)



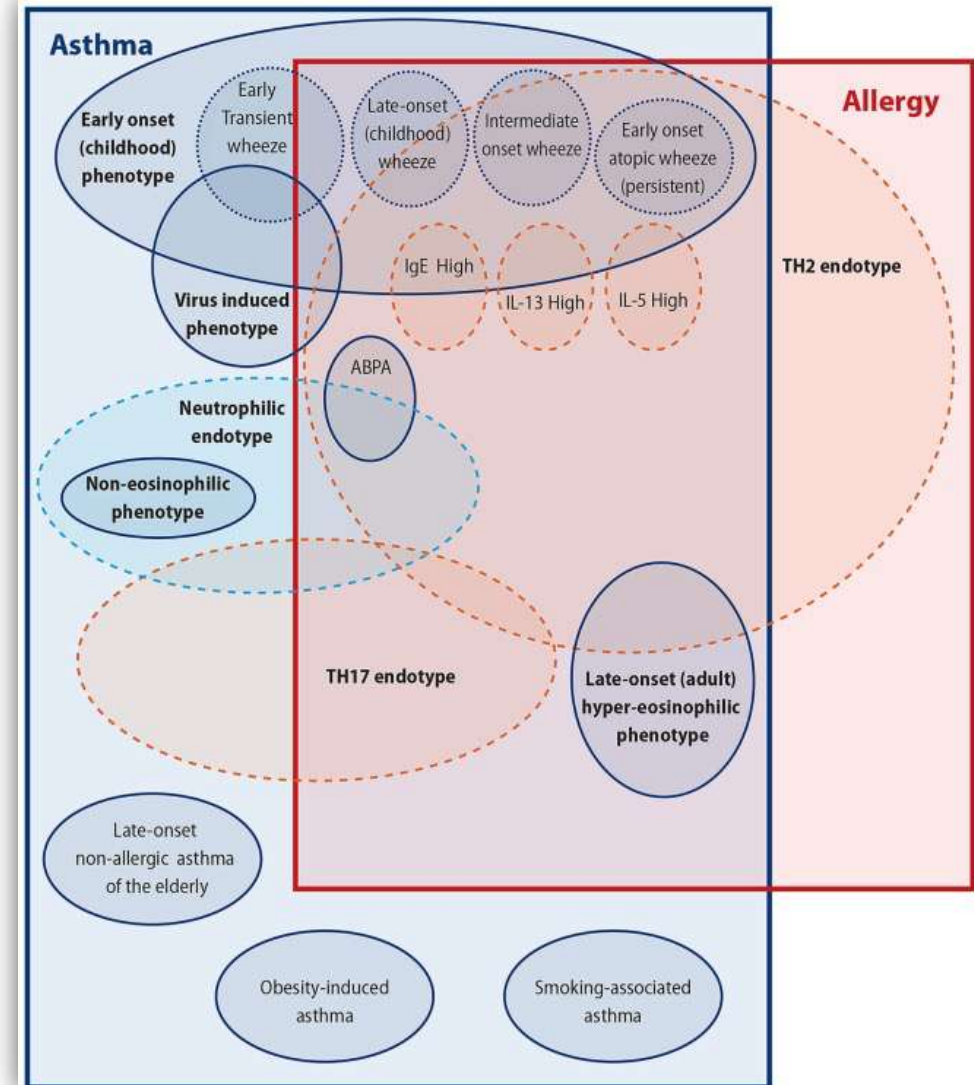
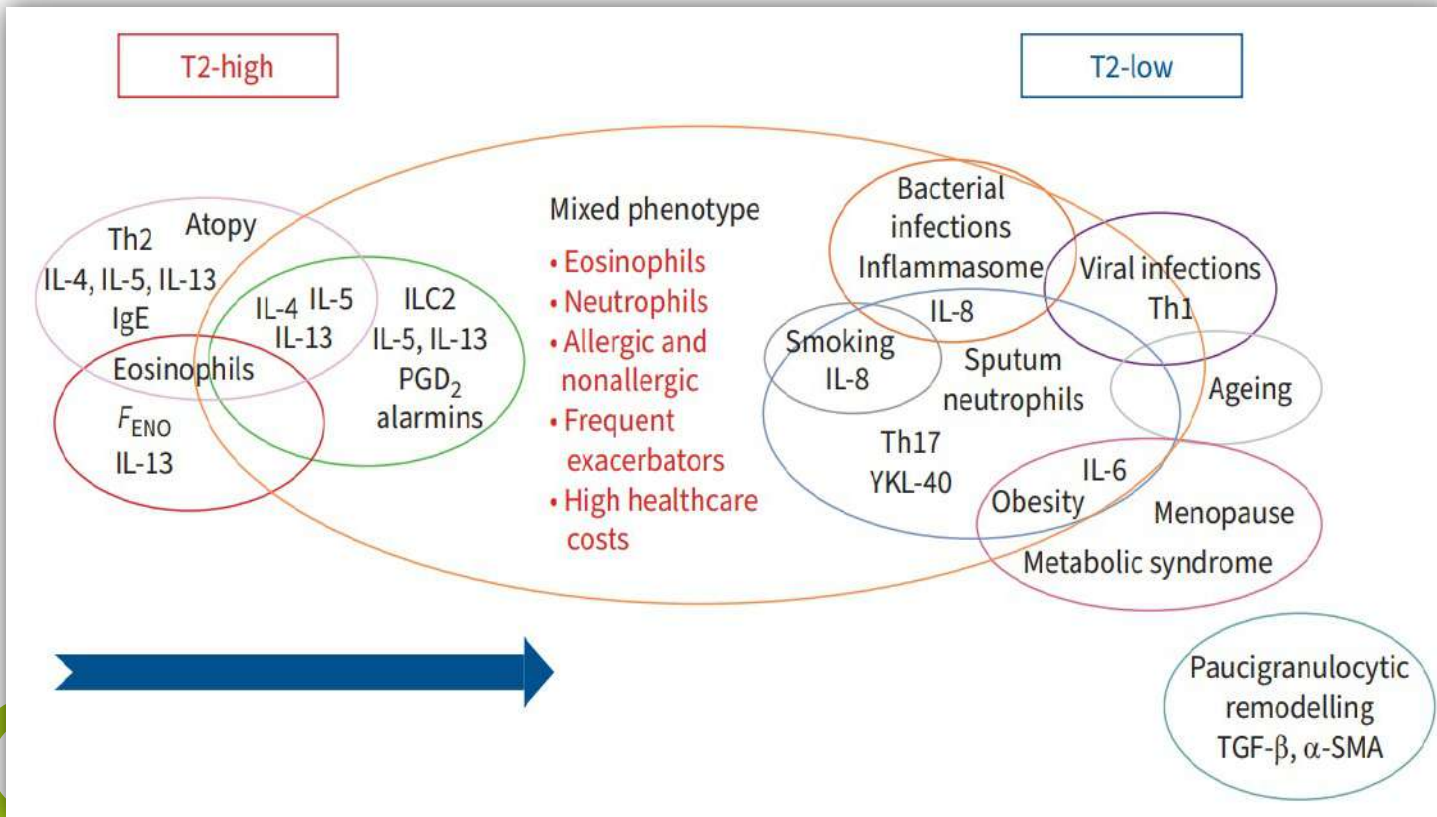


# Solapamiento de fenotipos, ejemplos



EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW  
REVIEW  
F.L.M. RICCIARDOLO ET AL.

## Phenotype overlap in the natural history of asthma

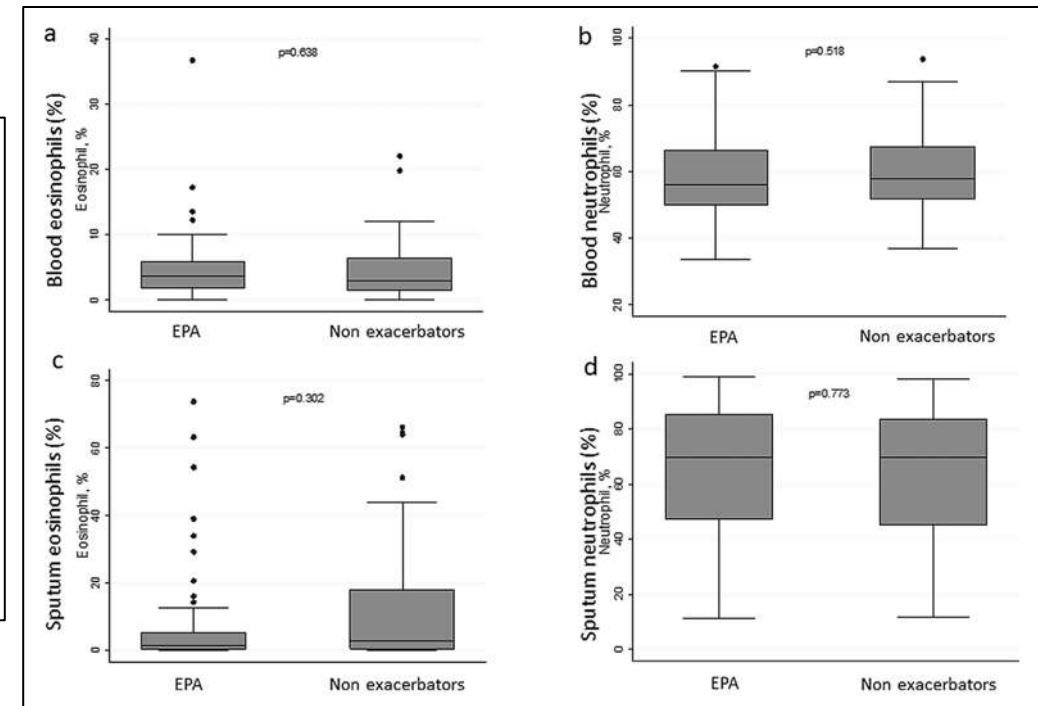
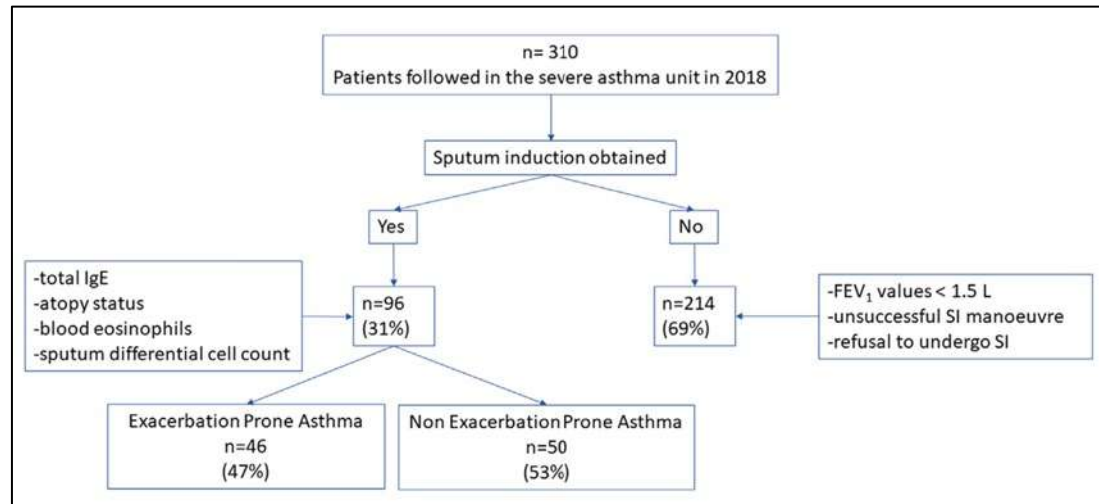


# The Role of Inflammatory Phenotype in Patients With Exacerbation-prone Asthma and Ongoing Therapy

María Florencia Pilia<sup>a,b,c</sup>, María Jesús Cruz<sup>b,c</sup>, Donghai Ma<sup>b</sup>, Christian Romero-Mesones<sup>a,b,c</sup>, David Espejo<sup>a,b,c</sup>, Amaia Ojanguren<sup>d</sup>, María Antonia Ramon<sup>b</sup>, Xavier Muñoz<sup>a,b,c</sup>, Iñigo Ojanguren<sup>a</sup>.



- **OBJETIVOS:** comparar características clínicas e inflamatorias de los pacientes con asma exacerbador vs no exacerbador (con tratamiento)



# Por tanto, ¿Café para todos?



El solapamiento nos obliga a mirar más adentro





# Conclusiones

**El asma es una enfermedad tremendamente variable**

**No sólo es variable entre individuos, sino que cambia a lo largo de la vida**

**Esto hace necesario seguimientos longitudinales y reevaluaciones periódicas**

**Los mecanismos subyacentes tienen capacidad de redundancia y plasticidad**

**Las herramientas actuales nos permiten un conocimiento parcial del problema**







AMERICANO



LATTE



COFFEE BREVE



CAFE AU LAIT



VIENNA COFFEE



IRISH COFFEE



CAPPUCCINO



ESPRESSO



FLAT WHITE



GLACE



CORRETTO



LUNGO



MACCHIATO



ESPRESSO ROMANO



ICED COFFEE



ESPRESSO CON PANNA



MAROCHINO



FRAPPE



RAF



BICERIN



DEMI-CREME



GALAO



RISTRETTO



FREDDO



MOCHA



### 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



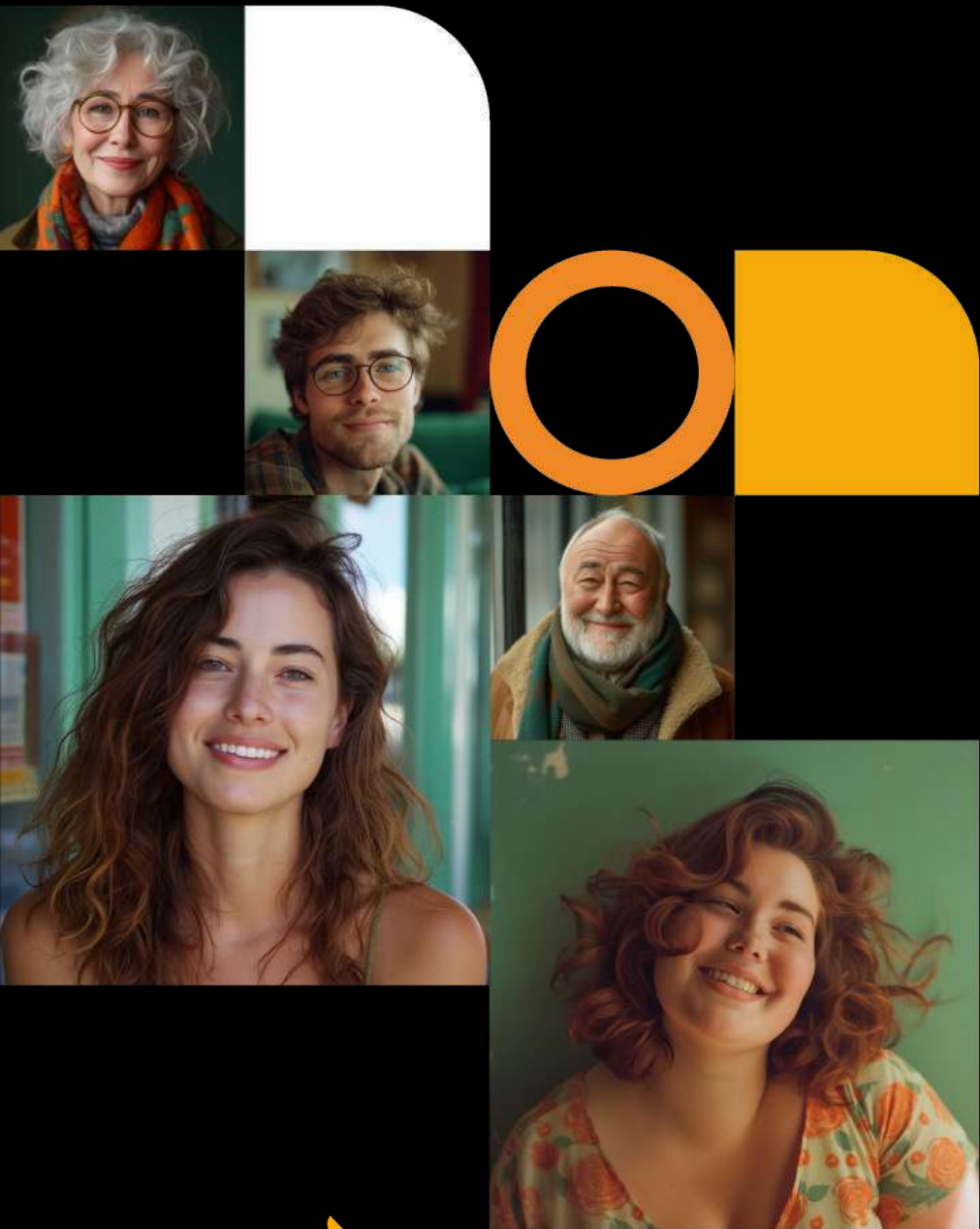
DUPIXENT®  
200 mg pluma



DUPIXENT®  
300 mg jeringa



DUPIXENT®  
300 mg pluma



**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(dupilumab)

**sanofi**