

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

Imágenes de pacientes generadas por inteligencia artificial.

**sanofi**



# TREAT TO TARGET

## Subiendo el listón en el tratamiento personalizado

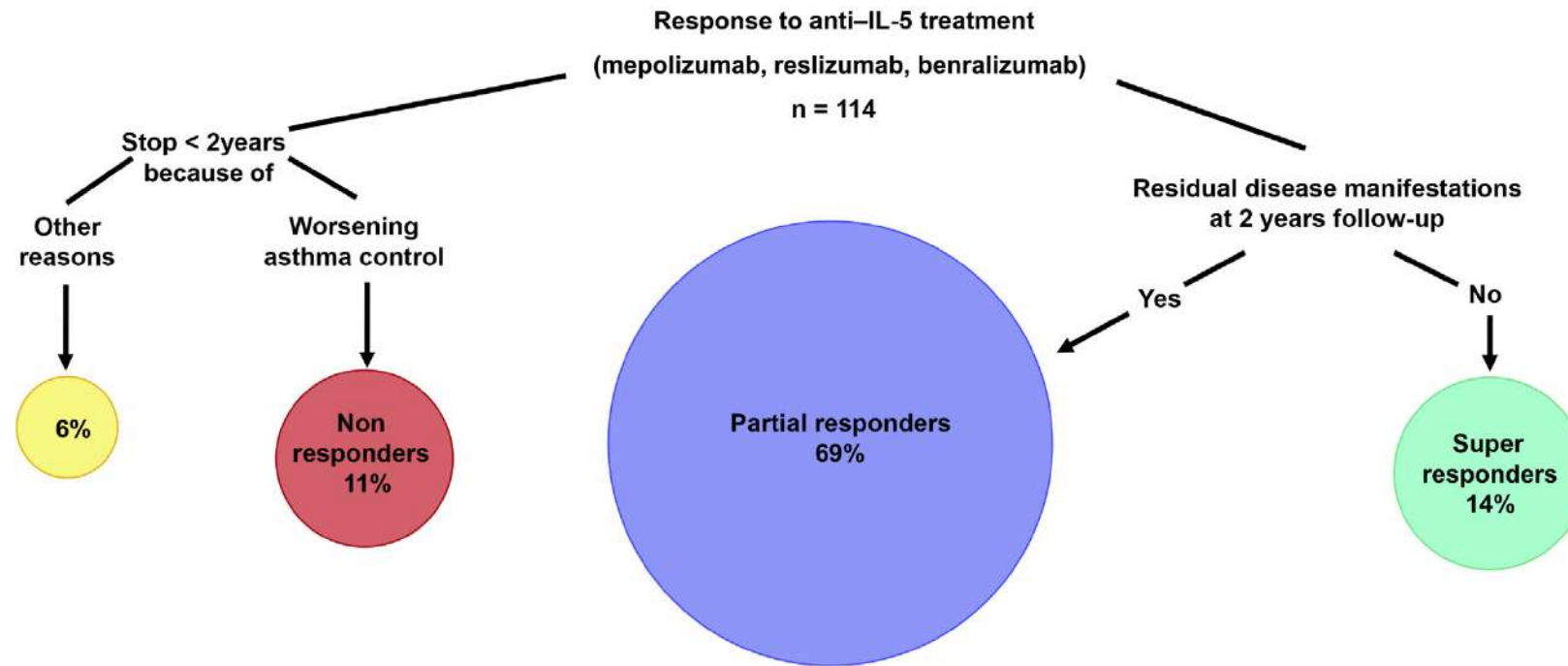
**Dr. Francisco Pérez Grimaldi**  
*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera*

# Empiezo con una confesión...



**En la consulta de  
asma grave...**





**FIGURE 1.** Prevalence of super responders, partial responders, and nonresponders after 2 years of treatment with anti-IL-5 biologics for severe eosinophilic asthma. In this observational cohort study, 11% of patients could be labeled as nonresponders, 69% as partial responders, and 14% as super responder after 2 years of anti-IL-5 treatment for severe eosinophilic asthma. Six percent of patients discontinued anti-IL-5 treatment after less than 2 years for other reasons.

# Hay que saber dónde poner el listón



# Origen del concepto



# Progresión radiográfica: ACTIVIDAD → DAÑO

(a) en diagnóstico



(b) 13 años después

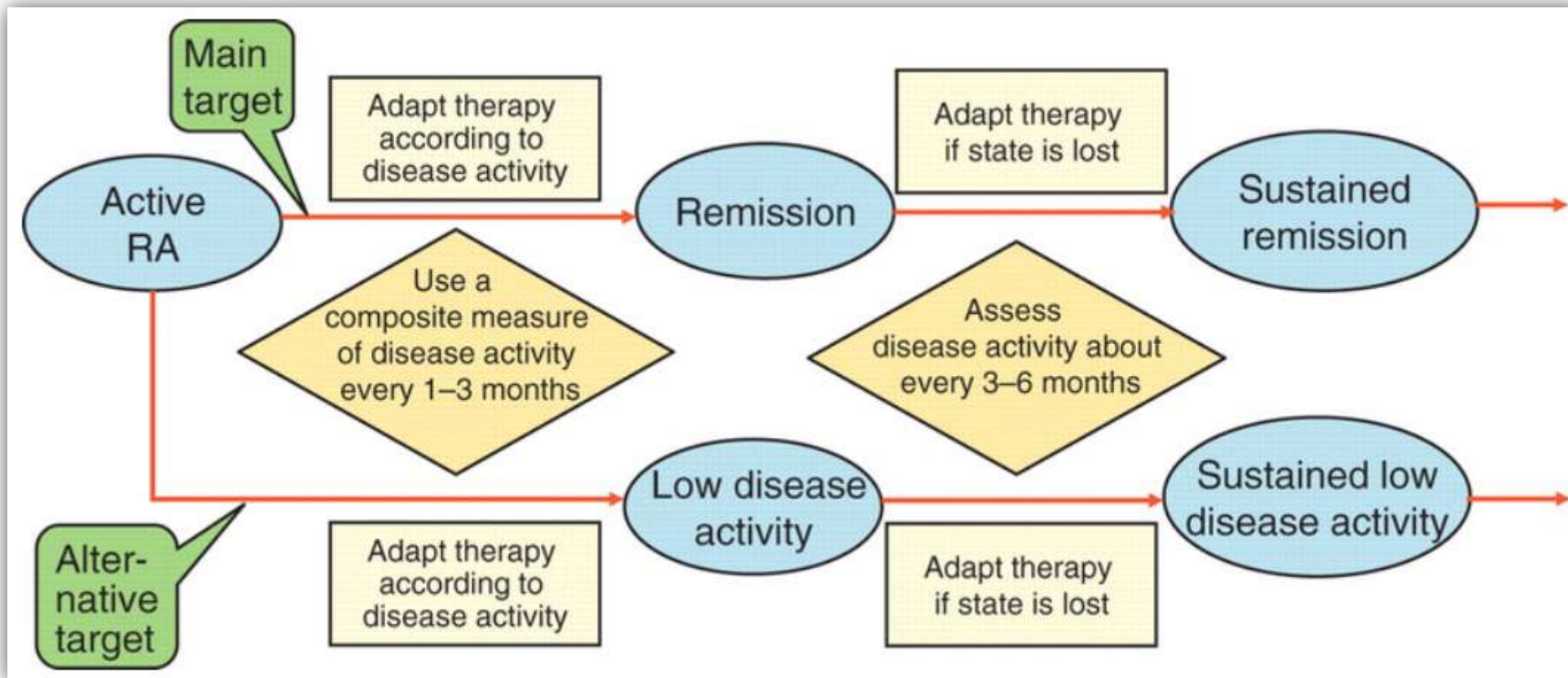


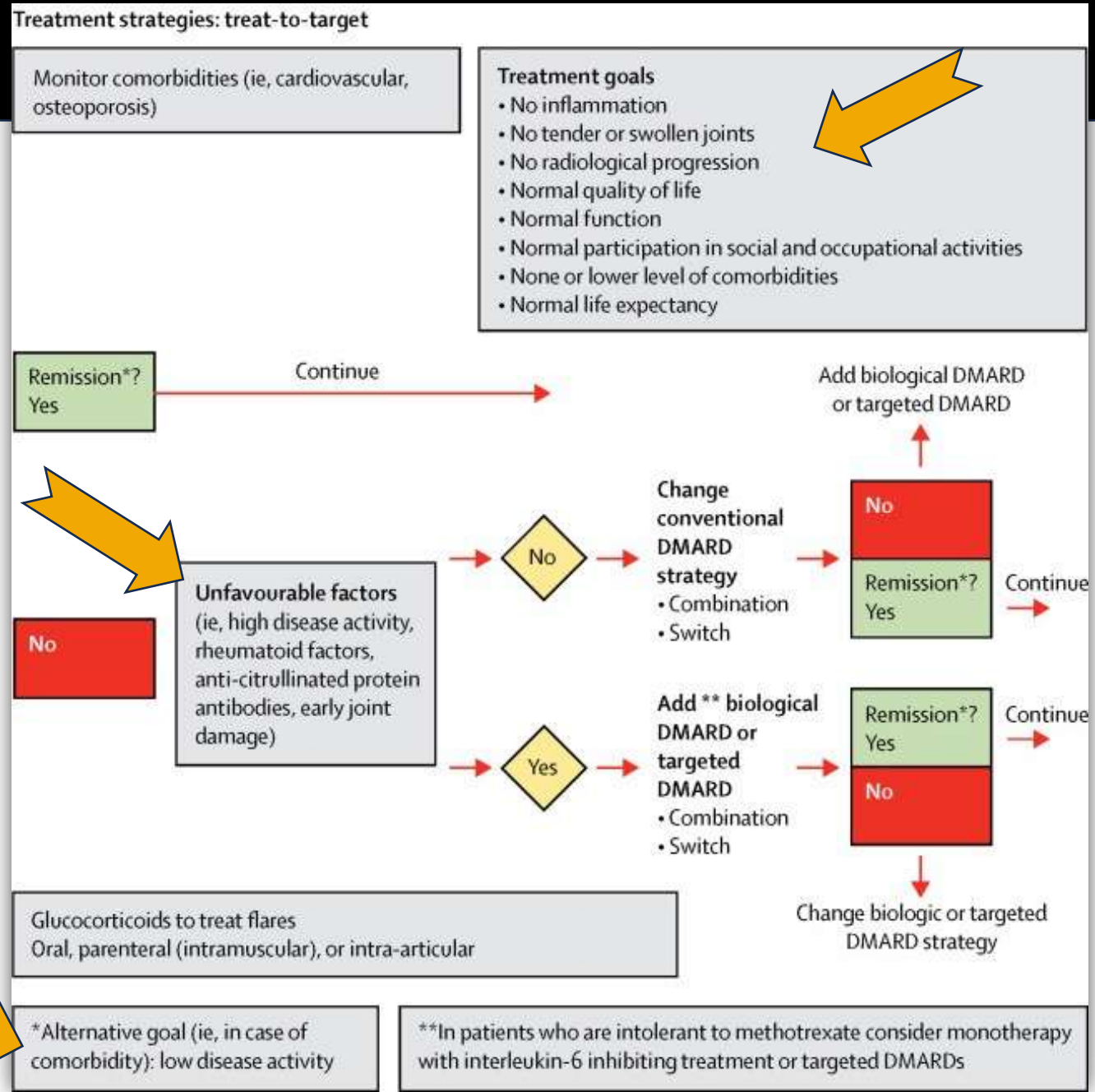
Mujer de 40 años con artritis reumatoide asimétrica temprana seropositiva.



# TTT en AR

## Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide (AR) por objetivos



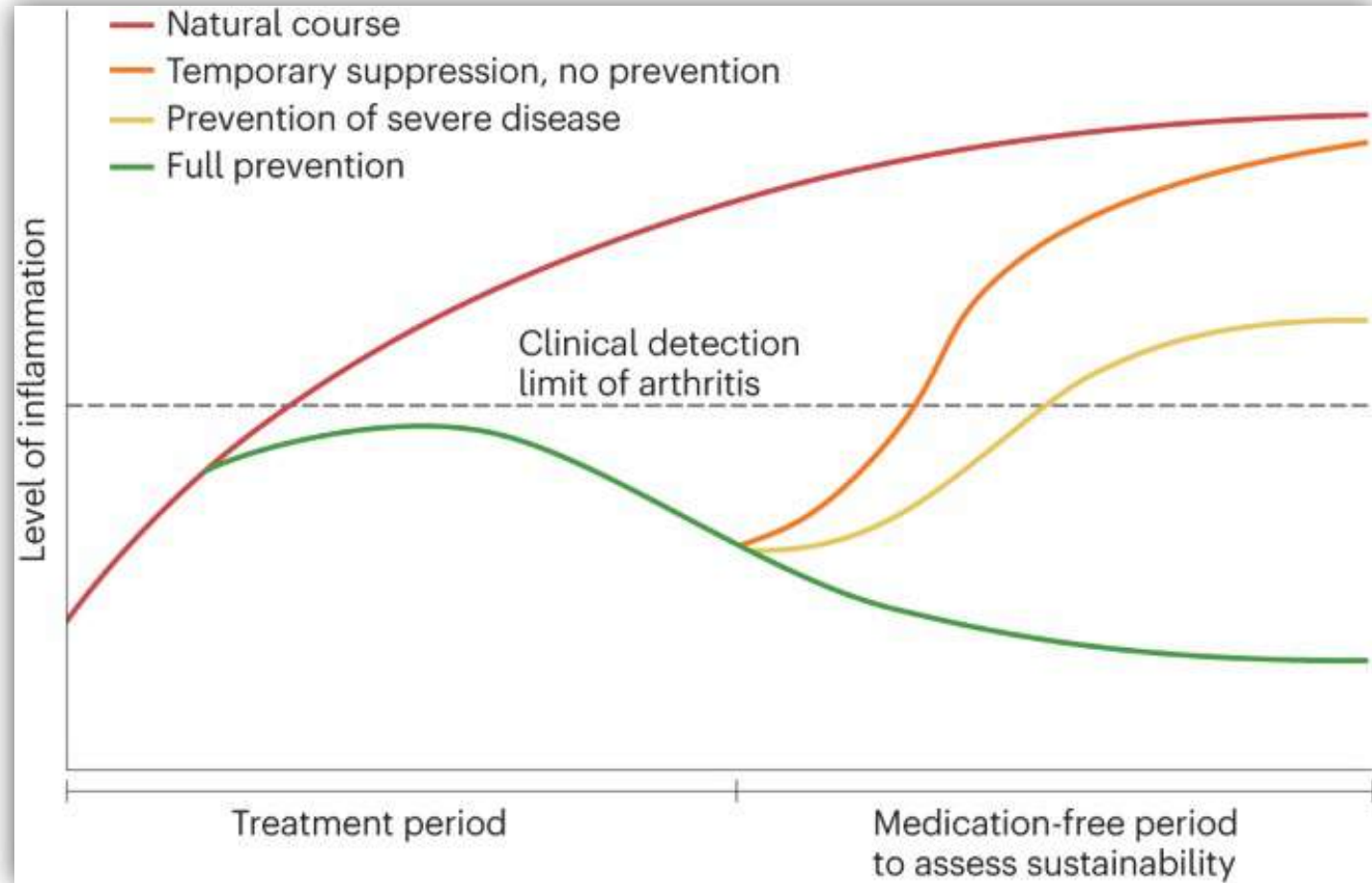


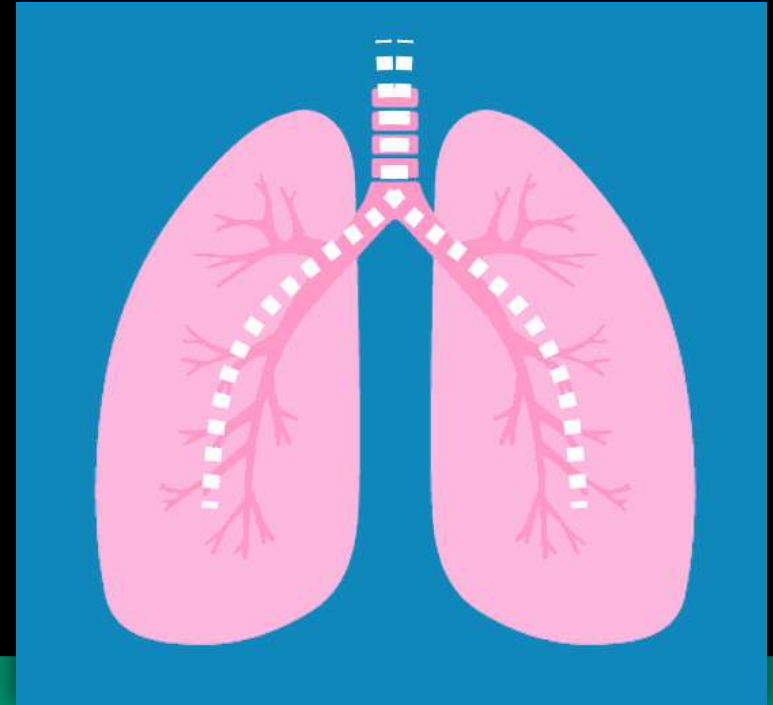
# Puntos clave:

- **Objetivos terapéuticos**
- **Factores desfavorables**
- **Objetivos alternativos**



# Otro concepto clave: VENTANA DE OPORTUNIDAD



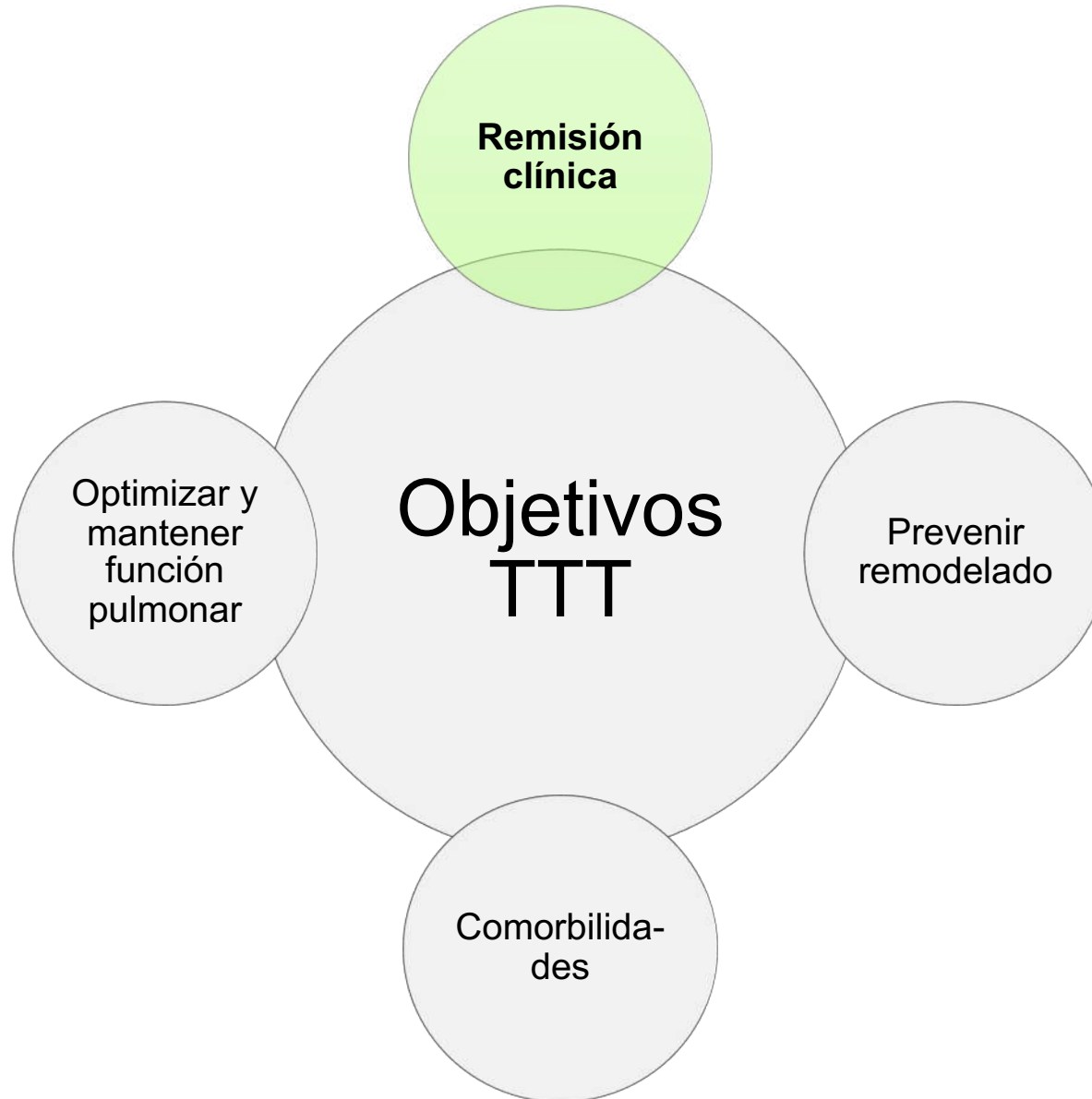


¿Cómo enfocamos el TTT en el asma?

# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



# Obtener respuesta completa o buena respuesta

## Escala feOS



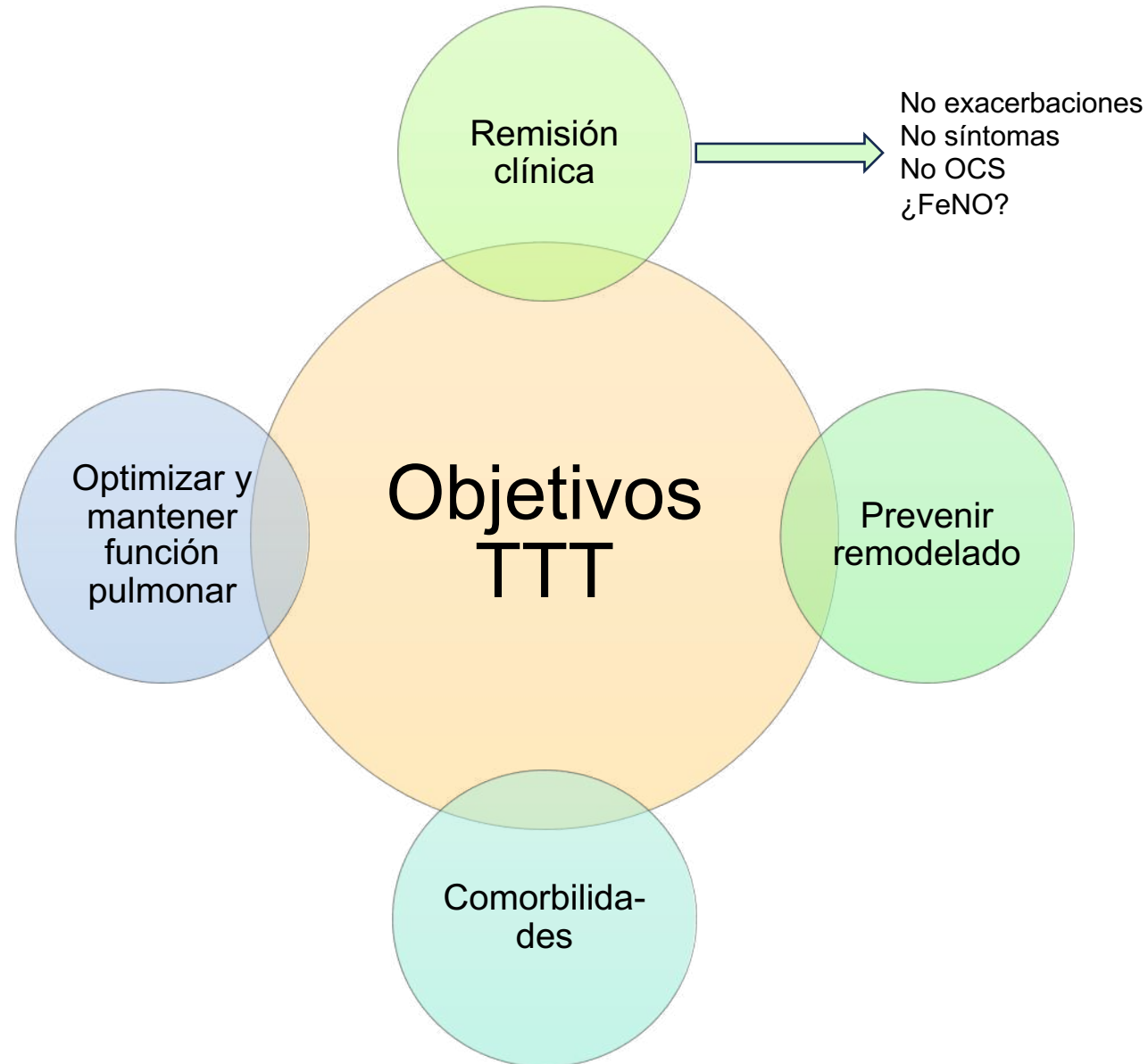
**Pass**

**Fail**

## Escala EXACTO



# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma

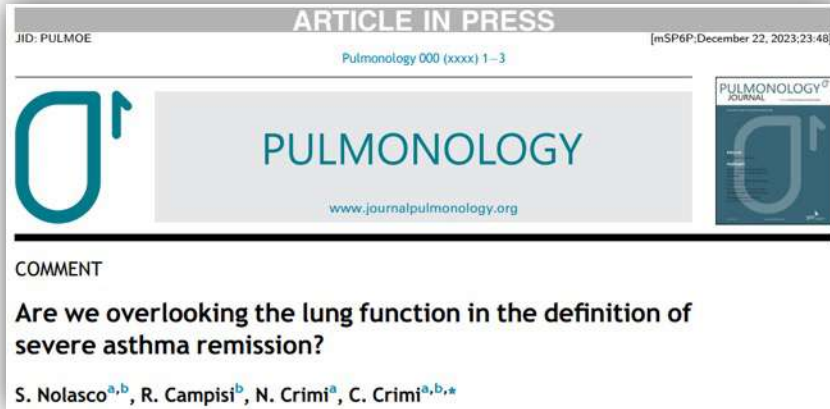




# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



# Posible trayectoria en el AG + biológicos



**Futuros estudios deben incluir el análisis del deterioro de la función pulmonar (24 meses), utilizando como referencia el mejor valor personal** obtenido durante los primeros 12 meses de tratamiento.

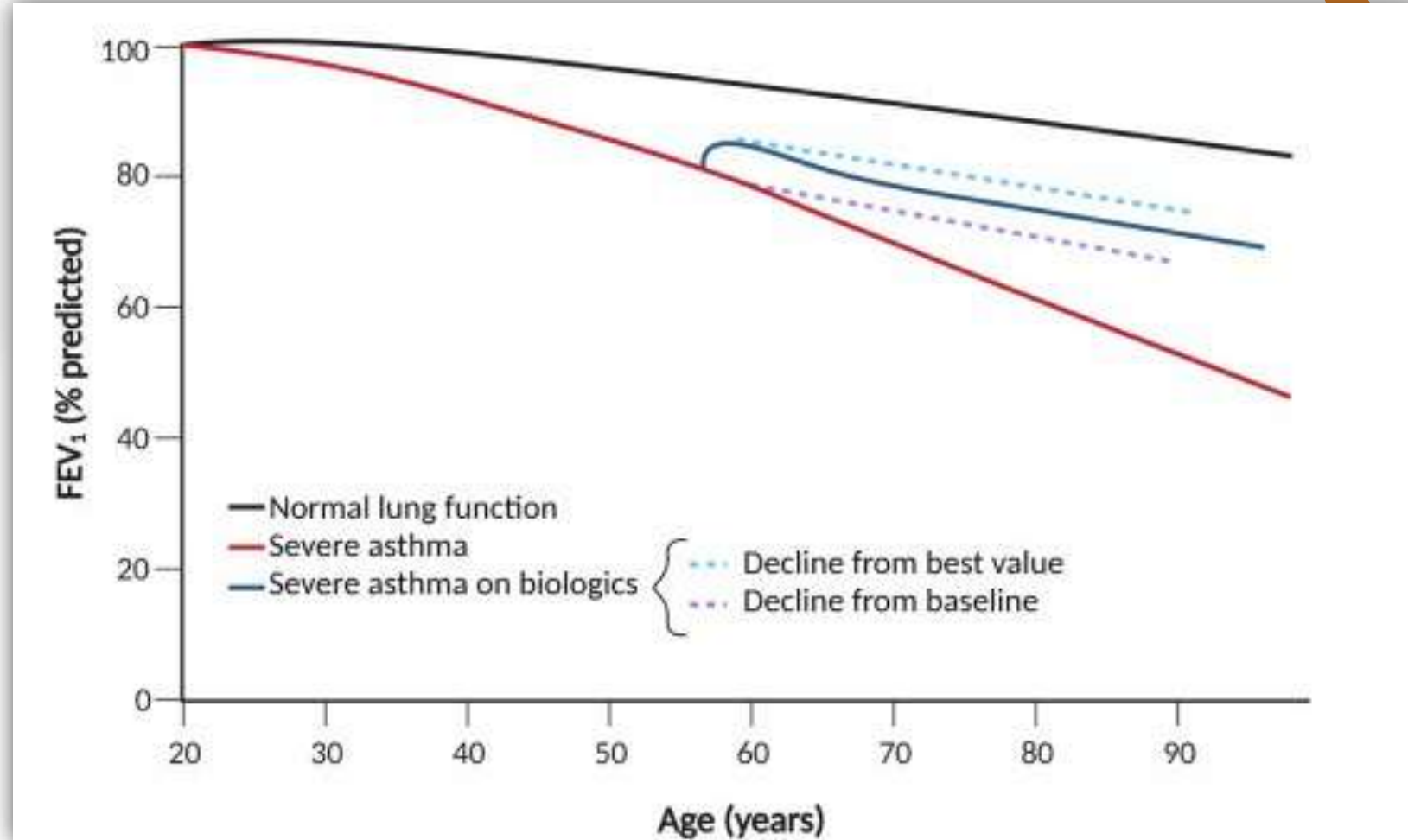
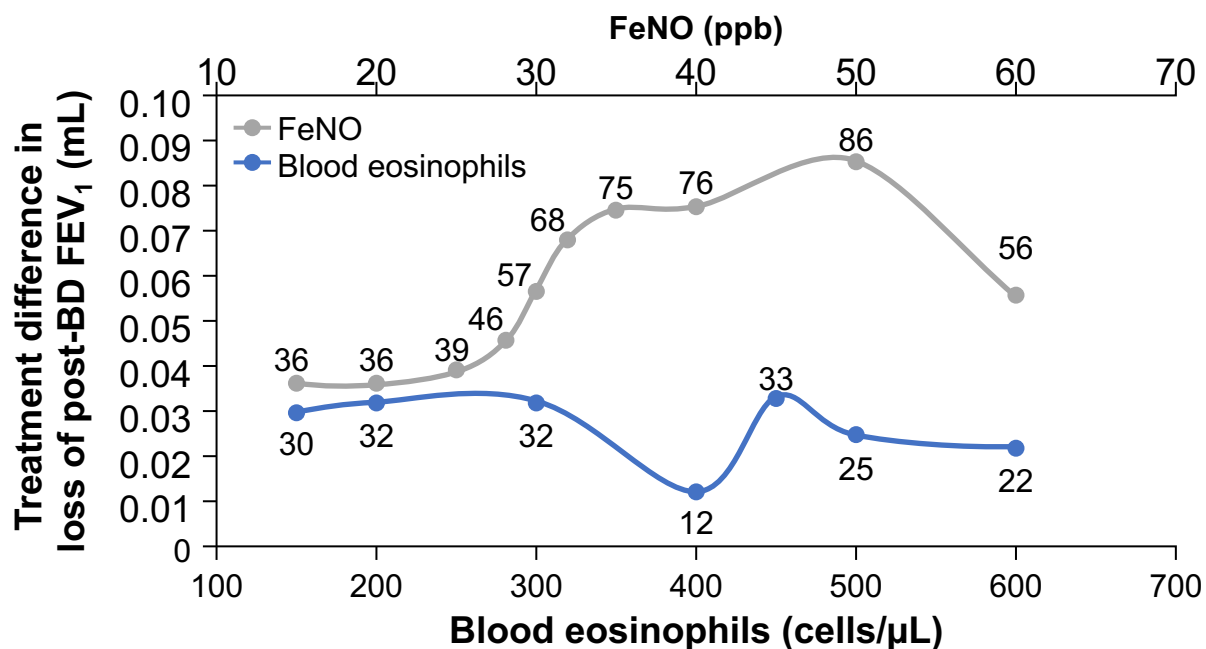


Fig. 1: propuesta de evaluación del deterioro de la función pulmonar.

# Diferencia en la pérdida de función pulmonar en poblaciones estratificadas por FeNO y EOS en sangre



Diferencia en post-BD FEV1 en poblaciones definidas por biomarcadores T2 (mL/año)

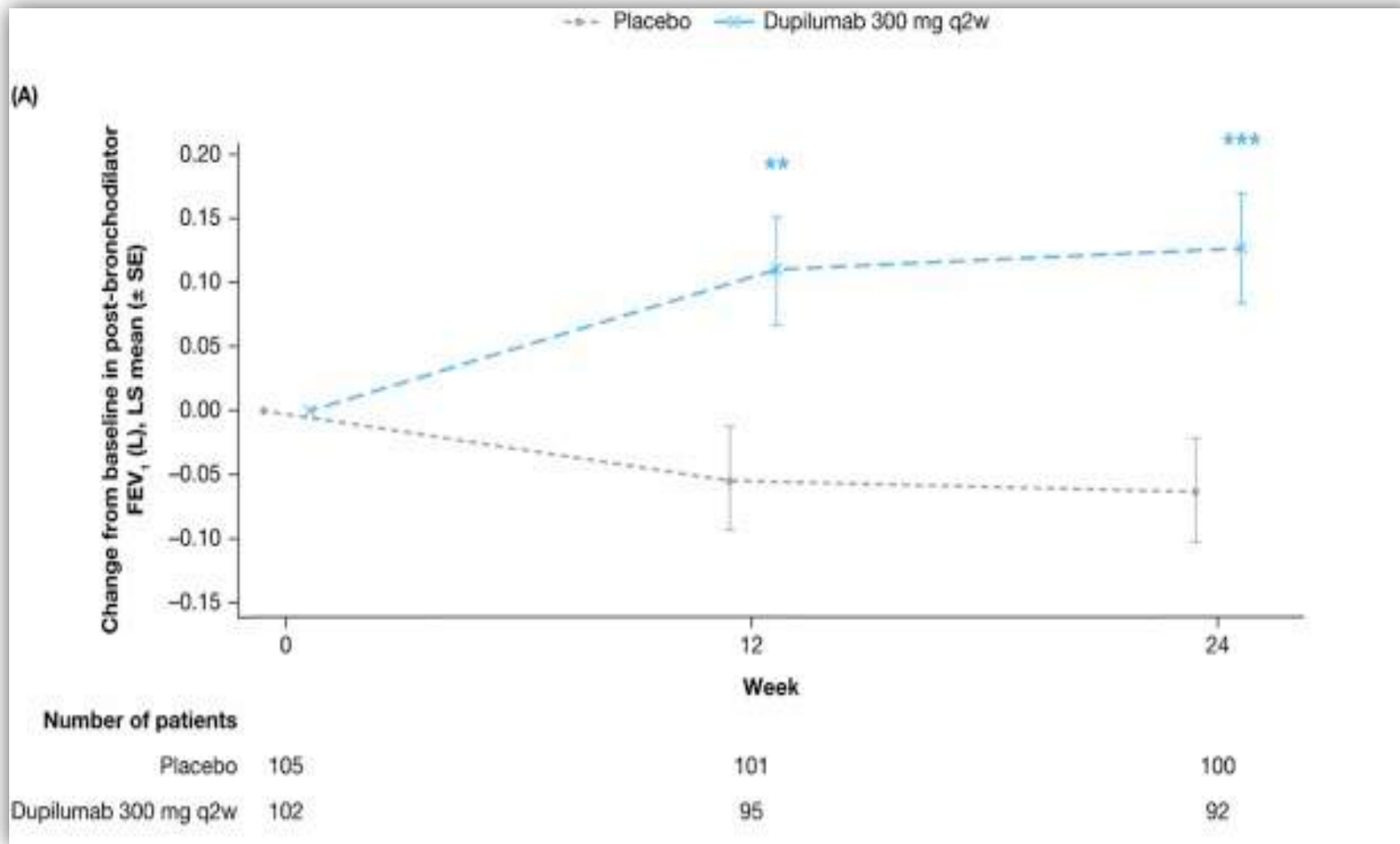


Treatment		Post-BD FEV1 change (mL/yr)		
	Subgroup	EOS <150	EOS ≥150	EOS ≥300
Placebo	FeNO <25	-49	-56	-71
	Dupilumab	-12	-17	-35
Placebo	FeNO ≥25	-116	-47	-59
	Dupilumab	4	-23	-30
Placebo	FeNO ≥50	-102	-122	-149
	Dupilumab	43	-41	-50

Adjusted for treatment, age, sex, height, region, baseline post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>, inhaled corticosteroids, and blood eosinophils.

BD, bronchodilator; EOS, eosinophil; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; ppb, parts per billion. Tabla adaptada de Pavord ID, et al. Presented at the American Thoracic Society International Congress, May 13-18, 2022; San Francisco, CA.

# Pendiente post-BD en VENTURE

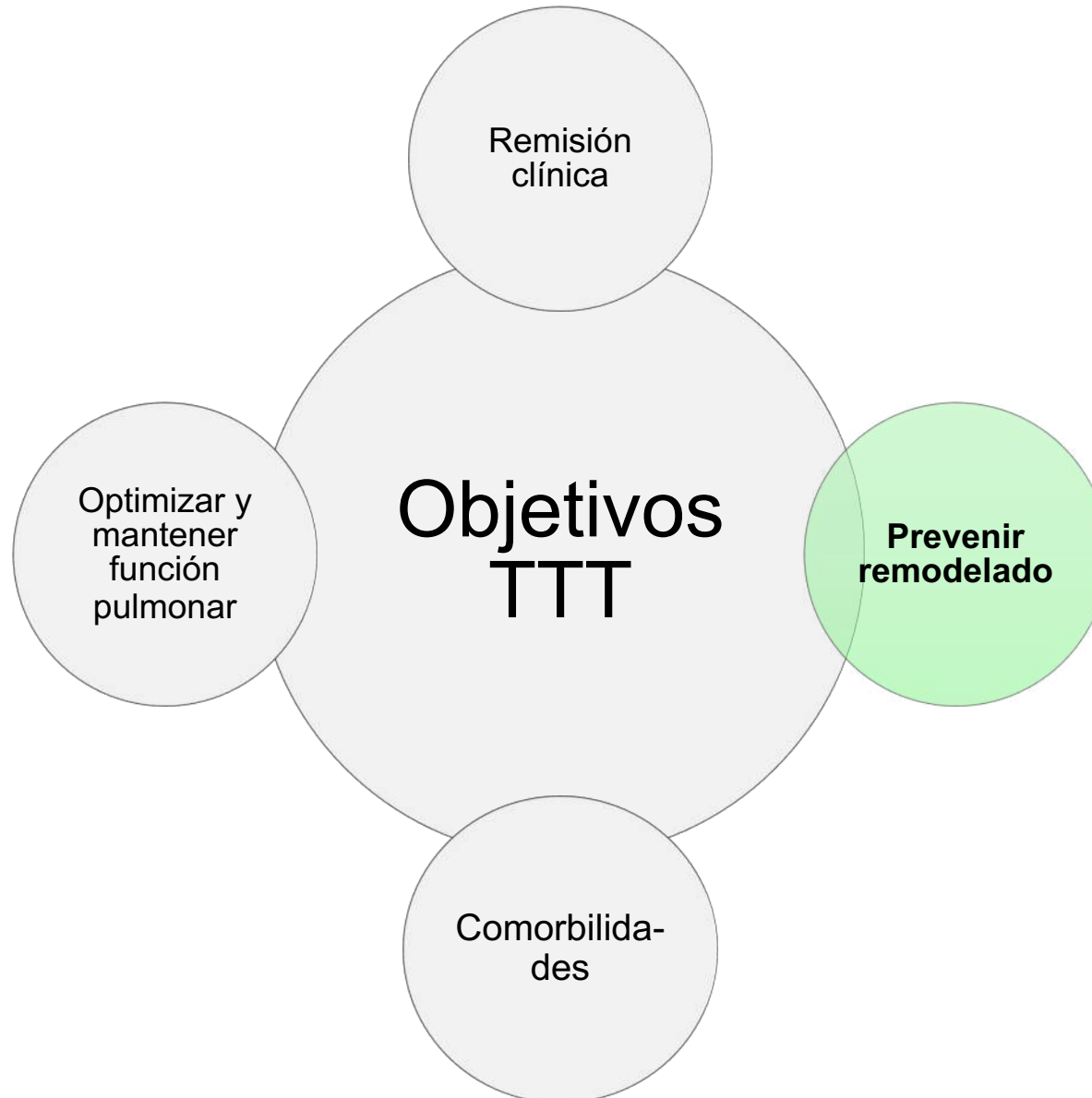


LS Cambio medio desde el valor basal en el FEV1 post-BD durante el periodo de tratamiento de 24 semanas en la población ITT.

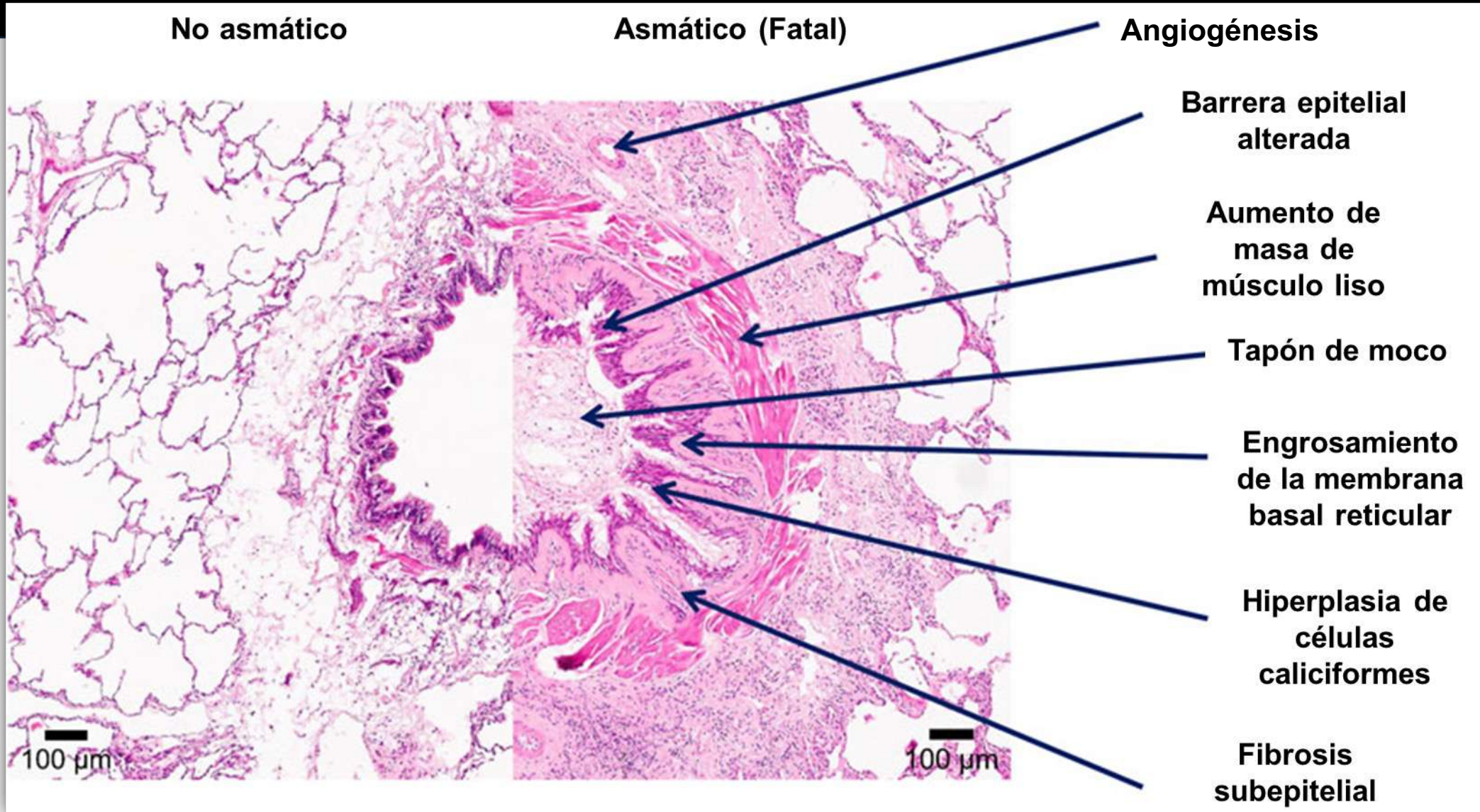
# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



# Vía aérea normal vs asma fatal



# ¿Cómo evaluar las características del remodelado?

## Limitaciones de las **técnicas tradicionales**:

- Biopsias: invasivas, hay estructuras que no pueden muestrearse, artefactos por aplastamiento con pinzas.

El futuro Gold Standard deben ser **técnicas de imagen**, como la TC y la RM. Permiten medir:

- Pared de las vías respiratorias in vivo y longitudinalmente.
- Identificación del atrapamiento heterogéneo de gas.
- Taponamiento de moco.

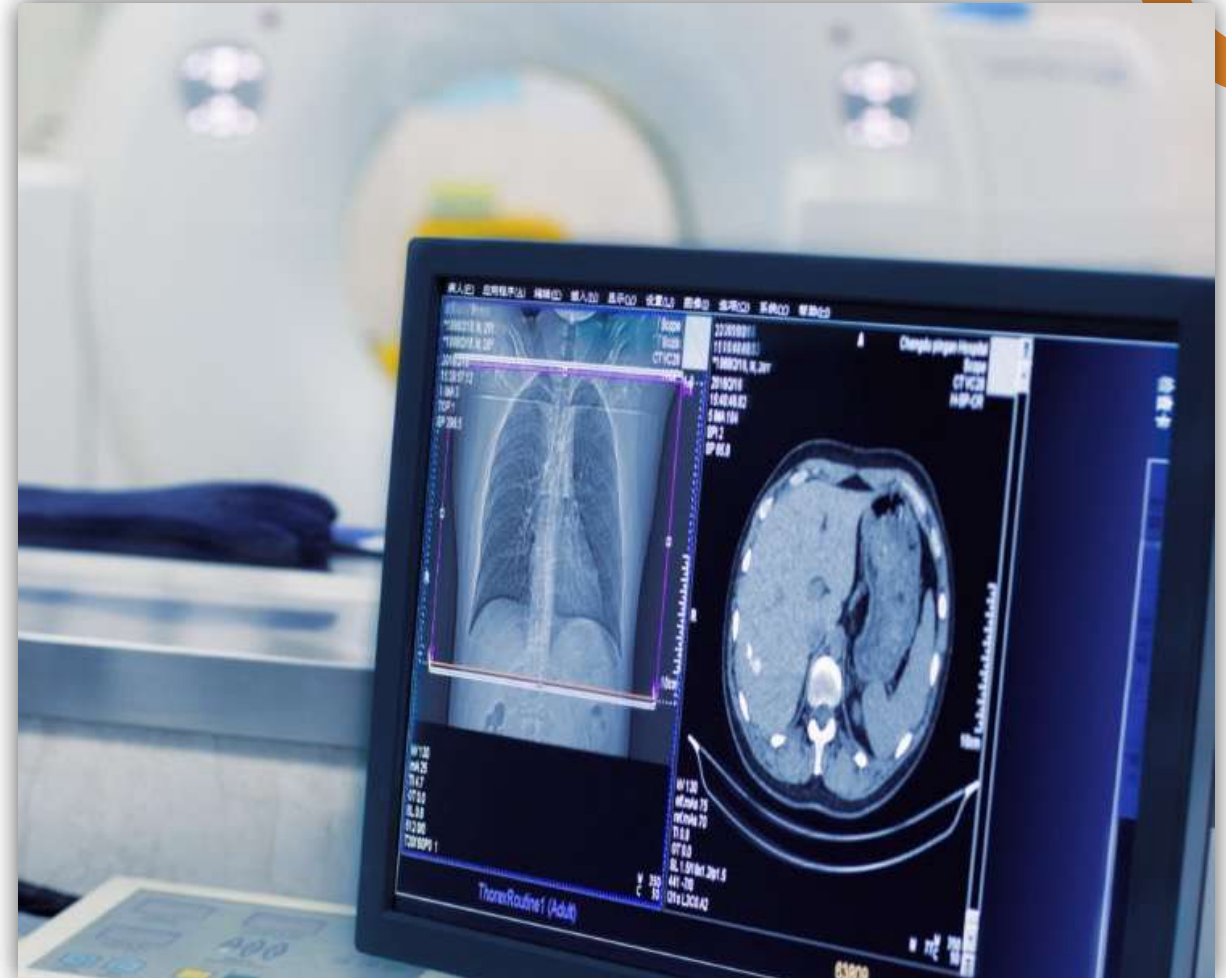






FIG  
muc  
(A)

(B)  
den  
(pul  
al ir

# Nuevas caracterizaciones

Pacientes ficticios generados por inteligencia artificial.

13

16

ofi

# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



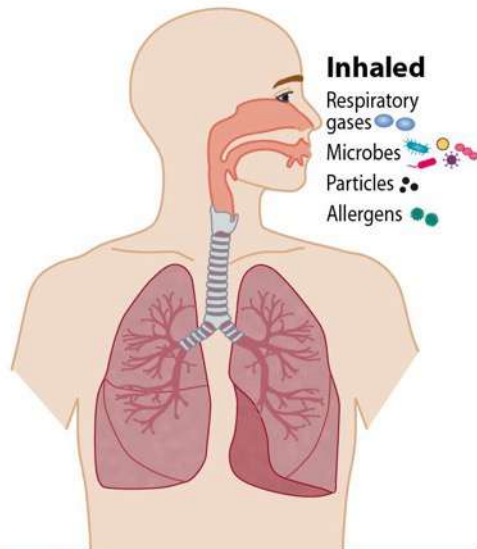
# Objetivos TREAT TO TARGET en el asma



**Upper airways**

**Sinonasal tract**

- Mucus with lipopolysaccharides, mucins
- Surfactants, lactoferrin, defensins kill or neutralize micro-organisms.
- Protease inhibitors defend against environmental proteases.
- MCC: Cilia move mucus with captured micro-organisms and particles away from lower airways
- Microbiota communicates with sinonasal barriers and host immune system
- PPRs detect PAMPs and DAMPs from foreign particles
- Active transport of particles, allergens
- Epithelial physical barriers: such as TJs, adherens junctions: with claudins, desmogleins, ZO, cadherins, connexins
- EMT turnover and repair. EMT related factors include such as MMPs, perlestin
- Epithelial basal progenitor cells: epithelial self-renewal, repair injuries

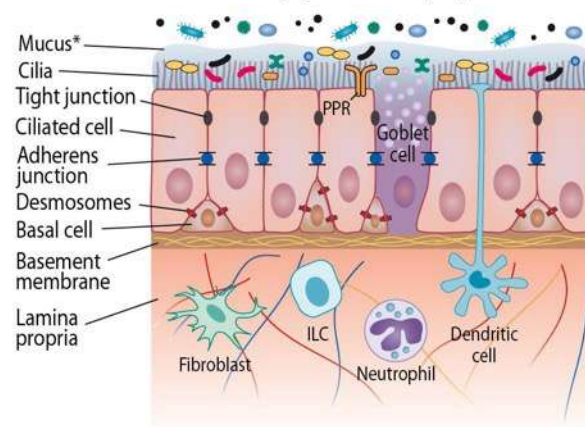


**Lower airways**

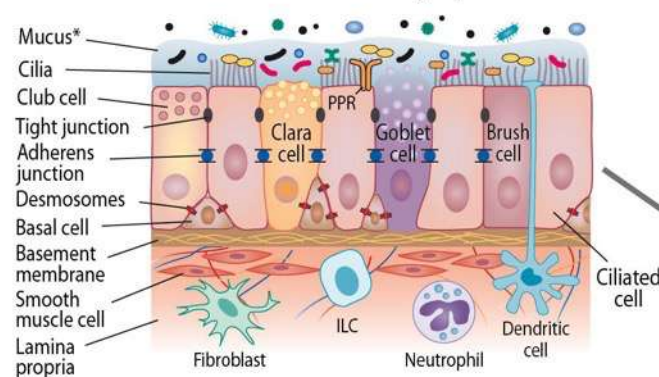
**Trachea, bronchi, bronchioles**

- Mucus secreted by goblet cells
- Mucins bind micro-organisms and disrupt bacterial aggregation.
- Lysozyme, lactoferrin, human-b-defensins, SP-A, SP-D to kill or neutralize micro-organisms
- MCC: Cilia move mucus away from lower airways. MCC is influenced by mechanical stress, inflammatory and neurochemical signals
- Microbiota communicates with barriers and host immune system
- PPRs detect PAMPs and DAMPs from foreign particles -> homeostasis or immune responses
- UPR helps in clearing pathogens and infection
- Epithelial physical barriers: TJs, adhesions; with surface galxes, claudins, connexins, paranexins, ZO
- Smooth muscle contraction: acetylcholine, histamine, cysteinyl leucotrienes

**Normal upper airway epithelium**

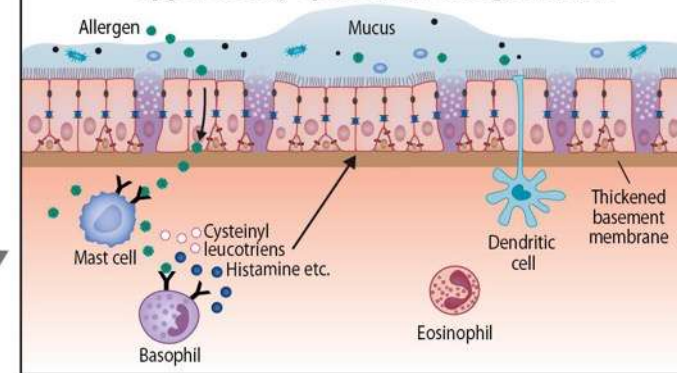


**Normal lower airway epithelium**

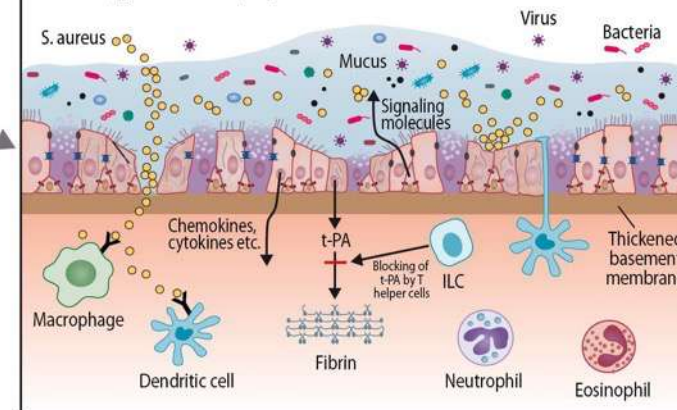


\*Mucus + lipopolysaccharides, mucins, surfactants, lactoferrin, defensins, protease inhibitors

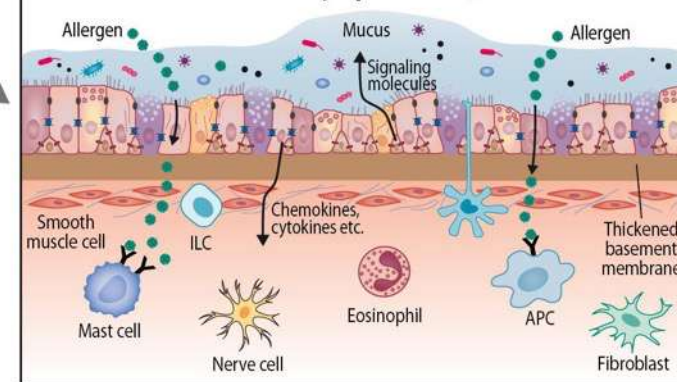
**Upper airway epithelium, allergic rhinitis**



**Upper airway epithelium, chronic rhinosinusitis**



**Lower airway epithelium, asthma**





Y ahora, ¿qué?

# Hay dos posibles situaciones:

**YES,  
YES  
AND  
YES**

**YES, BUT...**

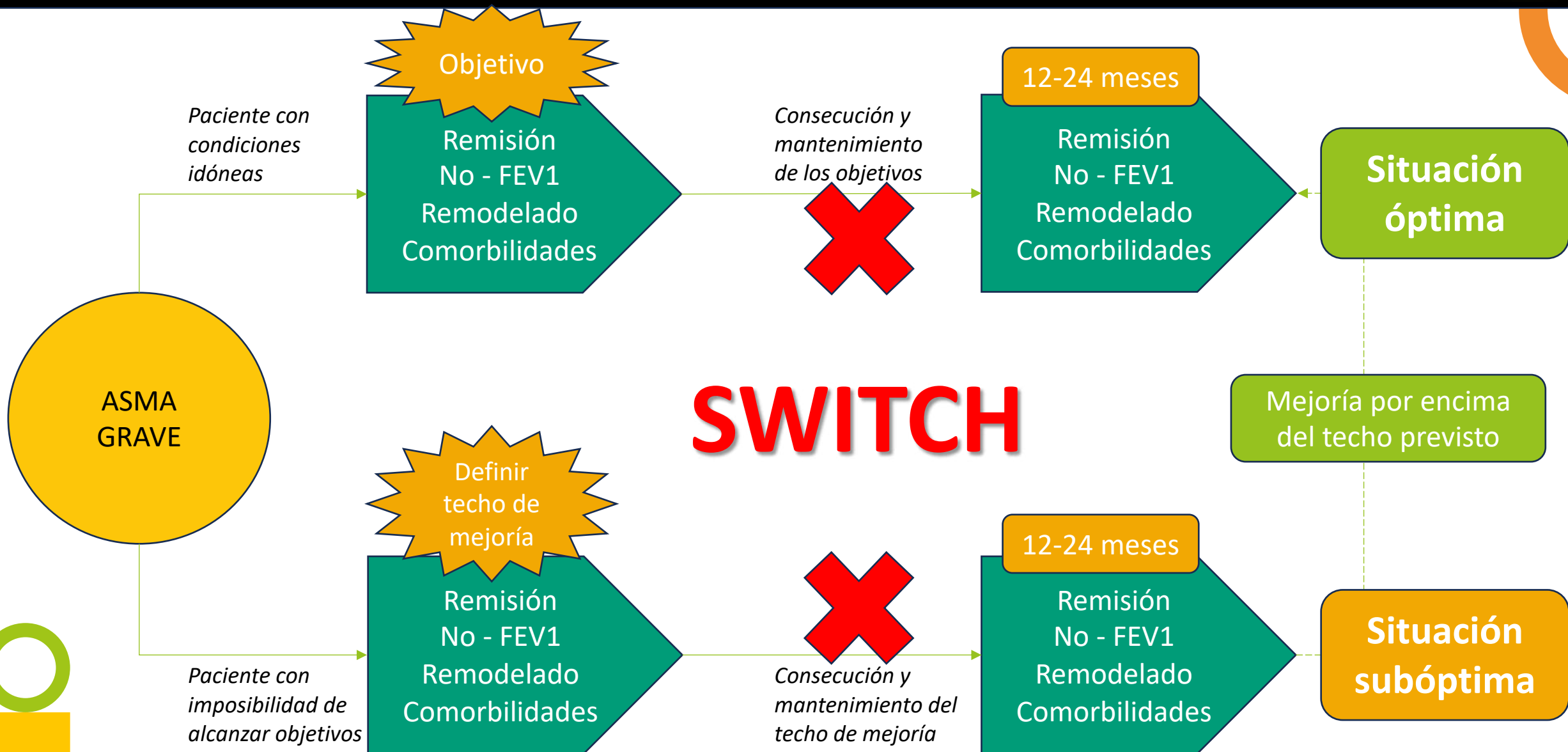
- **Óptima:**

- Pacientes con factores predictores de buena respuesta:
  - Perfil marcado T2
  - Mejor FEV1 basal
  - IMC
  - RSCcPN
  - Naive
- Pacientes con menor remodelado

- **Subóptima:**

- Pacientes con factores predictores de peor respuesta:
  - T2 bajo
  - FEV1 basal bajo
  - Fallo a MAb previo
- Pacientes con un remodelado más avanzado (ATENCIÓN AL MOCO!!!!!!!)

# Planteamiento TTT en el asma



# Planteamiento TTT en el asma







# Conclusiones

**El Podemos aplicar el TTT al asma**

**Los dominios deben ser validados, pero podrían ser remisión, remodelado, mantenimiento de la función pulmonar y comorbilidades**

**En los pacientes idóneos HAY QUE IR A POR TODAS**

**En los pacientes más complejos hay que definir el techo, pero igualmente IR A POR ÉL**



### 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



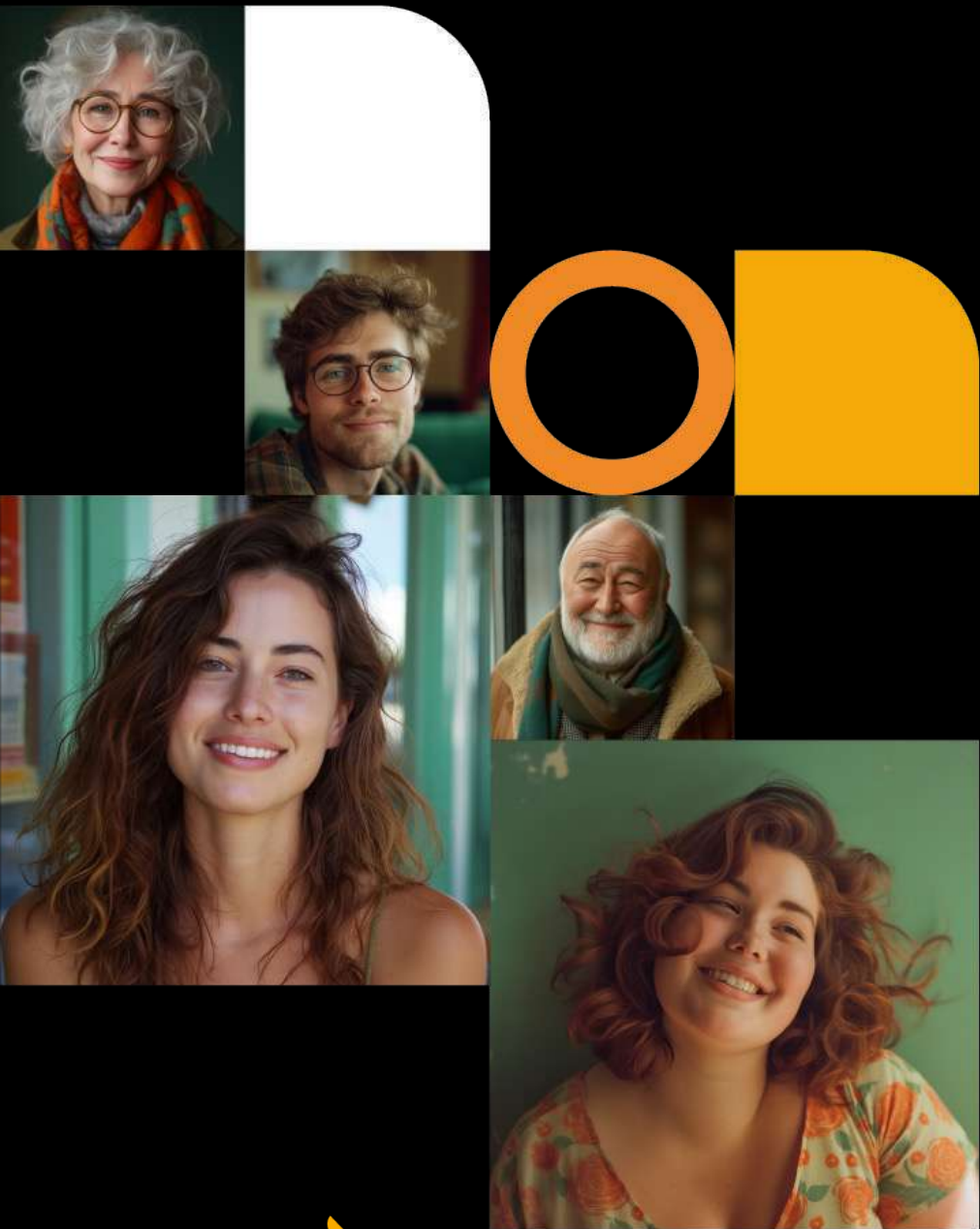
DUPIXENT®  
200 mg pluma



DUPIXENT®  
300 mg jeringa



DUPIXENT®  
300 mg pluma



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

**sanofi**