24 al 27 de septiembre
2019

Rosario
Santa Fe, Argentina

Enfermedad alérgica respiratoria. ¿Qué debemos conocer para prevenir?

Abordaje con medicamentos biológicos: estado actual y perspectivas futura

CURSO: AVANCES EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS
EN EL SIGLO XXI

Claudio A S Parisi

Servicio de Clínica Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires

Clínica Pediátrica
HOSPITAL ITA
de Buenos Aires

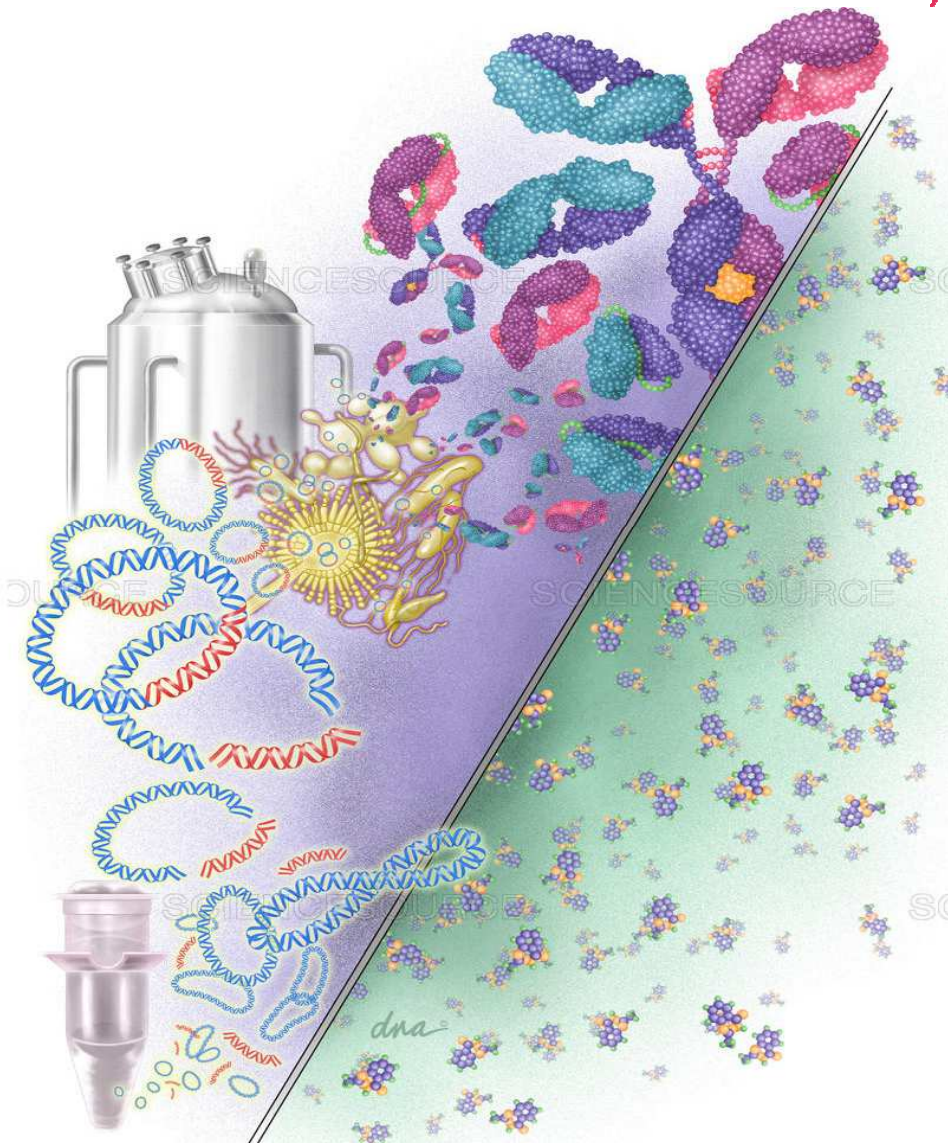
Si no hay 2 personas iguales ¿cómo podemos imaginar que una misma enfermedad se va a expresar de igual manera en dos personas diferentes ?

20 años sin grandes novedades

Descubrimiento de Mecanismos inmunológicos celulares y moleculares de las enfermedades alérgicas [1,2]

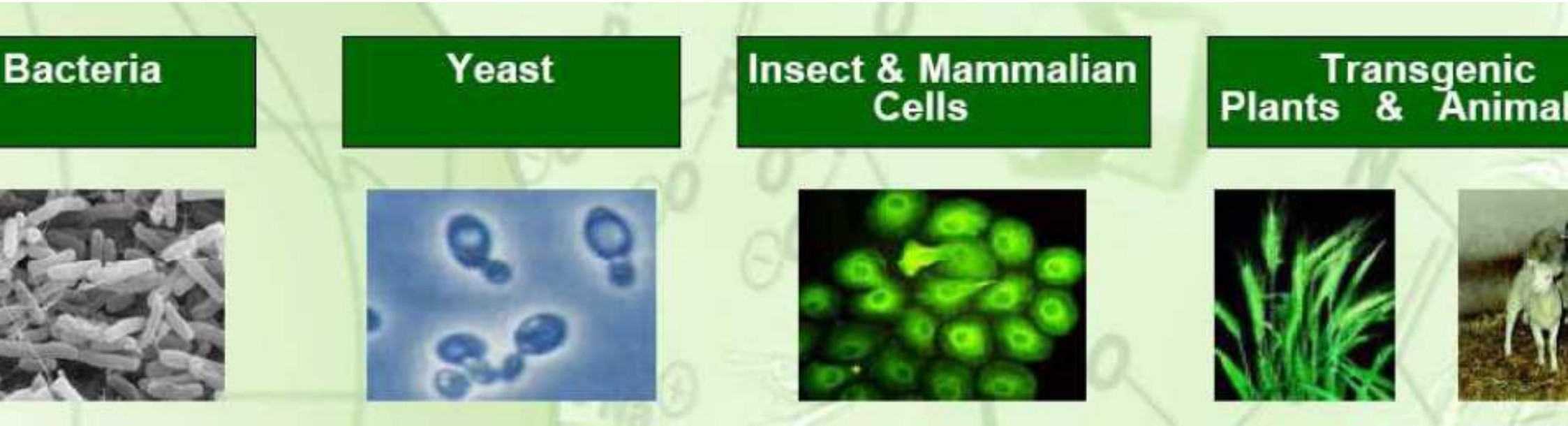
Entendimiento de las funciones, de la regulación recíproca, y del contrapeso de los diferentes subtipos de células inflamatorias y también estructurales.

Desarrollo de fármacos biológicos dirigidos a mensajeros intercelulares o a sus receptores. [3]



1. Rondon C et al. Allergy.2018;73(4):905-915. 2. Eckl-Dorna J et al. Allergy 2018;73(5):1003-1012. 3. Bolligan KF et al. Allergy 2017;72(6):839-841.

Un **biológico** es todo medicamento producido por un ser vivo



roorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos de origen humano o anir

seños celulares biotecnológicos”

Interferones, Insulina, Hormona del crecimiento, Anticuerpos monoclonales **...**

Biológicos

- Altamente selectivo
- Basado en la inhibición de un blanco específico molecular o celular directamente involucrado en la patogénesis de la inflamación alérgica.

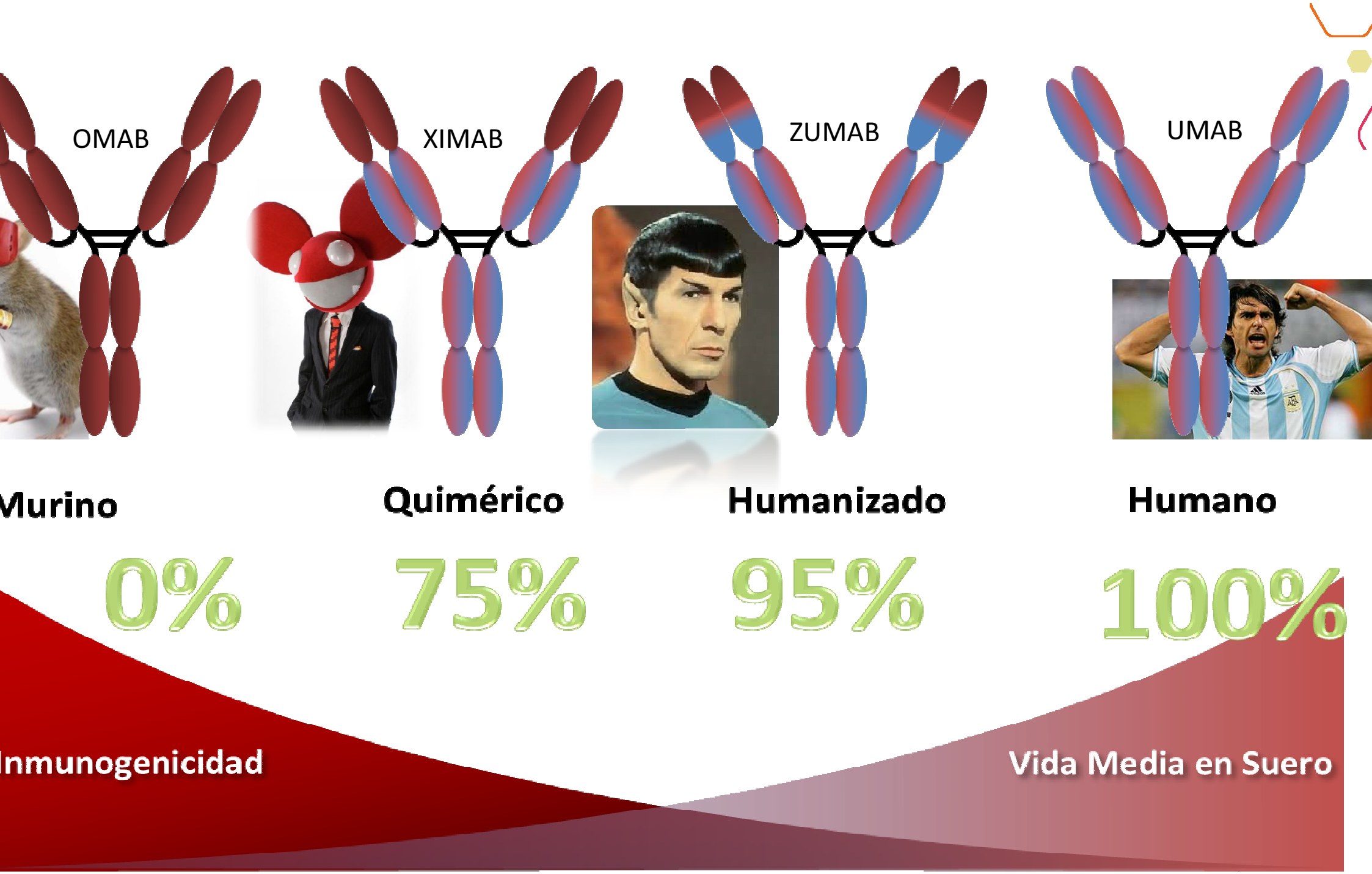
Pepper AN et al. JACI Pract.2017;5:909-916

Tipos de Biológicos

pción de clases de agentes bioterapeuticos		
bioterapeutica	**Descripción**	**Ejemplos**
uerpos monoclonales	Anticuerpos creados por un linaje clonal simple **diseñados para hacer blanco en un epitope específico**	Quimérico: Infliximab (anti TNF) Humanizado: Omalizumab (anti IgE) Humano: Adalimumab (anti TNF)

Brooke IP et al. Immunol Allergy Clin N Am 2017;37:247-259

984 Cesar Milstein y Georges Khöler : Hibridoma para la producción de anticuerpos monoclonales


OMAB
XIMAB
ZUMAB
UMAB
Murino
Quimérico
Humanizado
Humano
0%
75%
95%
100%
Inmunogenicidad
Vida Media en Suero

984 premio Nobel

2005 FDA aprueba Omalizumab

2015 FDA aprueba 13 monoclonales

Se estima que en 10 años el 80 % de los nuevos fármacos serán Biológicos

Llegaron par quedarse

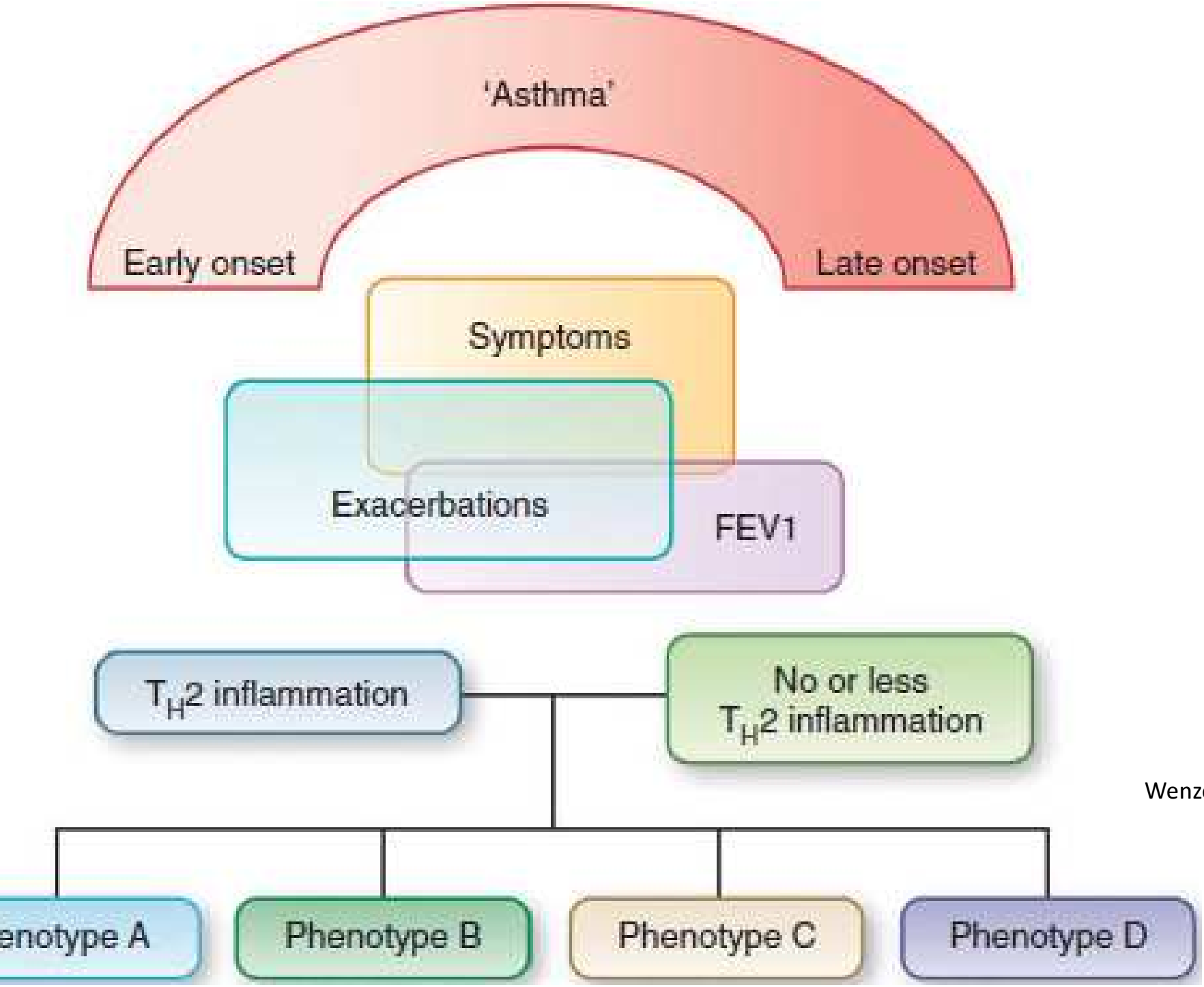
Alergias alimentarias

Asma

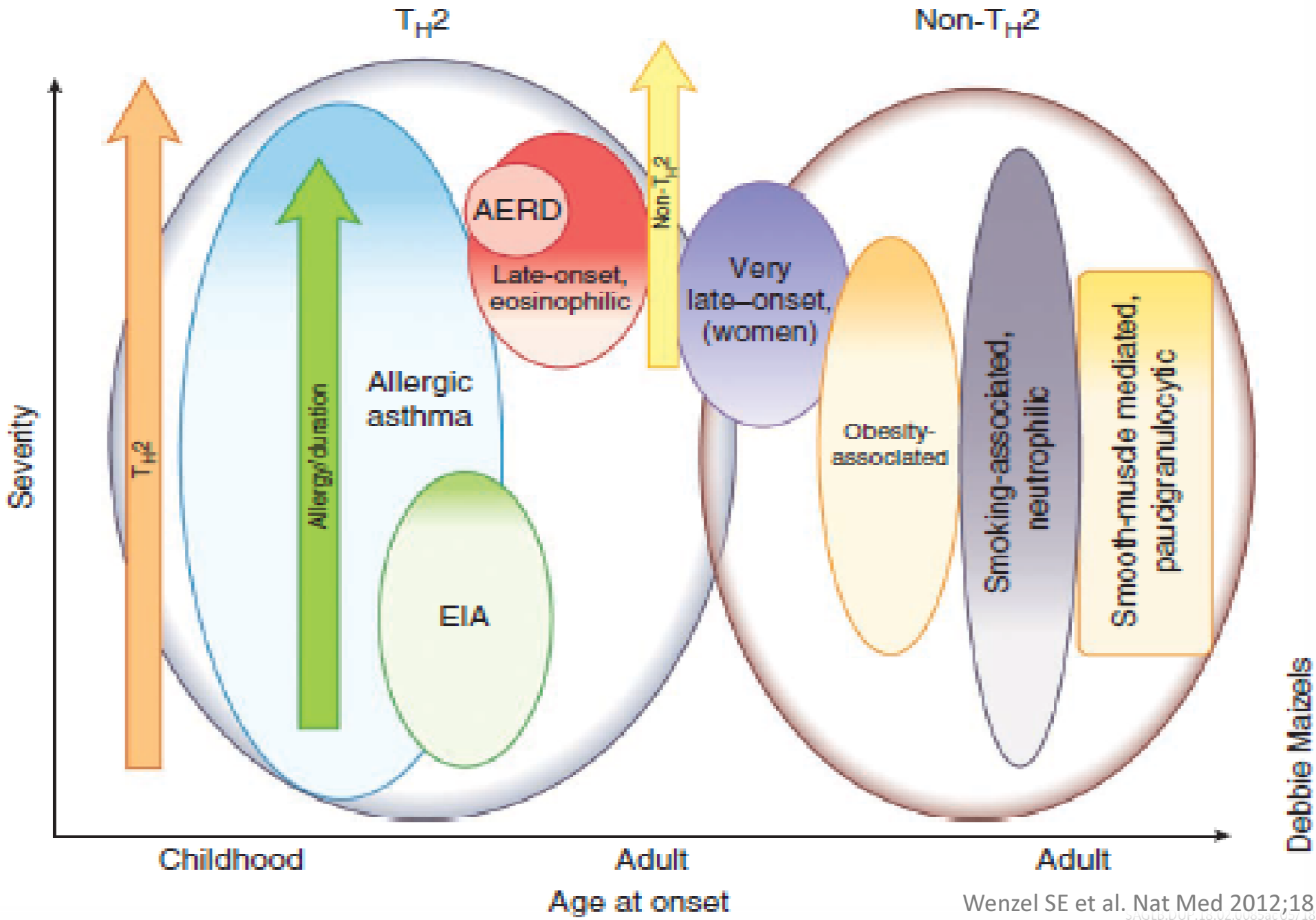
Urticaria

Dermatitis Atópica

Terapias con biológicos en enfermedades alérgicas



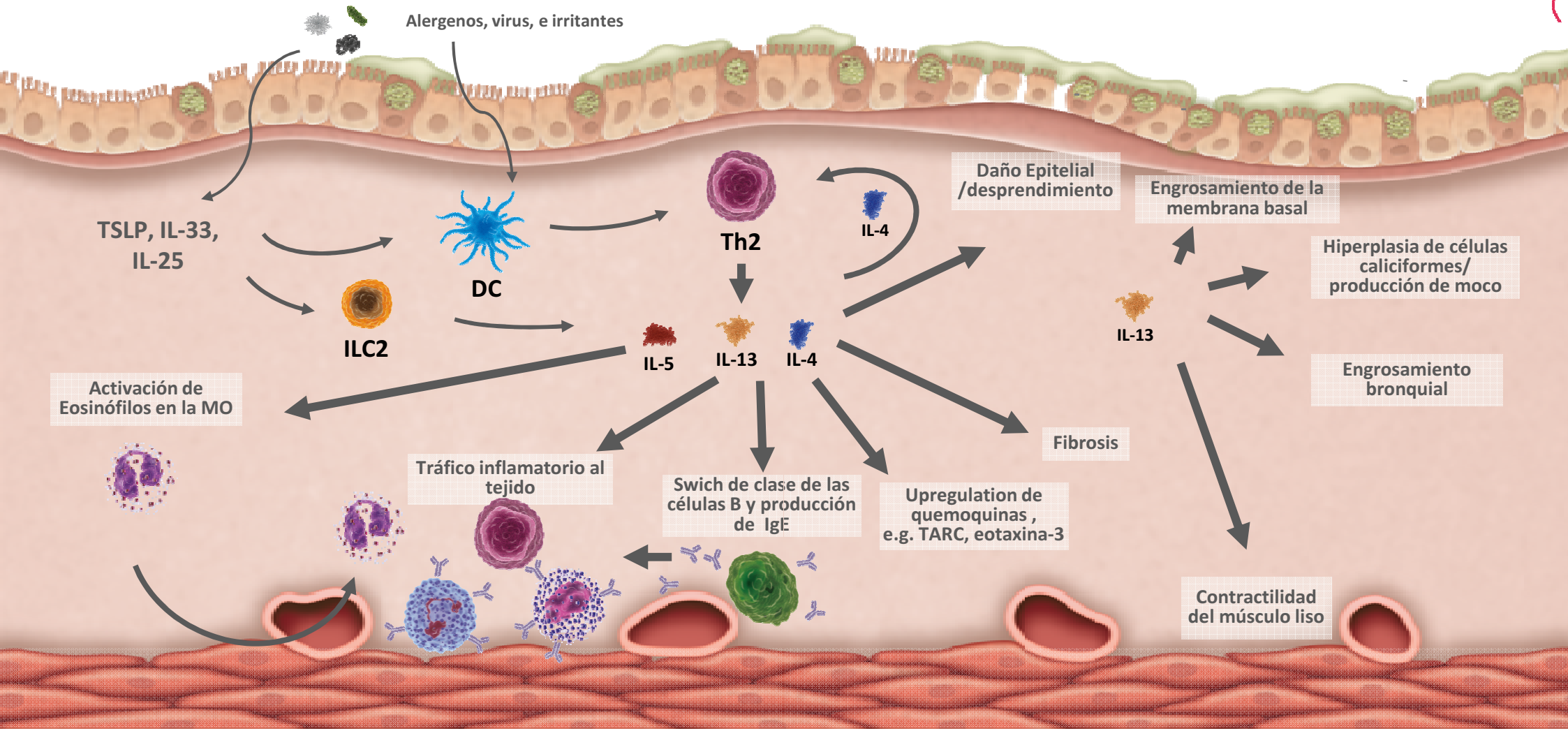
Wenzel SE et al. Nat Med 2012;18:716



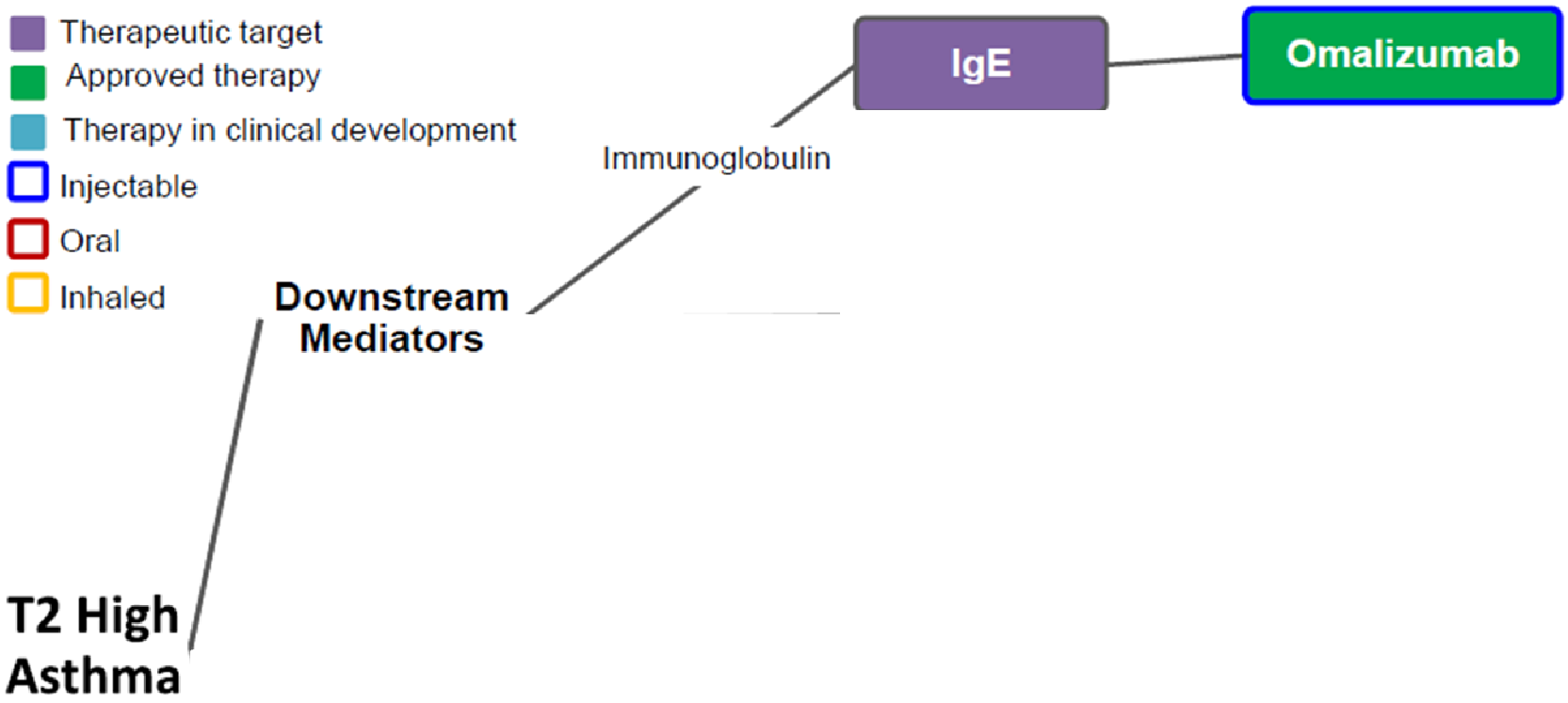
Wenzel SE et al. Nat Med 2012;18:716-25

HELP!

El interjuego entre las células y mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en la infalmación T2 que apuntala la fisiopatología del asma [1–11]



ML, Wenzel SE. *Allergy Asthma Immunol Res*.2017;9:3–14. 2. Gandhi NA *et al. Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50. 3. Brusselle GG *et al. Nat Med* 2013;19:977-–979. 4. Santini G *et al. Expert Opin Investig* 2017;26:357–366. 5. Paul WE, Zhu J. *Nat Rev Immunol* 2010;10:225-–235. 6. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med* 2017;377965–976. 7. Peters MC *et al. Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:71. 8. Shinkai A *et al. J ol* 1999;163:1602–1610. 9. Borchers MT *et al. J Leukoc Biol* 2002;71:1033–1041. 10. Nonaka M *et al. Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:327-–341. 11. Takayama G *et al. J Allergy Clin Immunol* 2006;118:98–



Pepper AN et al. JACI Parct. 2017;5:909-916

Anti IgE

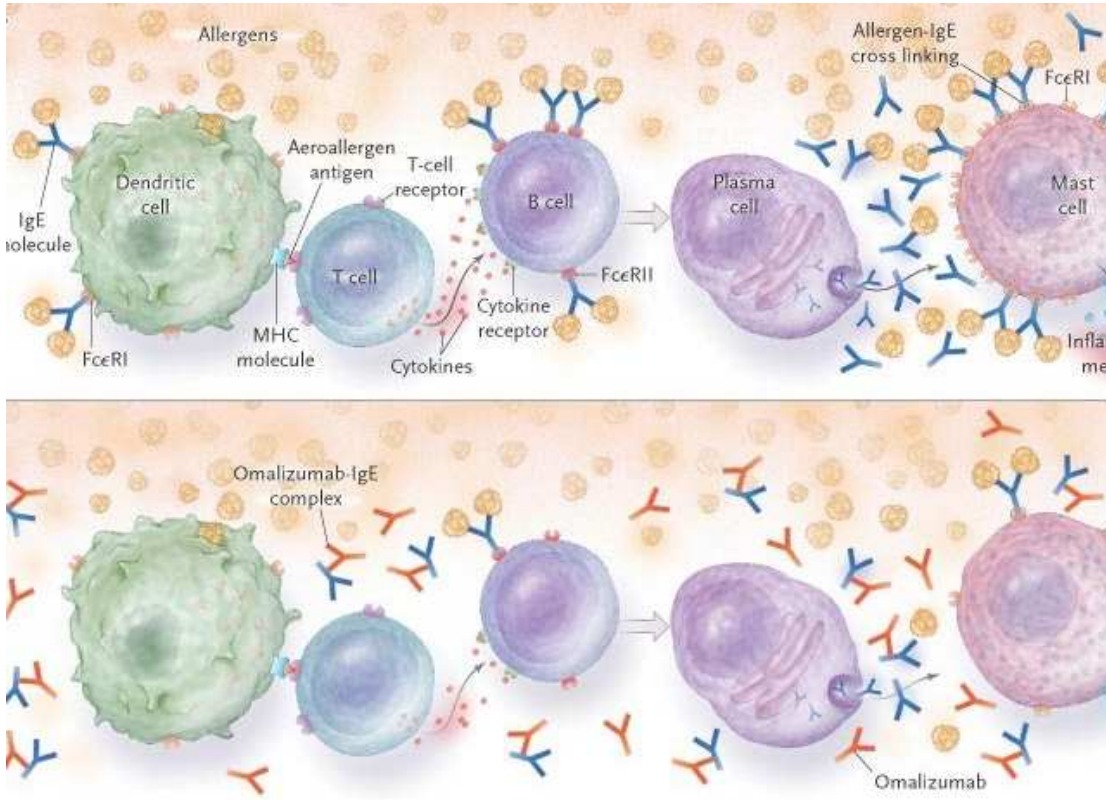
malizumab es el primer biológico disponible para
oblación pediátrica para asma severo [1]

n mayores de 6 años

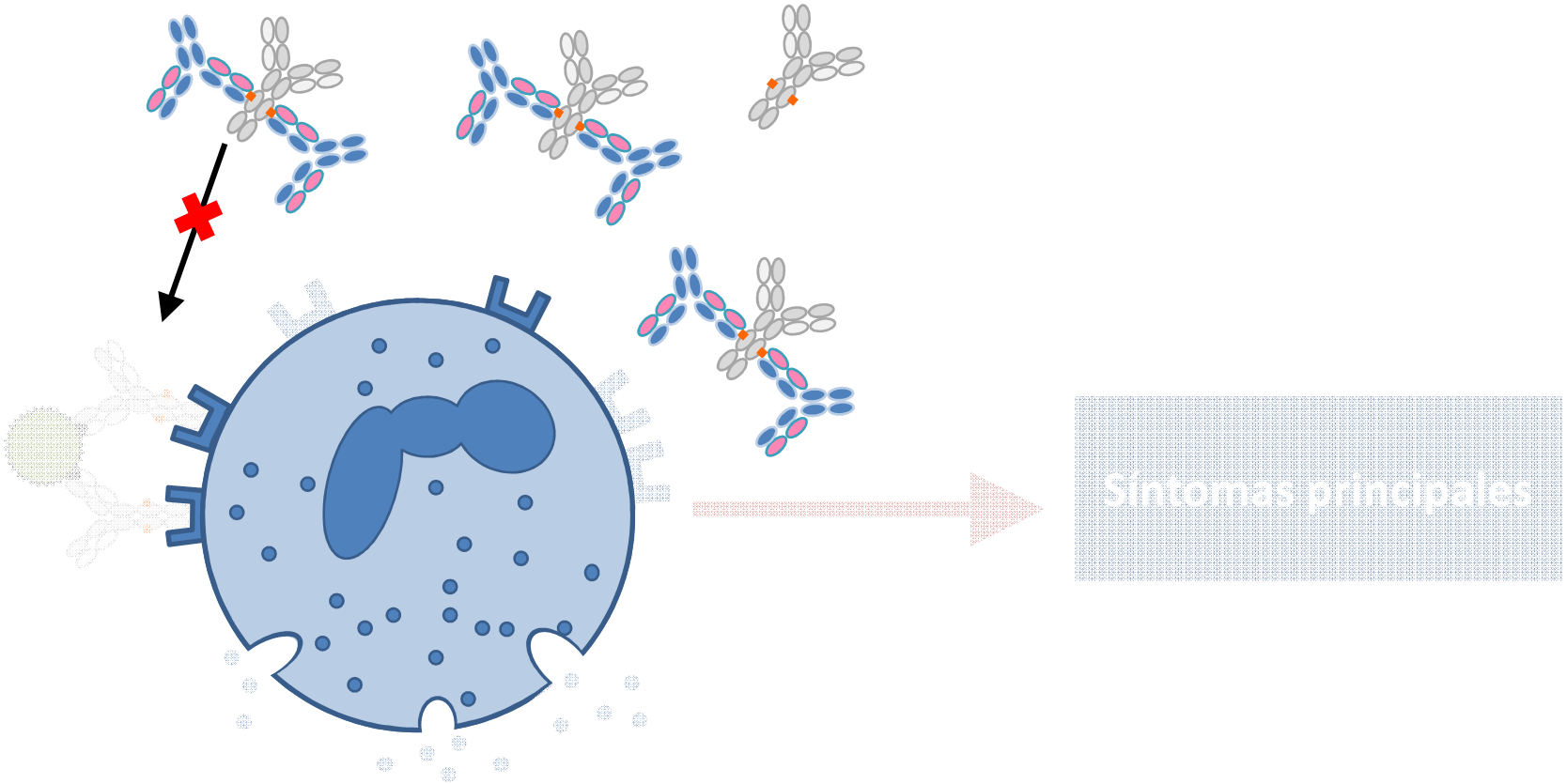
iños con asma severo con IgE >30 y< de 1500

E específica para al menos 1 alérgeno

C cada 2 a 4 semanas dependiendo del peso y del
alor de IgE



1. Licari et al. Exp Opin Durg Discover. 2015;10:1033-1042



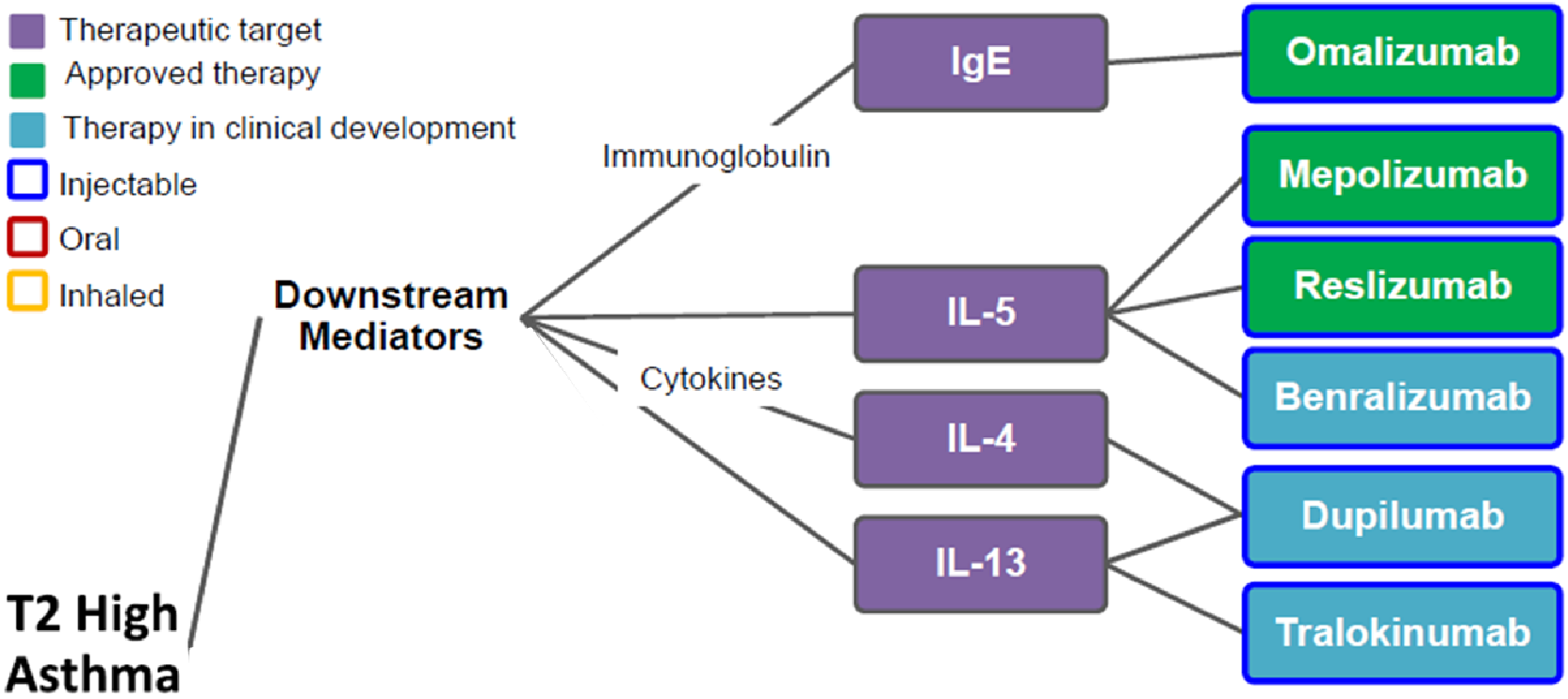
isminuye la liberación de mediadores inflamatorios.

egistrado hace más de 10 años

educe el número de exacerbaciones, mejora el control del asma y la calidad de vida, disminuye las exacerbac

stacionales por cuadros virales [2]

Licari et al. Exp Opin Durg Discover. 2015;10:1033-1042. 2. Cardet JC et al. JACI 2019;143:923-926
Boushey H. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S77–83; 2. Hochhaus G, et al. Curr Med Res Opin 2003;19:491–8;
Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology (4th edition) Ch 19.



Pepper AN et al. JACI Parct. 2017;5:909-916

IL-5

polizumab:

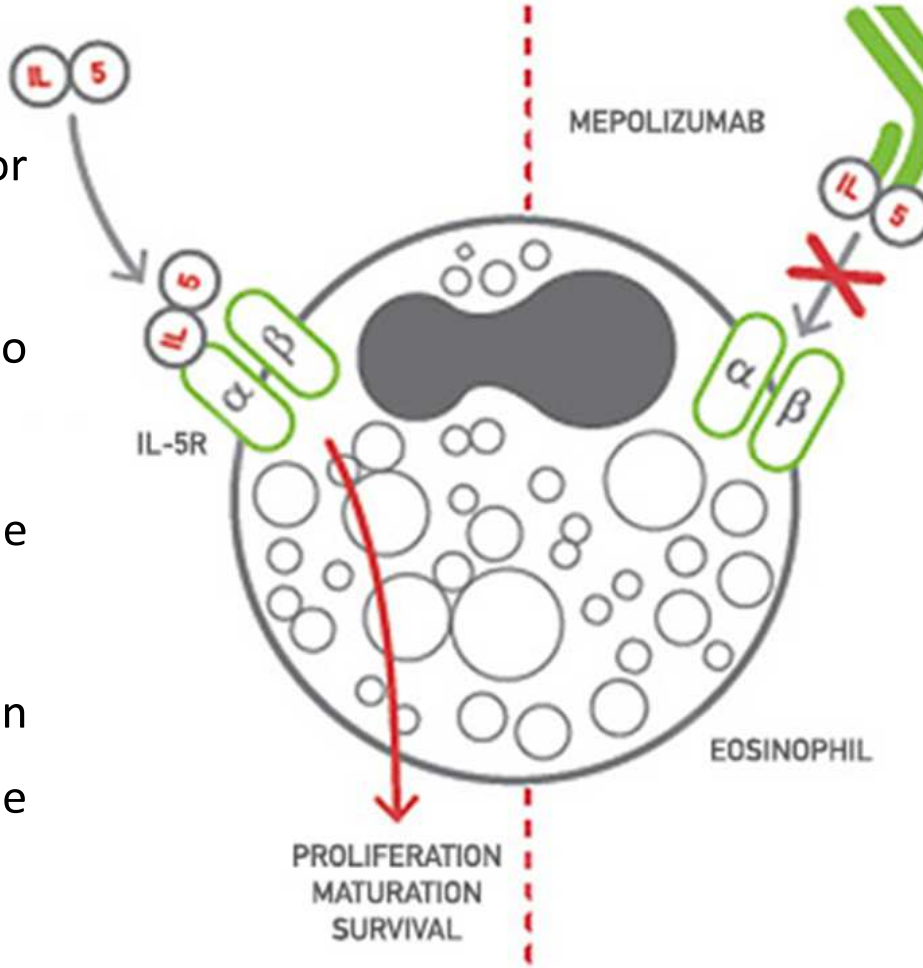
Actúa contra la IL-5 circulante previniendo la unión con el receptor L-5/IL-5Rα sobre la superficie de los eosinófilos [1]

2015 se aprobó para el uso en niños , mayores de 12 años y luego en mayores de 6 años, no aún en nuestro país. [2]

100 mg en adultos y niños mayores de 12 años, 40 mg en niños de 6 a 11 años SC [1, 2]

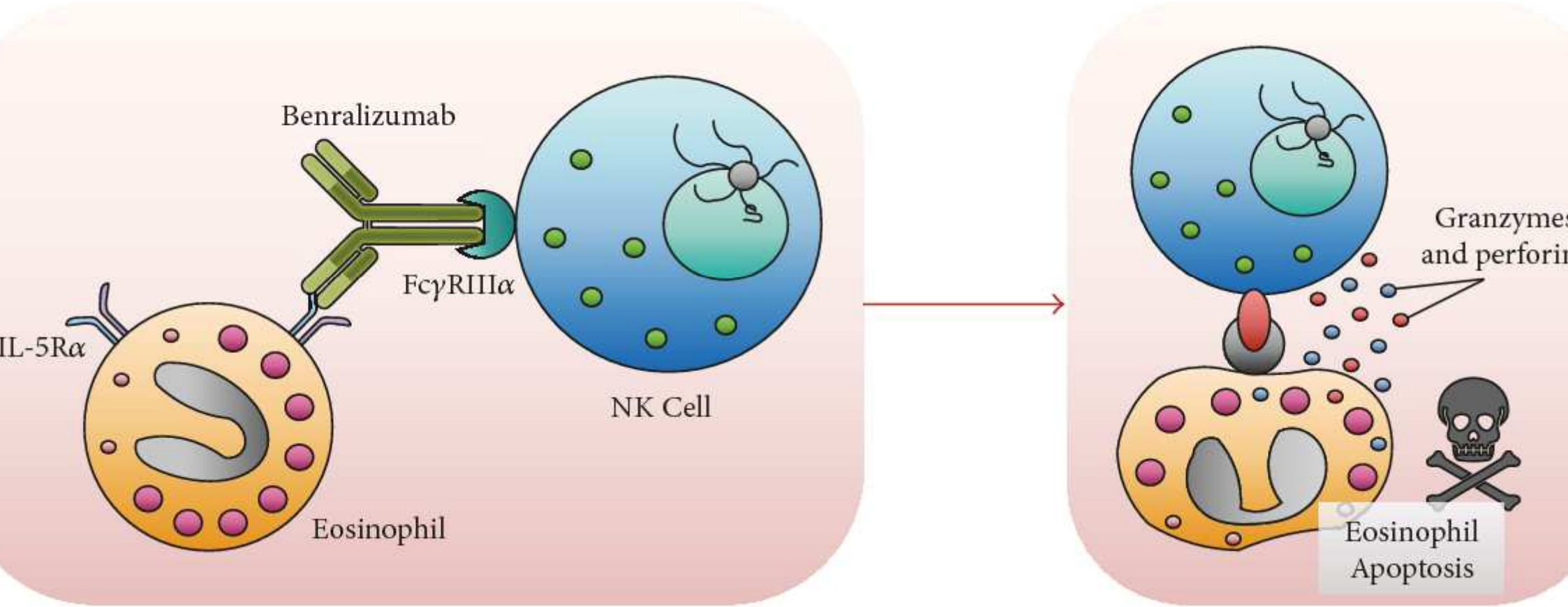
Disminuye el número de exacerbaciones, mejora la función pulmonar , mejora la calidad de vida, y disminuye el uso de corticoides orales.

Parece ser seguro en niños pero hay pocos datos [3]



1. Nucala GSK prescribin information. 2. Nucala EMA Approval 3. Licari A et al. Frontiers in Pediatrics 2019; 7: 289

Benralizumab



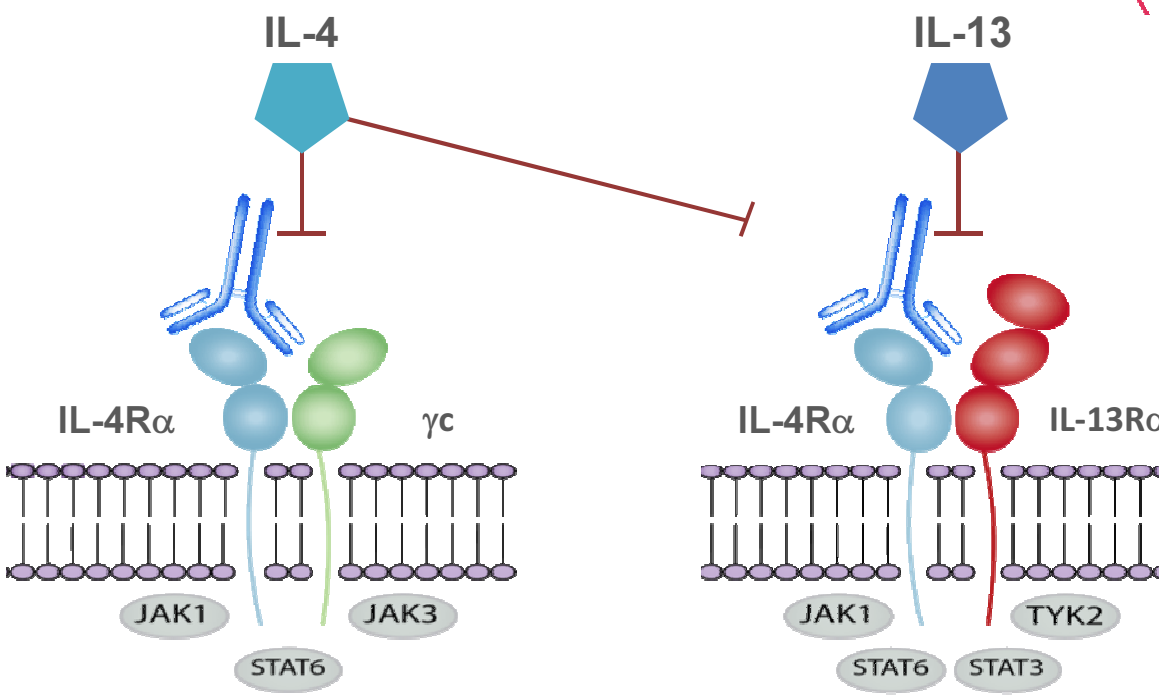
IL-4/13

upilumab : aprobado en pacientes con asma
oderado severo con eosinofilia periférica [1]

ejora el FEV 1 , reduce las exacerbaciones (> 300
os) [2,3]

n 2017 comenzó un estudio en niños entre 6 y 12
ños[4]

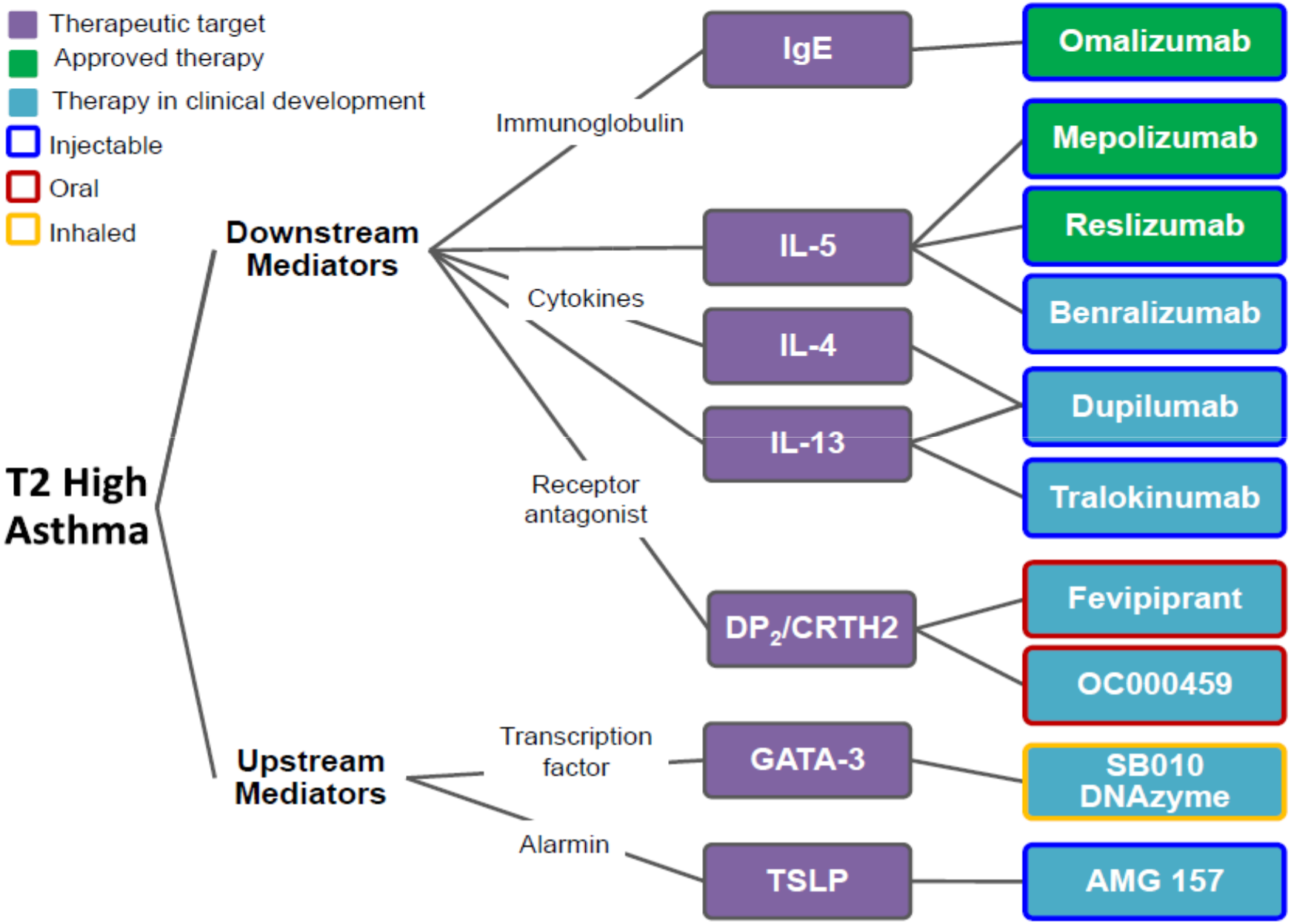
probado para mayores de 12 años no en nuestro
aís.



Type I Receptor[1]
B cells, T cells, monocytes, eosinophils, fibroblasts

Type II Receptor[1]
Epithelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts monocytes, activated B ce

1. Santini G et al. Exp Opin Invest drugs. 2017; 26:357-366. 2 Castro M etl Al. NEJM 2018; 378: 2486-96 3. NCT02528214. 4. NCT02948959



Pepper AN et al. JACI Parct. 2017;5:909-916

Terapias biológicas — Criterios de eligibilidad — Predictores de buena respuesta

Anti IgE

- > 6 años
- Asma Alérgico severo
- Sensibilización x SPT o ELISA
- IgE elevada en el rango
- Exacerbaciones en el último año

- Eos > =260
- FeNO > = 20 ppm
- Comienzo en la niñez
- Síntomas mediados por Aeroalerg

Assaff S et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019; 19:379-386
GINA. 2019 www.ginasthma.org (mayo 2019)

Indicados en los casos graves cuando la terapéutica habitual no controla la enfermedad

Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction

Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA

2019

Asthma medication options

Adjust treatment up and down for individual patient needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER to prevent exacerbations and control symptoms	As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA. Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Add low dose OCS; but consider side-effects
Other controller options	Low dose ICS taken whenever SABA is taken†	Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †	Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #	
PREFERRED RELIEVER	As-needed low dose ICS-formoterol *		As-needed low dose ICS-formoterol ‡		
Other reliever option	As-needed short-acting β_2-agonist (SABA)				

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers
‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Paso 1: CS-Form CS + SABA

Rescate: ICS-Form SABA

Paso 2: ICS ICS-Form

Paso 3: HDM SLIT No Teoph

Paso 4: HDM SLIT Tiotropium

Paso 5: anti: IgE, IL-5/5R, IL-4R

Pendientes

omo predecir la respuesta al tratamiento?

uevos biomarcadores

ectos adversos a largo plazo de los biológicos?

guridad y eficacia en niños, embarazadas y

cianos ?

goritmos de tratamiento y guías

atamientos para los Fenotipos T2 bajos.

Breiteneder H et al. Allergy; 2019;00:1-19

Omalizumab 39500 pesos aprox (1 a 4 ampollas mensuales)

Mepolizumab 54500 pesos aprox

Es económicamente sostenible?

Los médicos deben ser prudentes en la selección de pacientes que requieren esta medicación

- **Futuro**
- **Esperanza**
- **Necesidad** de mejores métodos para fenotipificar utilizando biomarcoadores validados y reproducibles
- **Prudencia**

Huffaker M et al. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35:129-144

GRACiAS