



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

# **USO DE BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS: DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA APLICACIÓN CLÍNICA**

*Dr. Mario Calvo Gil*

*Past President - Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias*

*Prorrector - Universidad Austral de Chile*



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

- Participé en Protocolo de Investigación de Reslizumab
- Estar participando en Protocolo de Investigación de Dupilumab



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

- Las guías de tratamiento de enfermedades alérgicas, (AA, AB, DA, RA), son un eficaz instrumento para orientar al médico y personal de salud en el diagnóstico y tratamiento de ellas con un **enfoque poblacional**
- Existe un grupo determinado de pacientes que no responden a terapia habitual y cuyos fenotipos llevan a una terapia con un **enfoque individual**
- Los tratamientos biológicos se están constituyendo en una terapia más, en el manejo de estos pacientes con patología más compleja, especialmente en Asma Bronquial y Dermatitis Atópica, entre las enfermedades alérgicas.



## **ASMA DE DIFÍCIL CONTROL (ADC)**

- El ADC incluye a aquellos pacientes cuya asma se caracteriza por ser particularmente agresiva, insuficiente o mal controlada, a pesar de seguir un tratamiento adecuado al nivel de gravedad clínico
- Corresponde aproximadamente al 5% de los pacientes con asma
- Evidencia D.



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

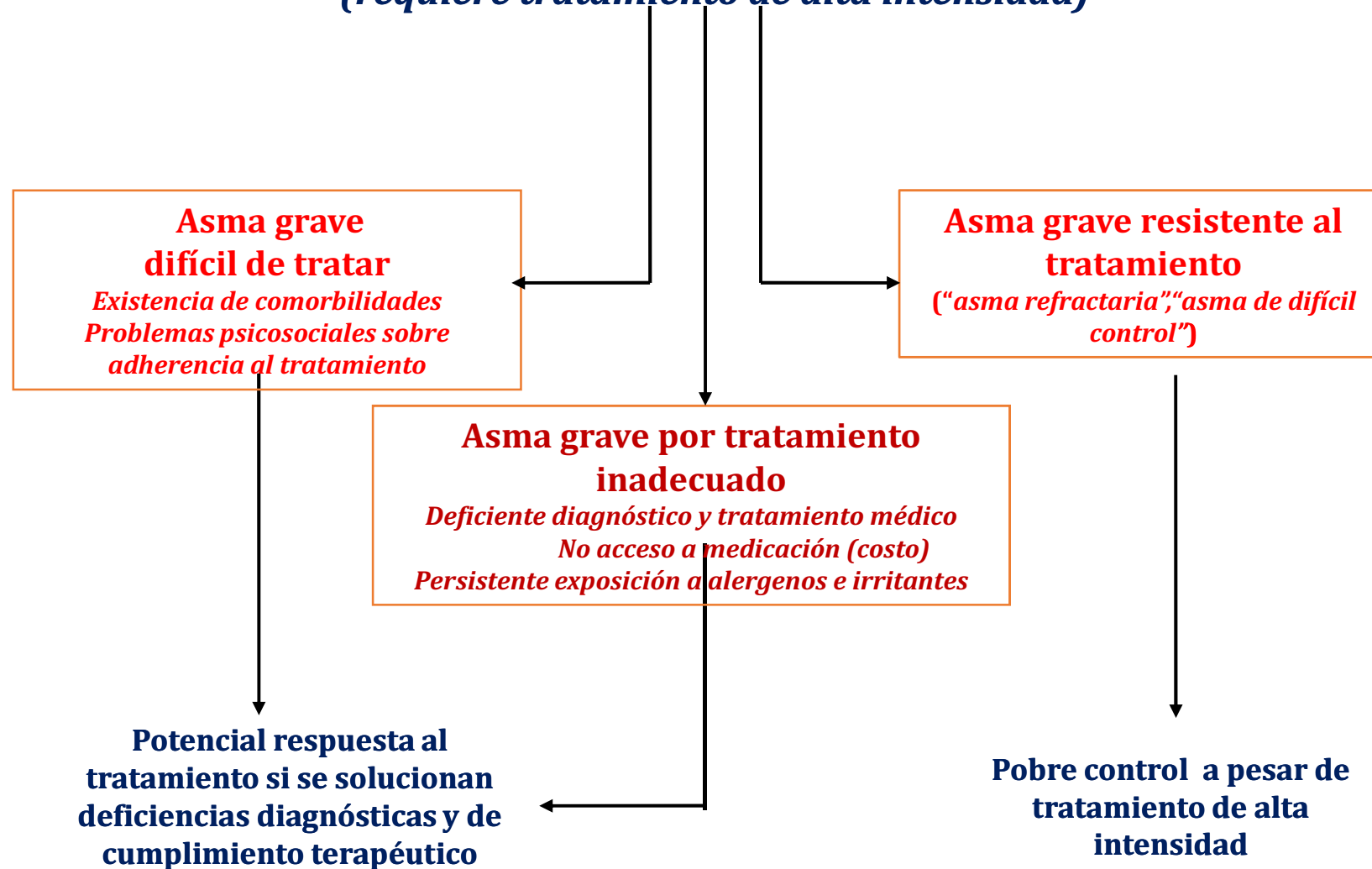
## **IDENTIFICANDO PACIENTES CON ASMA SEVERA (ADC) CON LAS MAYORES NECESIDADES DESCUBIERTAS**

- Pacientes con asma grave persistente que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con altas dosis de CI y LABA y uno o más de los siguientes:
  - Son de alto riesgo de mortalidad relacionada con asma
  - Tienen  $\geq 2$  exacerbaciones graves por año
  - Requieren  $\geq 3$  tomas de Corticoides orales por año
  - Tienen síntomas regulares diurnos o nocturnos
  - Han restringido severamente sus vidas en un intento por evitar los síntomas y las exacerbaciones.



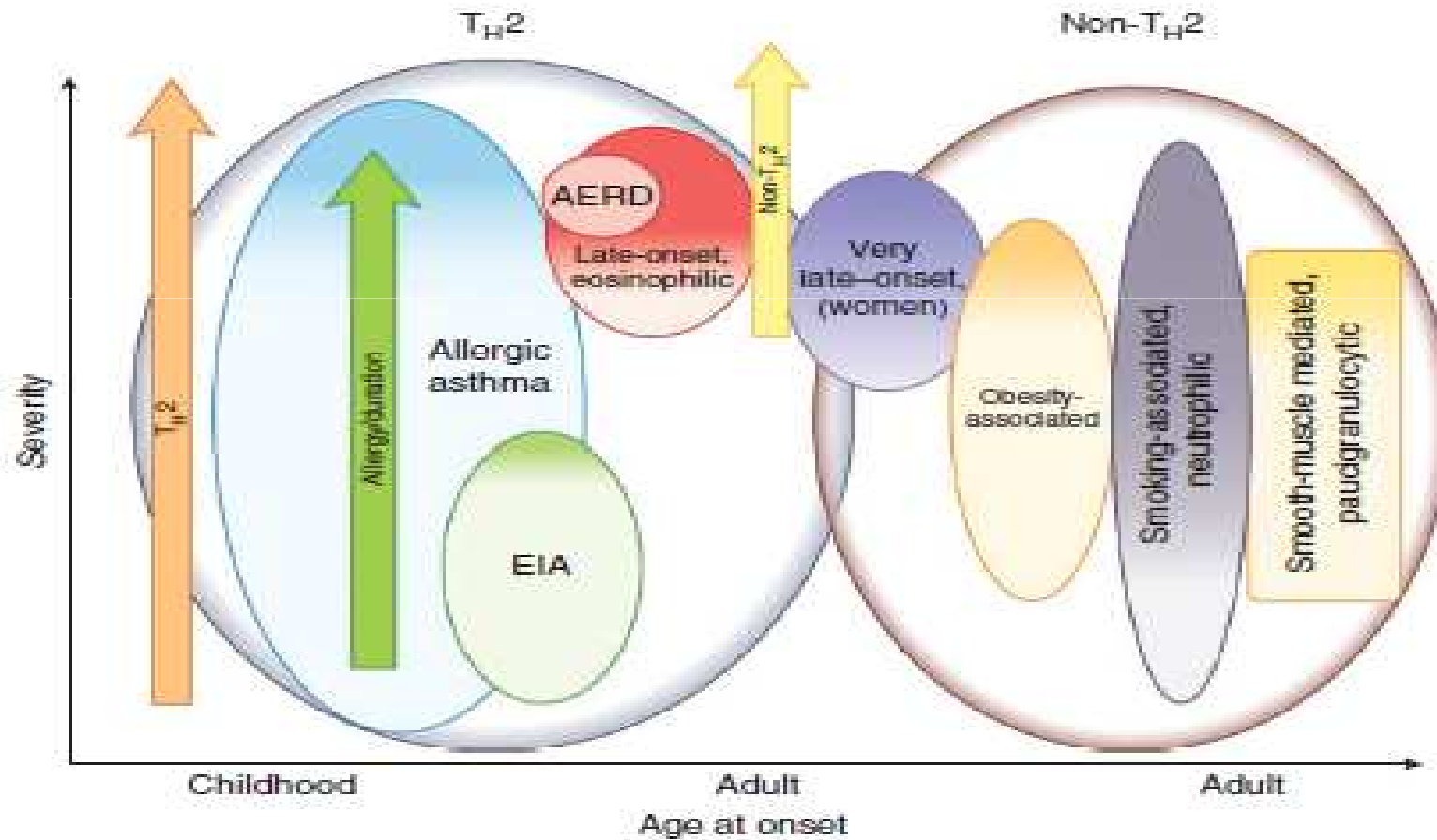
# Asma grave

*(requiere tratamiento de alta intensidad)*





## FENOTIPOS INMUNOLÓGICOS: Th2 y No Th2





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **GRUPO NO Th2**

- Pobremente definido y clínicamente heterogéneo
- Biomarcadores inespecíficos
- Dificultad en la fenotipificación y en el tratamiento
- De inicio frecuente en el adulto
- Con frecuencia asociado a obesidad, postinfecciones, neutrofilia y tabaquismo
- Menos probable atopia/ alergia





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **TERAPIA GRUPO NO Th2**

### TNF alfa:

- Etanercept- inhibidor de receptor
- Infliximab mAb
- Golimumab mAb

### GRUPO NEUTRÓFILICO

- CXCR2 receptor antagonista IL-8
- Brodalumab- antireceptor IL-17 A, F, E/25



## Step del tratamiento

step 1

step 2

step 3

step 4

step 5

Educación Asma

Control ambiental

**β2 agonistas  
acción rápida**

**β2 agonistas de acción rápida cuanto sea necesario**

**Med controladores opcional**

Seleccione 1

Seleccione 1

Agregar 1 o más

Agrega 1 o ambos

CI dosis baja

CI dosis baja más β2  
acción prolongada

CI dosis media  
más β2 acción  
prolongada

Corticoides  
orales

Modificadores  
leucotrienos

CI dosis media y alta

Modificadores  
leucotrienos

Anti Ig-E

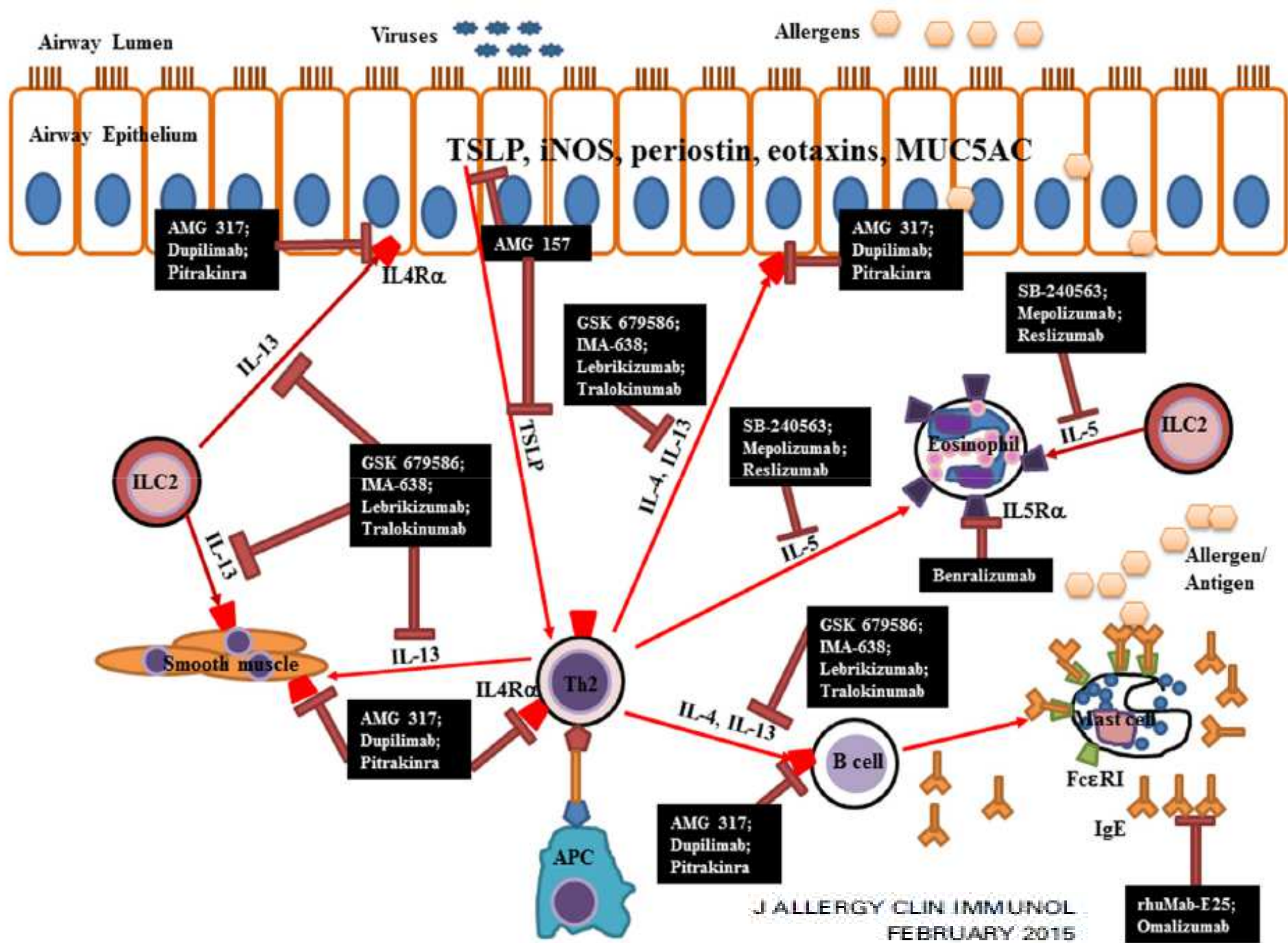
CI dosis baja más  
modificadores  
leucotrienos

Teofilina

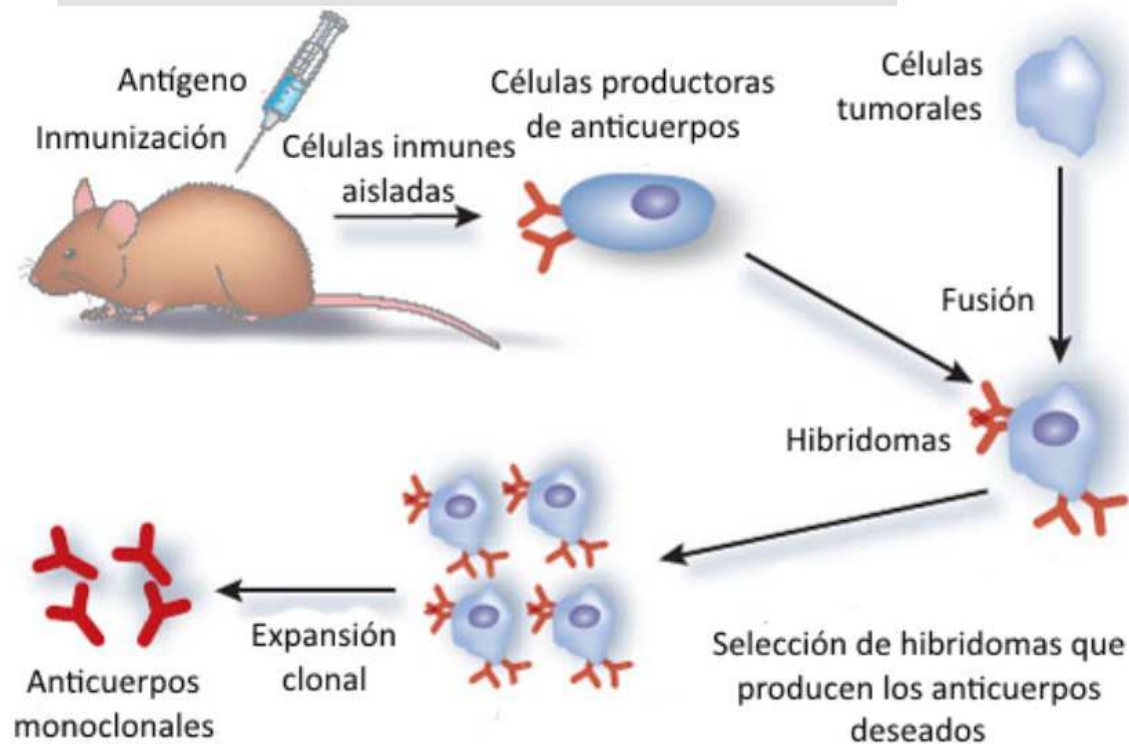
CI dosis baja más  
teofilina

GINA 2006





# Anticuerpos monoclonales





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **ANTICUERPOS MONOCLONALES**

- Reconocen un solo epitopo
- Alta especificidad y afinidad
- Producción en gran cantidad, pero de alto costo
- Nomenclatura:
  - ....omab: 0% humanizado
  - ....ximab: 65% humanizado
  - ....zumab: 90% humanizado
  - ....umab: 100% humanizado



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

# **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

**Anti IgE: OMALIZUMAB**

**Anti IL-5: RESLIZUMAB**

**Anti IL-5: MEPOLIZUMAB**

**Anti IL-5(R): BENZALIZUMAB**

**Anti IL-13: LEBRIKIZUMAB**

**Anti IL-13: TRALOKINUMAB**

**Anti IL4/IL13: DUPILUMAB**

REVIEW ARTICLE

## EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders

O. Boyman<sup>1</sup>, C. Kaegi<sup>1</sup>, M. Akdis<sup>2,3</sup>, S. Bavbek<sup>4</sup>, A. Bossios<sup>5</sup>, A. Chatzipetrou<sup>6</sup>, T. Eiwegger<sup>7</sup>, D. Firinu<sup>8</sup>, T. Harr<sup>9</sup>, E. Knol<sup>10</sup>, A. Matucci<sup>11</sup>, O. Palomares<sup>12</sup>, C. Schmidt-Weber<sup>13</sup>, H.-U. Simon<sup>14</sup>, U. C. Steiner<sup>15</sup>, A. Vultaggio<sup>11</sup>, C. A. Akdis<sup>2,3</sup> & F. Spertini<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich; <sup>2</sup>Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos; <sup>3</sup>Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland; <sup>4</sup>Division of Immunology and Allergy, Department of Pulmonary Disease, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; <sup>5</sup>Krefting Research Centre, Department of Internal Medicine and Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; <sup>6</sup>Allergy Unit 'D. Kalogeromitros', 2nd Department of Dermatology and Venereology, 'Attikon' University Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece; <sup>7</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>8</sup>Unit of Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medical Sciences 'M. Aresu', University of Cagliari, Monserrato, Italy; <sup>9</sup>Service d'Immunologie et d'Allergologie, Spécialités de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland; <sup>10</sup>Departments of Immunology and Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>11</sup>Immunoallergology Unit, Department of Biomedicine, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence, Italy; <sup>12</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain; <sup>13</sup>Center of Allergy and Environment (ZAUM), Technische Universität and Helmholtz Center Munich, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; <sup>14</sup>Institute of Pharmacology, University of Bern, Bern; <sup>15</sup>Division of Allergology and Clinical Immunology, Spitalnetz Bern Tiefenau Ziegler, Bern; <sup>16</sup>Division of Immunology and Allergy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

# **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

**Anti IgE: OMALIZUMAB**

Anti IL-5: RESLIZUMAB

Anti IL-5: MEPOLIZUMAB

Anti IL-5(R): BENZALIZUMAB

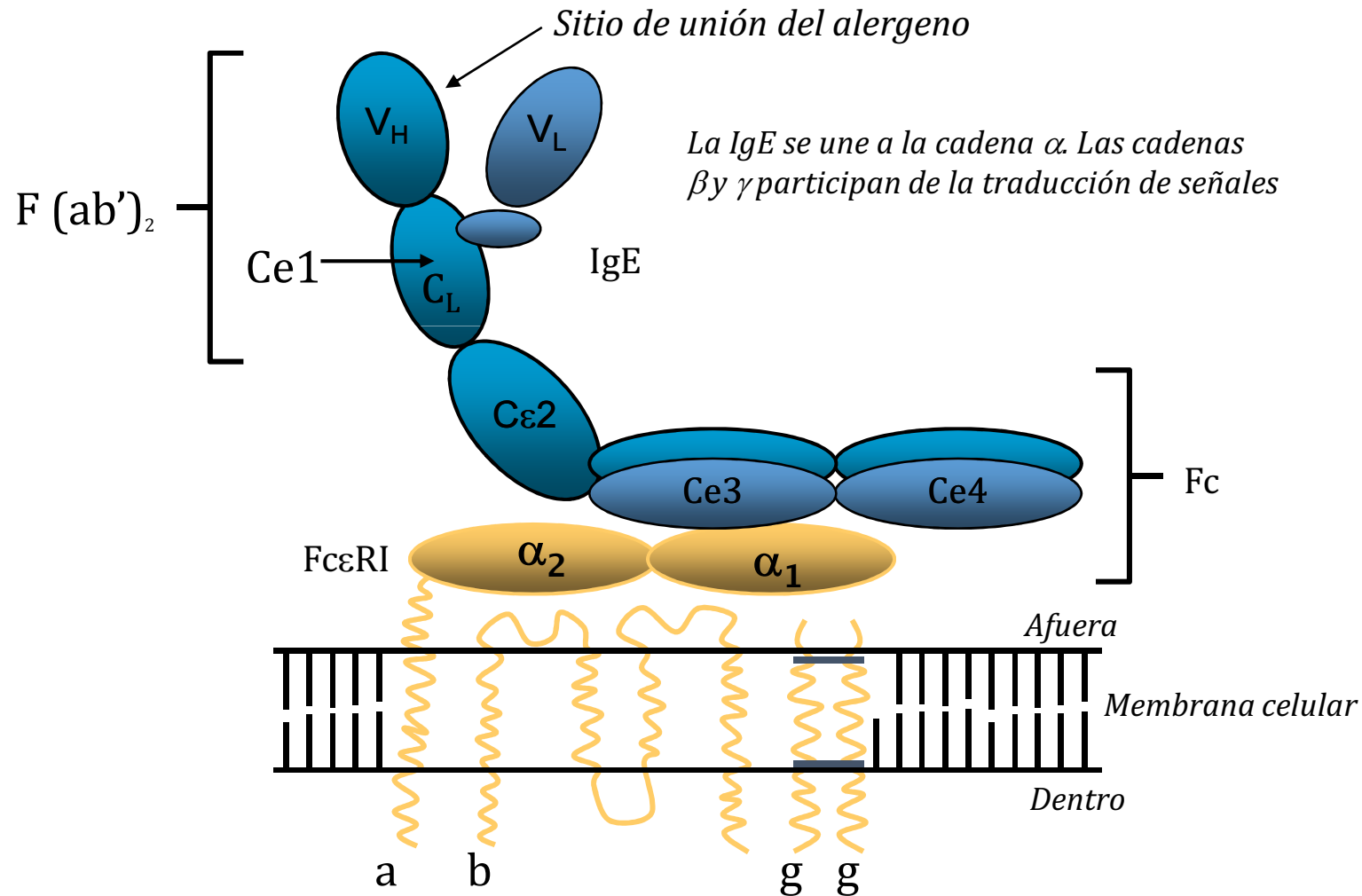
Anti IL-13: LEBRIKIZUMAB

Anti IL-13: TRALOKINUMAB

Anti IL4/IL13: DUPILUMAB

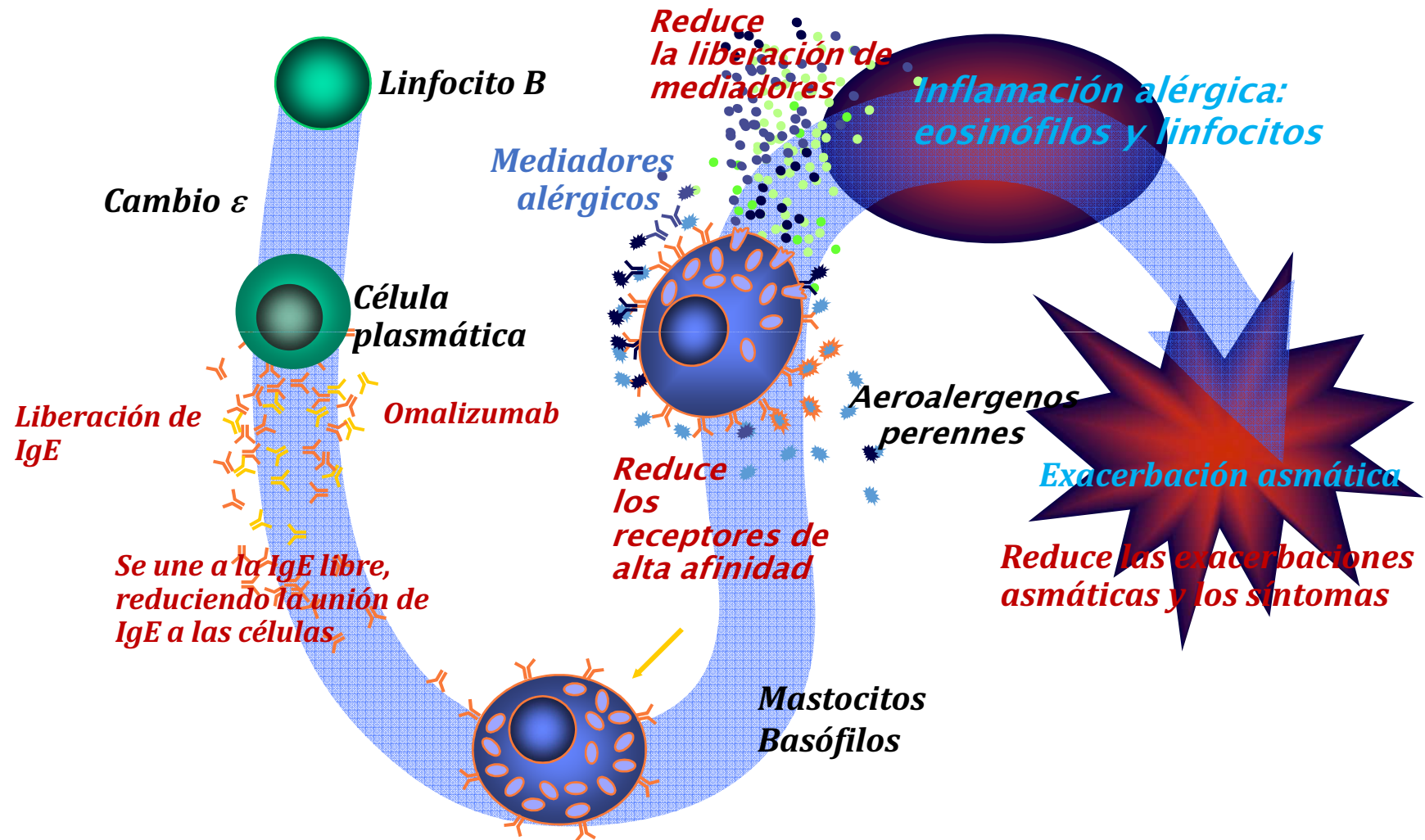


## UNIÓN DE LA IgE AL FcεRI





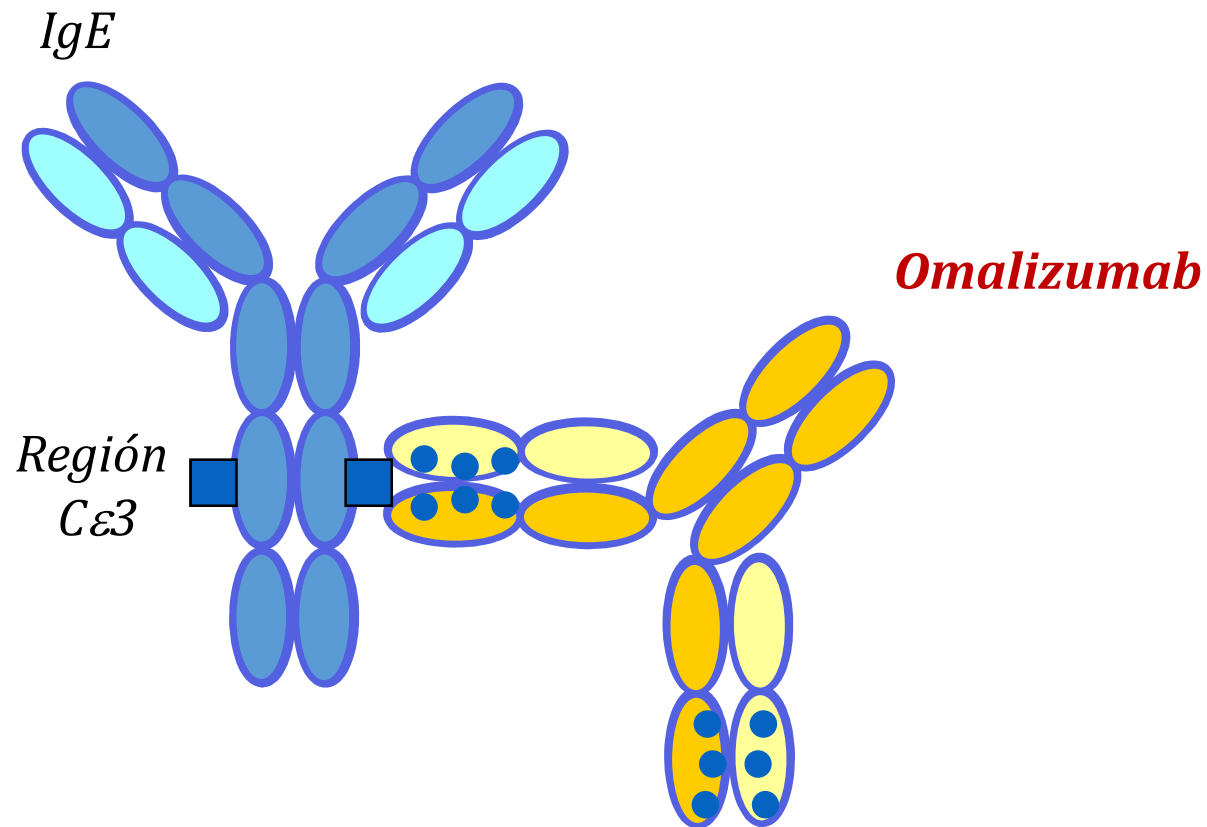
## MECANISMO DE ACCIÓN DEL OMALIZUMAB EN EL ASMA MEDIADO POR IgE





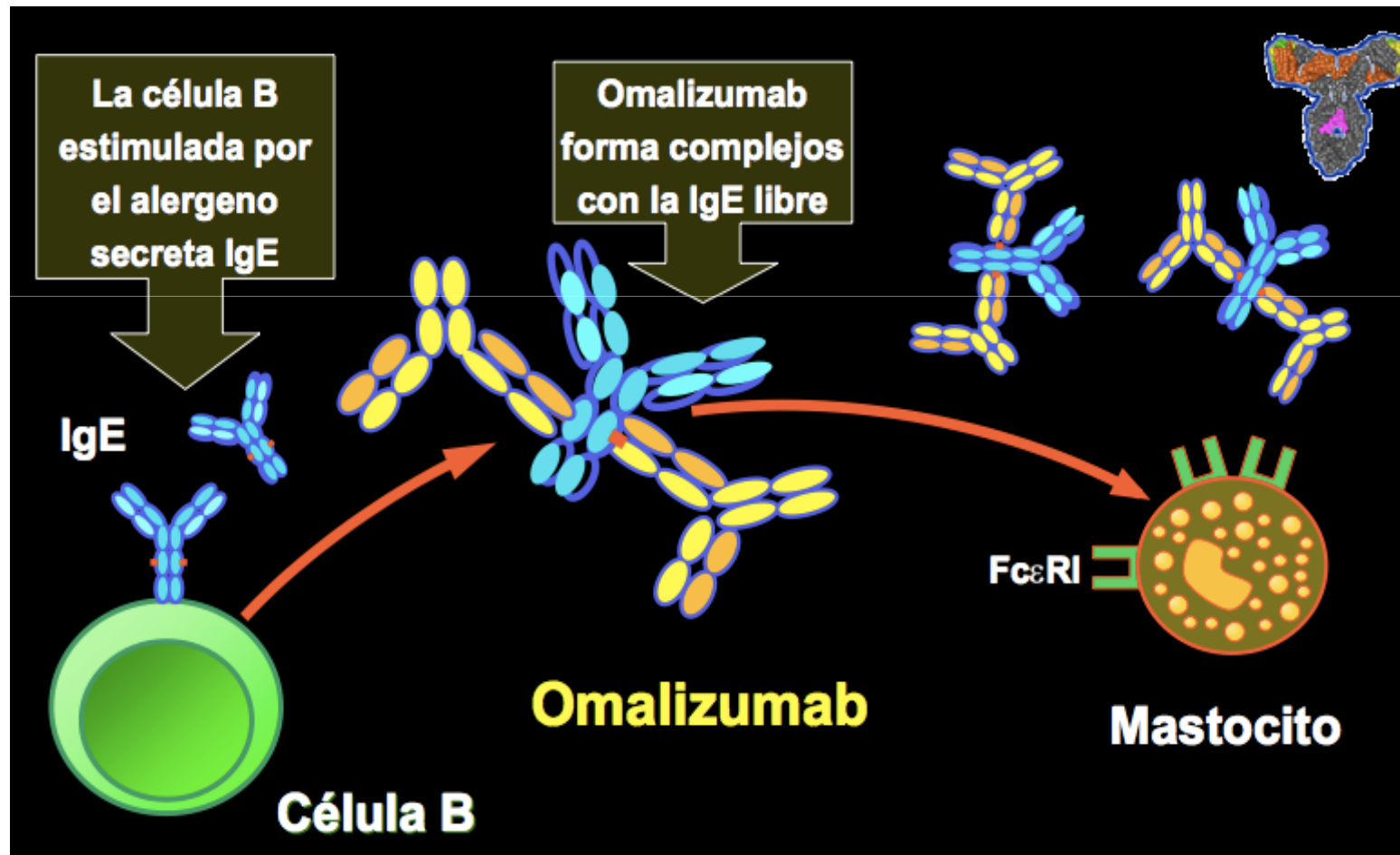
3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANIZADO ANTI-IgE: OMALIZUMAB





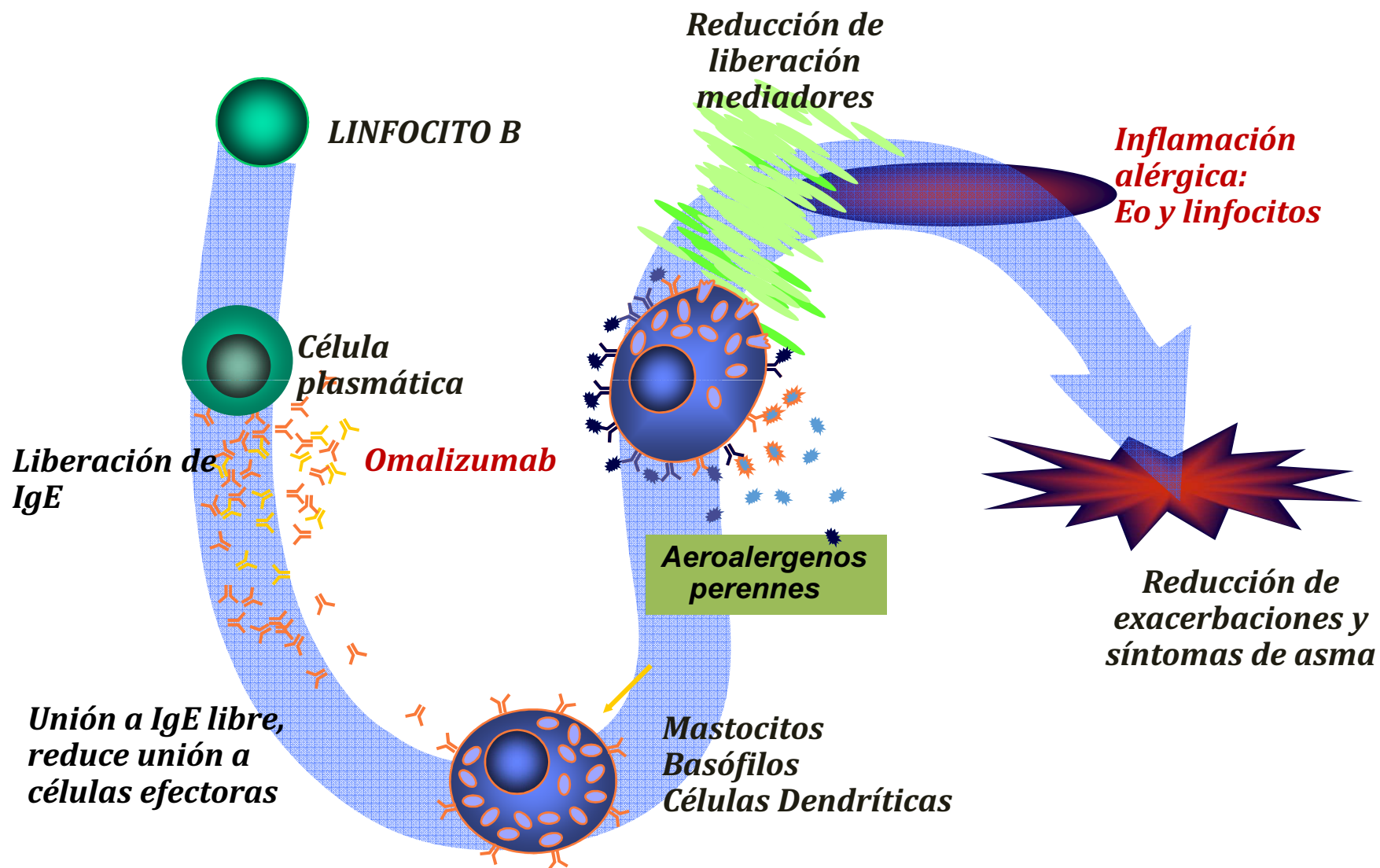
## OMALIZUMAB: ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE





3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## Terapia anti- IgE en asma bronquial ALÉRGICA





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

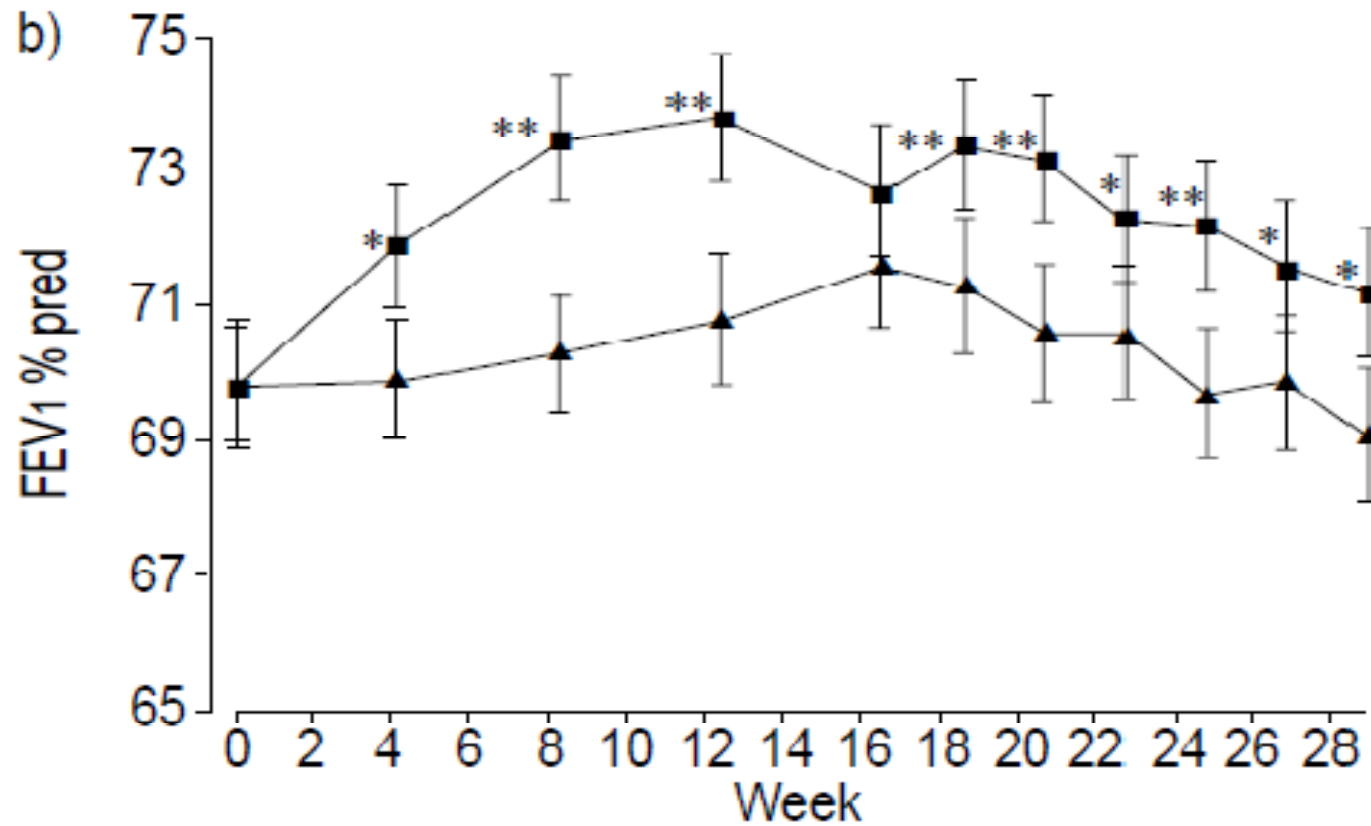
## **OMALIZUMAB**

- En pacientes con asma alérgico:
  - reduce IgE+ de la submucosa y las células FcεRI+
  - reduce los eosinófilos en submucosa y desgarro
  - reduce fases temprana y tardía de la respuesta asmática
  - reduce exacerbaciones severas y visitas a urgencias
  - mejora calidad de vida y síntomas de asma

Perfil de seguridad y tolerabilidad similar a placebo (7.500 pacientes tratados por al menos 6 meses).



## Omalizumab improvements in FEV<sub>1</sub> values as % predicted







3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## OMALIZUMAB COCHRANE REVIEW 2014

### Measures of lung function

*Pooled results showed consistent but very modest improvements in the treatment group when compared with the placebo group for the change from baseline FEV1 predicted and morning PEF.*

Omalizumab for asthma in adults and children (Review)

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters FH, Nair P





## **OMALIZUMAB (IgE)**

- Indicaciones:
  - Asma moderada a severa, atópica, eosinofílica
  - Alergia Alimentaria a Maní
  - Poliposis nasal
  - Mejora eficacia de inmunoterapia y menor riesgo
  - ¿Efecto sobre vía aérea superior?
  - ¿Dermatitis Atópica? ¿Urticaria?
  - Mínimo efecto o ausente sobre función pulmonar
  - Reduce exacerbaciones en un 38%
  - Eficacia debe evaluarse a las 16 semanas de tratamiento





## **FISIOPATOGENIA DEL ASMA**

### **Efectos de las citoquinas Th2**

- Hiperreactividad Bronquial: IL-4, IL-9, IL-13
- Eosinofilia Tisular: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF,
- Proliferación y activación de Mastocitos: IL-4, IL-9, IL-13
- Hipertrofia y Proliferación de MLB: IL-6, IL-13
- Estímulo de producción de IgE: IL-4, IL-6, IL-9, IL-13
- Estímulo de producción de mucina: IL-4, IL-9, IL-13
- Activación de Fibroblastos: IL-4, IL-13



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

# **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

Anti IgE: OMALIZUMAB

**Anti IL-5: RESLIZUMAB**

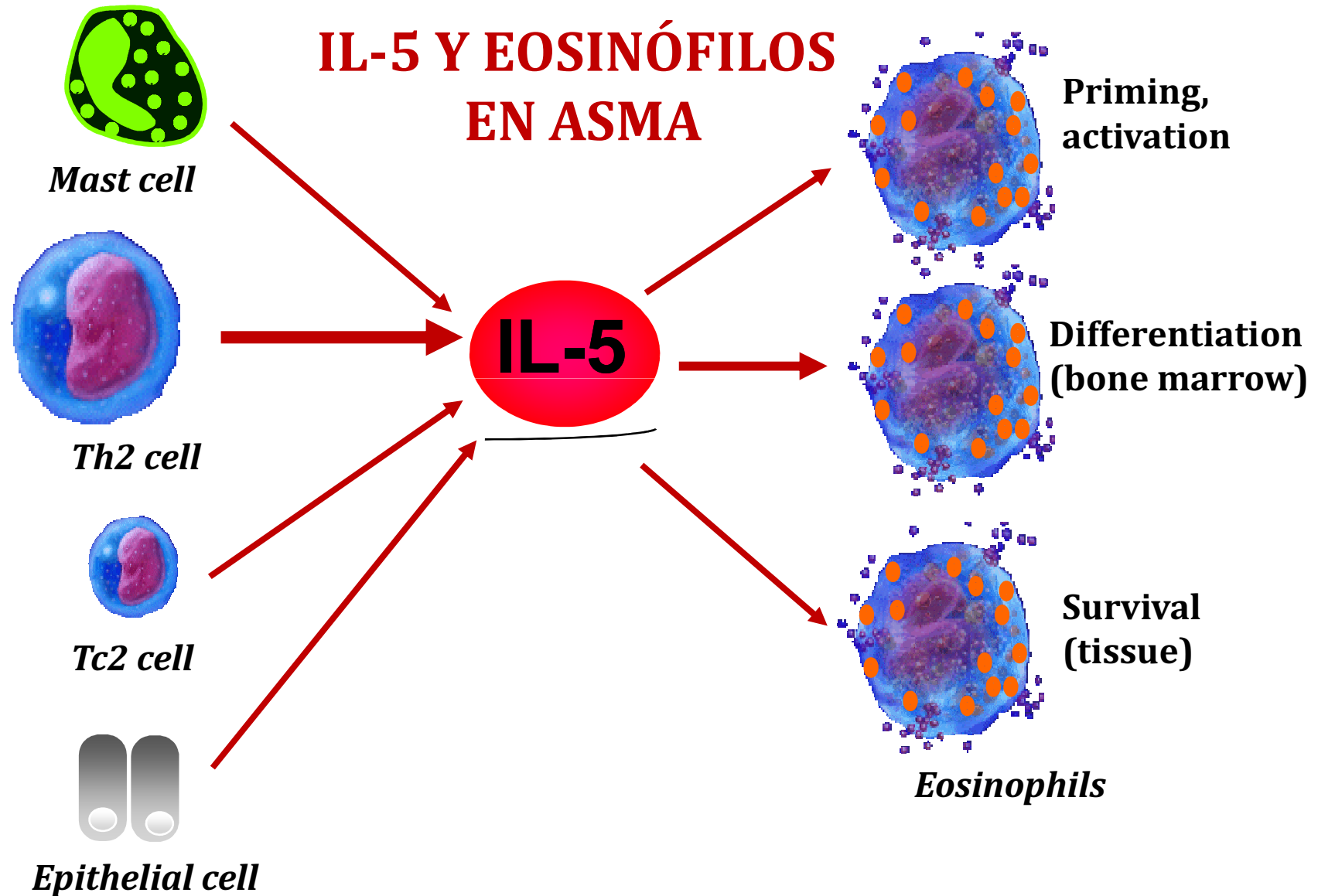
**Anti IL-5: MEPOLIZUMAB**

**Anti IL-5(R): BENZALIZUMAB**

Anti IL-13: LEBRIKIZUMAB

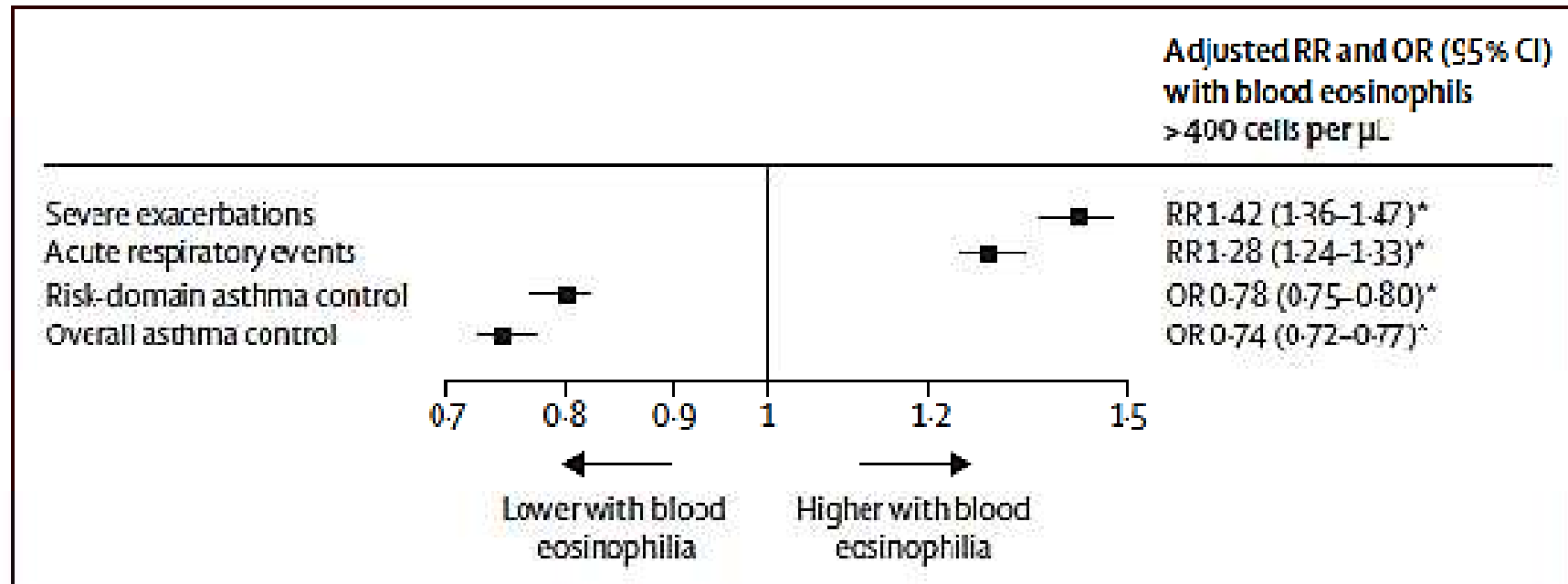
Anti IL-13: TRALOKINUMAB

Anti IL4/IL13: DUPILUMAB





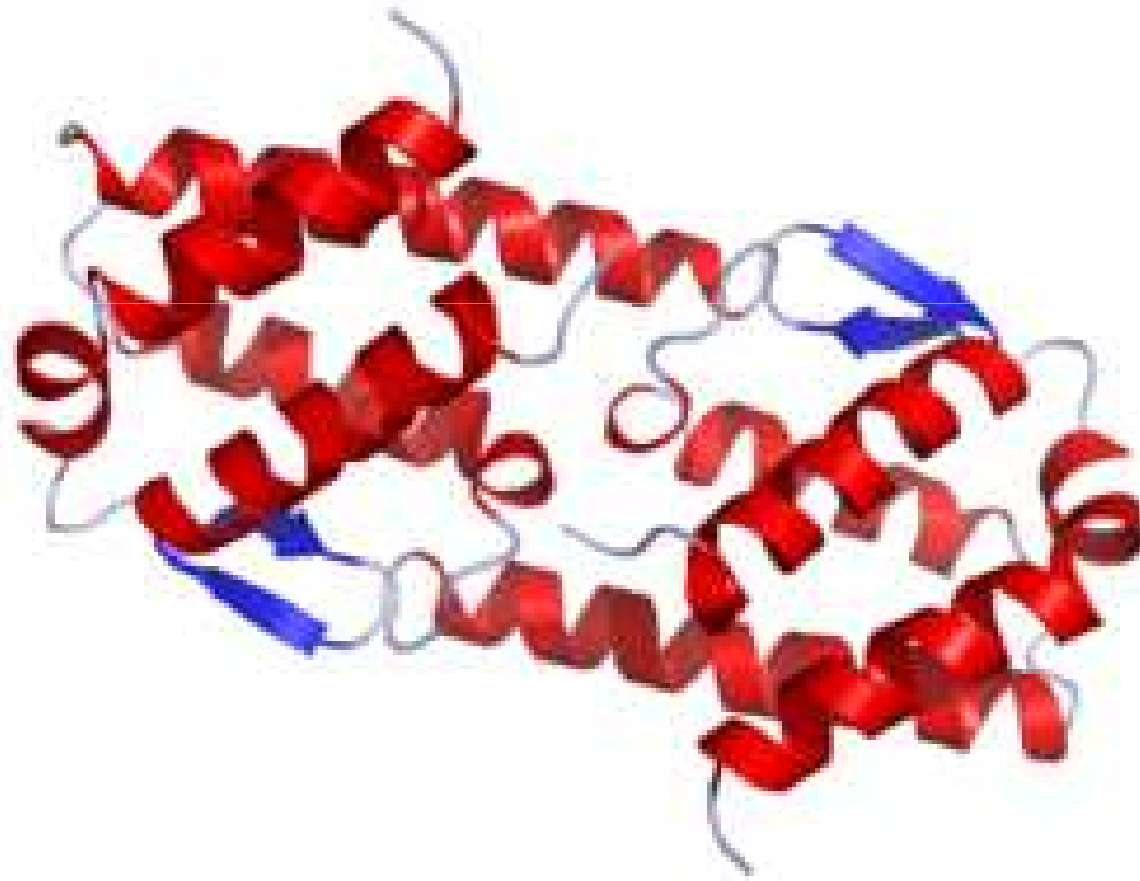
## RRs para exacerbaciones severas y eventos respiratorios agudos y OR para control de asma. Pacientes con eosinófilos en sangre > 400 cel/ $\mu$ L o menos, durante un año de seguimiento





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

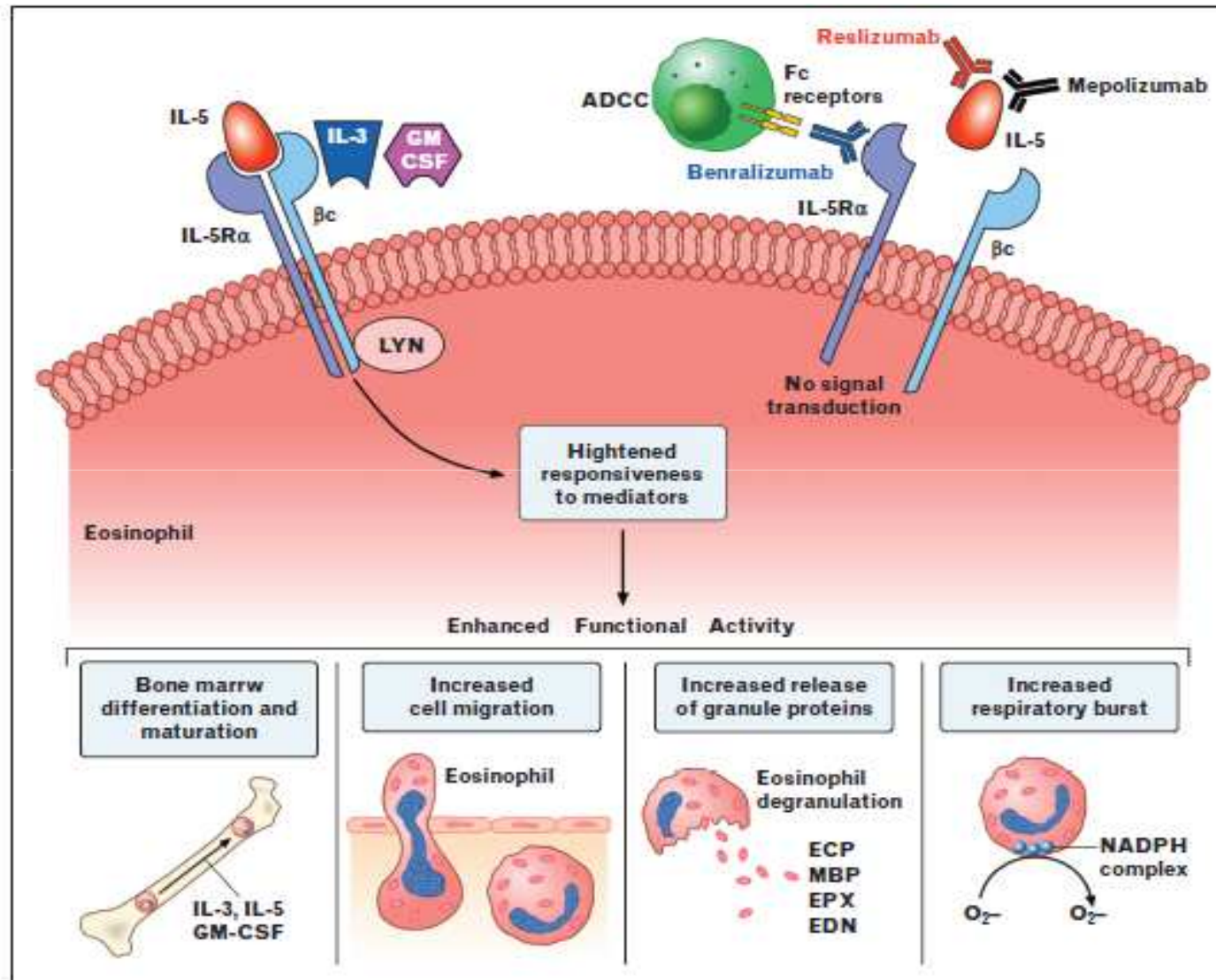
# IL-5







3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina





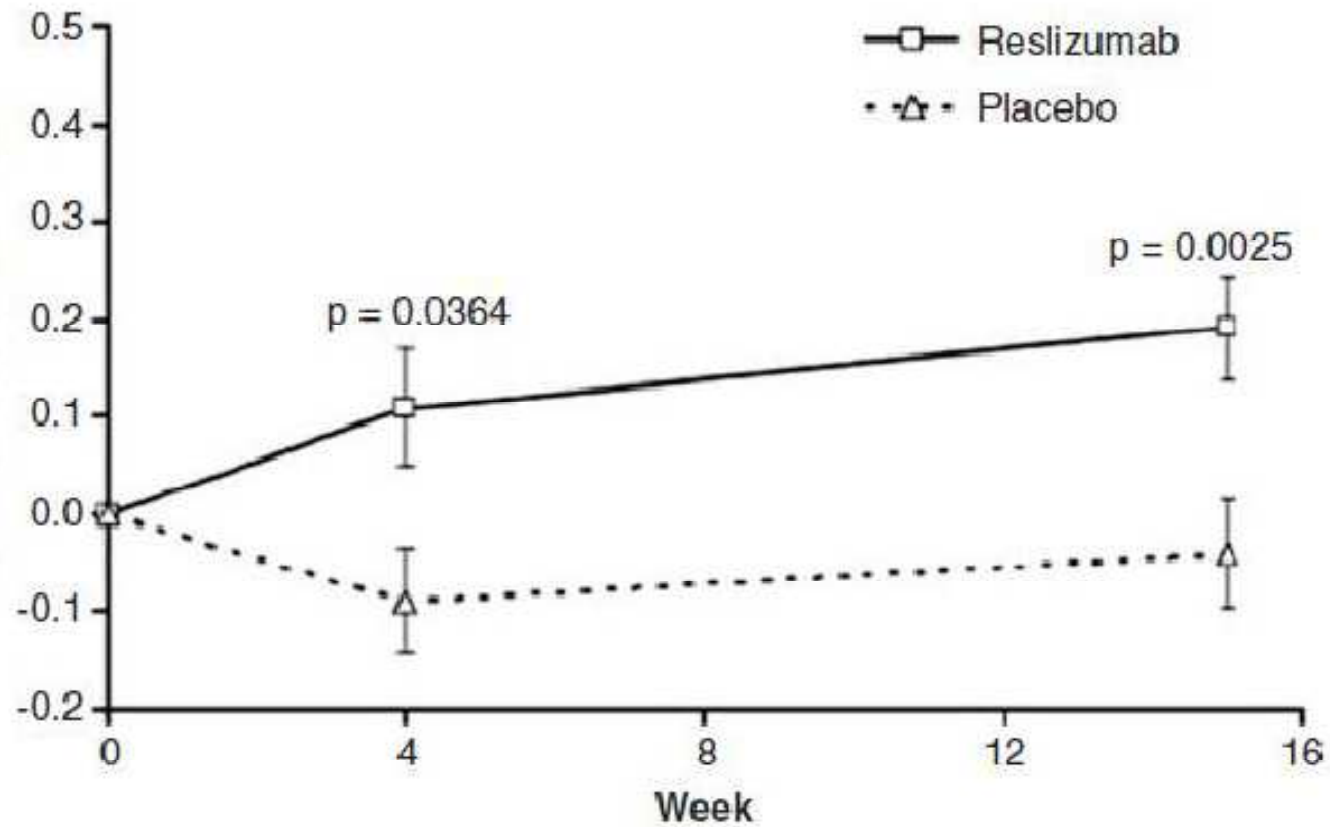
## **RESLIZUMAB (anti IL-5)**

- Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (90%) anti IL-5 del isotipo IgG4/k
- Actúa uniéndose a IL-5 circulante y previene la unión de IL-5 al receptor de IL
- Los estudios han demostrado efectos adversos similar a Placebo, reacciones en el sitio de inyección (EV) de 1%, sin infección por gérmenes oportunistas.
- Sin modificaciones significativas en signos vitales o exámenes de laboratorio.



3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## **Reslizumab mejora FEV<sub>1</sub>**



Castro M. Resp Study Group. AJRCCM 2011; doi:10.1164/rccm.201103-03960c  
Reslizumab for poorly controlled eosinophilic asthma.



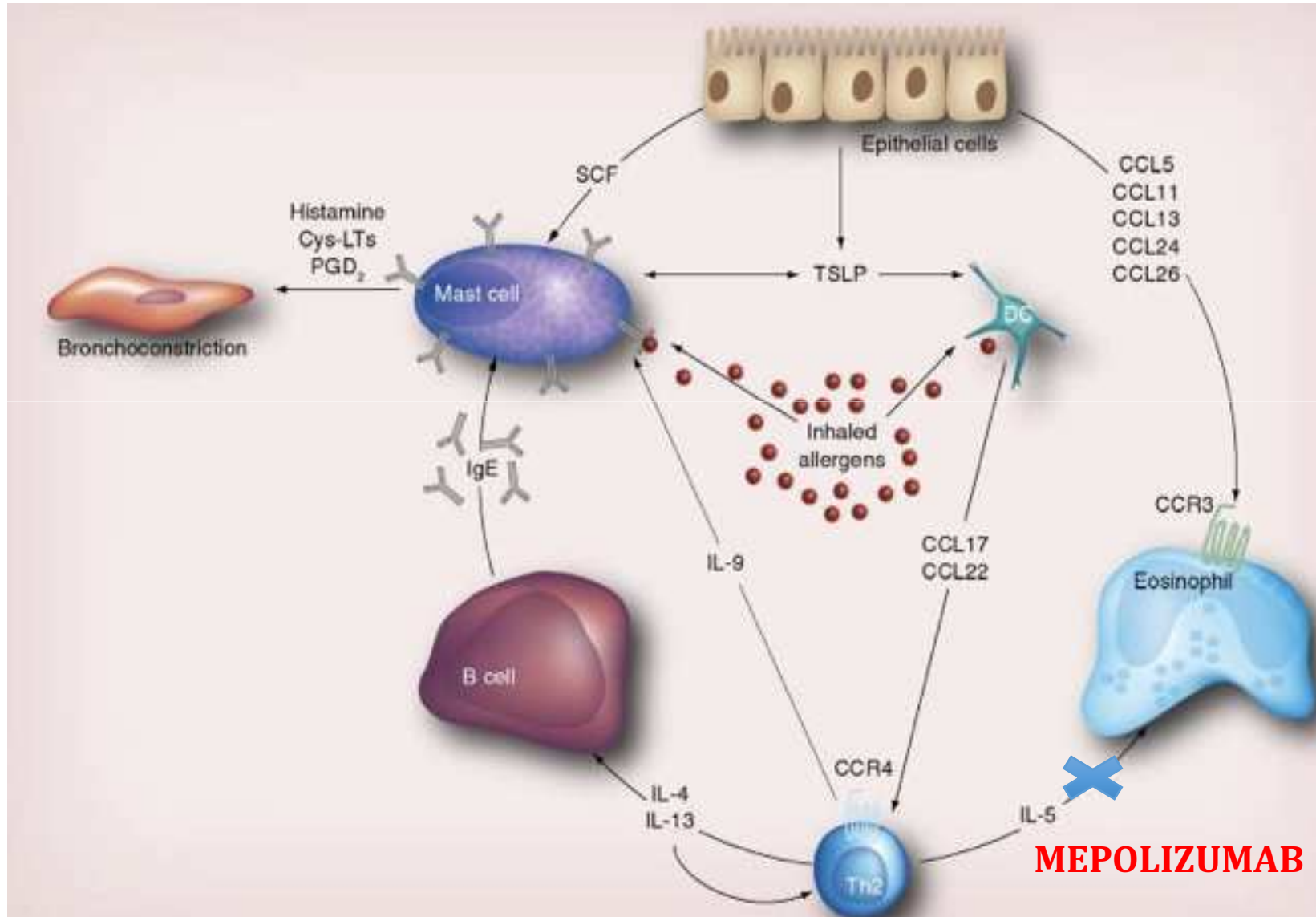
## **RESLIZUMAB**

- Indicaciones:
  - Asma persistente moderada a severa, eosinofílica, atópica o no (1)
  - Significativa reducción en eosinófilos de desgarro (1)
  - Reduce exacerbaciones en un 50% (1)
  - Efecto sobre función pulmonar, las 4 semanas de tratamiento (1)
  - Efecto en vía aérea superior.
  - Dermatitis Atópica
  - Esofagitis eosinofílica
  - Poliposis nasal
  - Mejor control de su enfermedad que Placebo (1)
  - Bien tolerado (nasofaringitis, fatiga, dolor faríngeo) (1).

*(1) Castro M et al. J. Am. J. Respir. Crit. Care Med.  
2011 doi:10.1164/rccm.201103-0396OC*



3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **MEPOLIZUMAB (anti IL-5)**

- Ac Monoclonal Anti IL 5
- Reduce eosinófilos en sangre y desgarro
- Reduce exacerbaciones en pacientes con asma severa, resistente a esteroides con eosinofilia
- 90% reducción de exacerbaciones
- 50% reducción de uso de corticoides sistémicos.

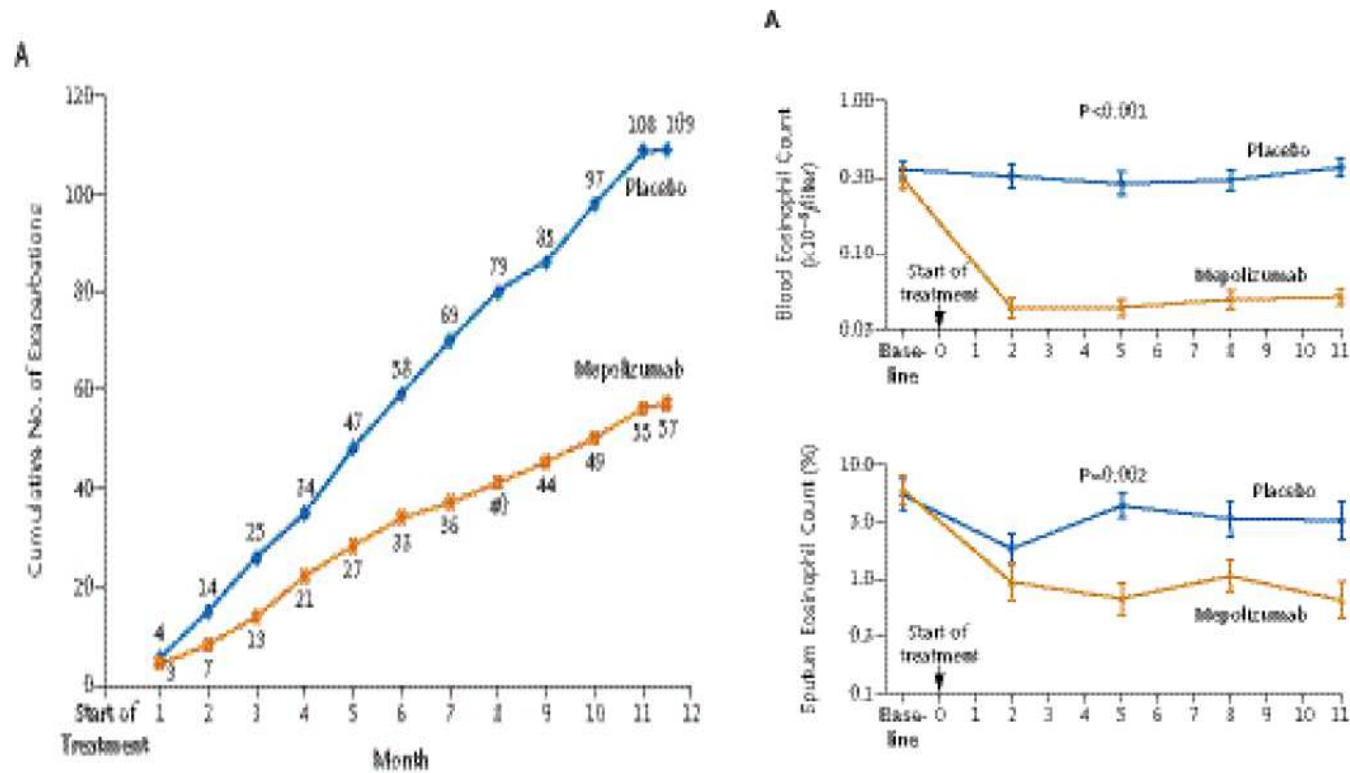
*Nair P. NEJM 2009;360: 985-93  
JACI, february 2015*



3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## Mepolizumab: exacerbaciones en asma eosinofílica refractaria

61 adultos, 29 Mepolizumab/31 Placebo



Haldar P, NEJM.2009;360:973-84

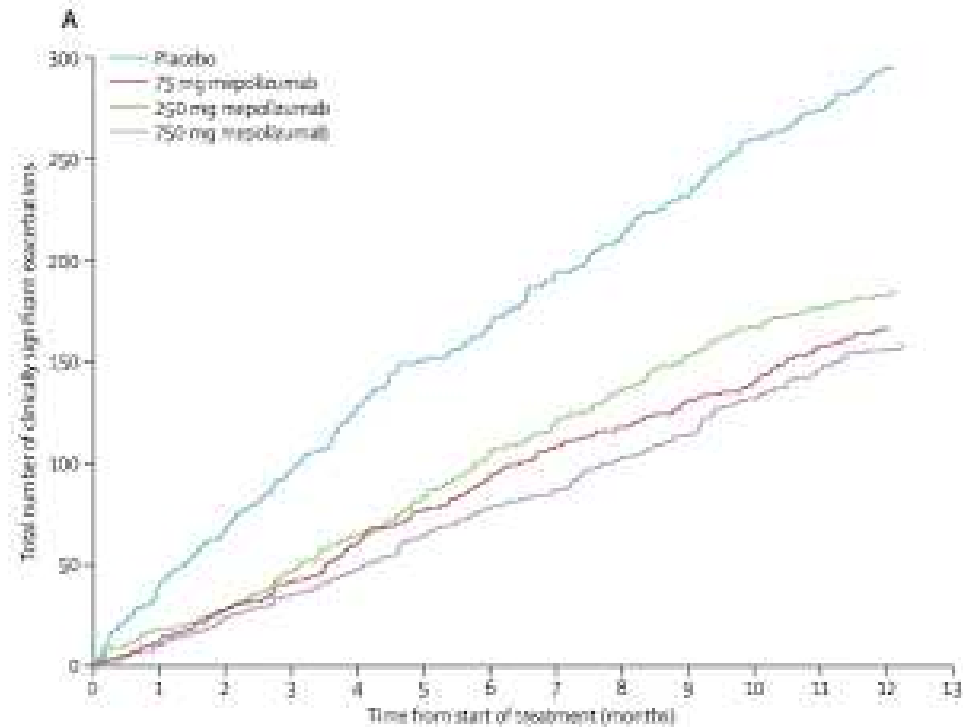


3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina

## MEPOLIZUMAB EN ASMAS EOSINOFÍLICAS

**Estudio Multicéntrico (81 centros). 621 pacientes (12-74 años)**

Mepolizumab: efectivo y seguro tratamiento. Reduce exacerbaciones de AB en Asma severa eosinofílica



*The Lancet 2012; 380, Issue 9842: 651-659*





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **MEPOLIZUMAB (anti IL-5)**

- Indicaciones:
  - Asma bronquial moderada a severa (disminuye crisis)
  - Poliposis nasal
  - Esofagitis eosinófilica (1)
  - Síndrome hipereosinófilicos (temporal)
  - ¿Dermatitis atópica?

(1) Assaad A. Gastroenterology Nov 2011; 141;5: 1593-1604



*Parque Saval, Valdivia*



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

# **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL**

Anti IgE: OMALIZUMAB

Anti IL-5: RESLIZUMAB

Anti IL-5: MEPOLIZUMAB

Anti IL-5(R): BENZALIZUMAB

**Anti IL-13: LEBRIKIZUMAB**

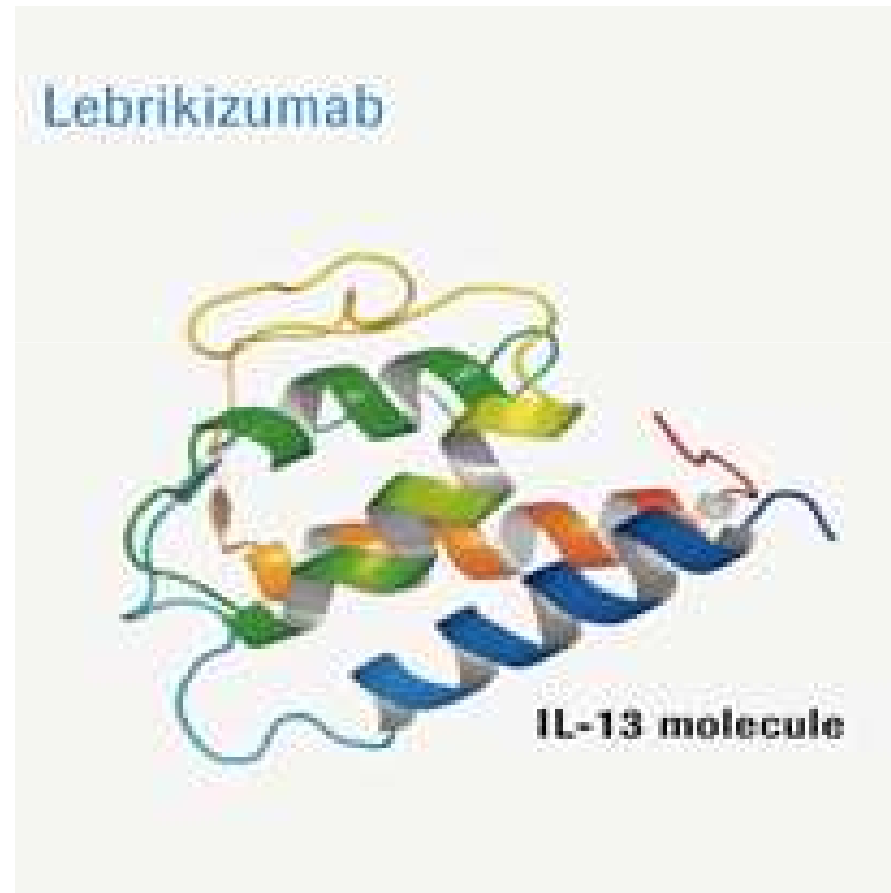
**Anti IL-13: TRALOKINUMAB**

**Anti IL4/IL13: DUPILUMAB**

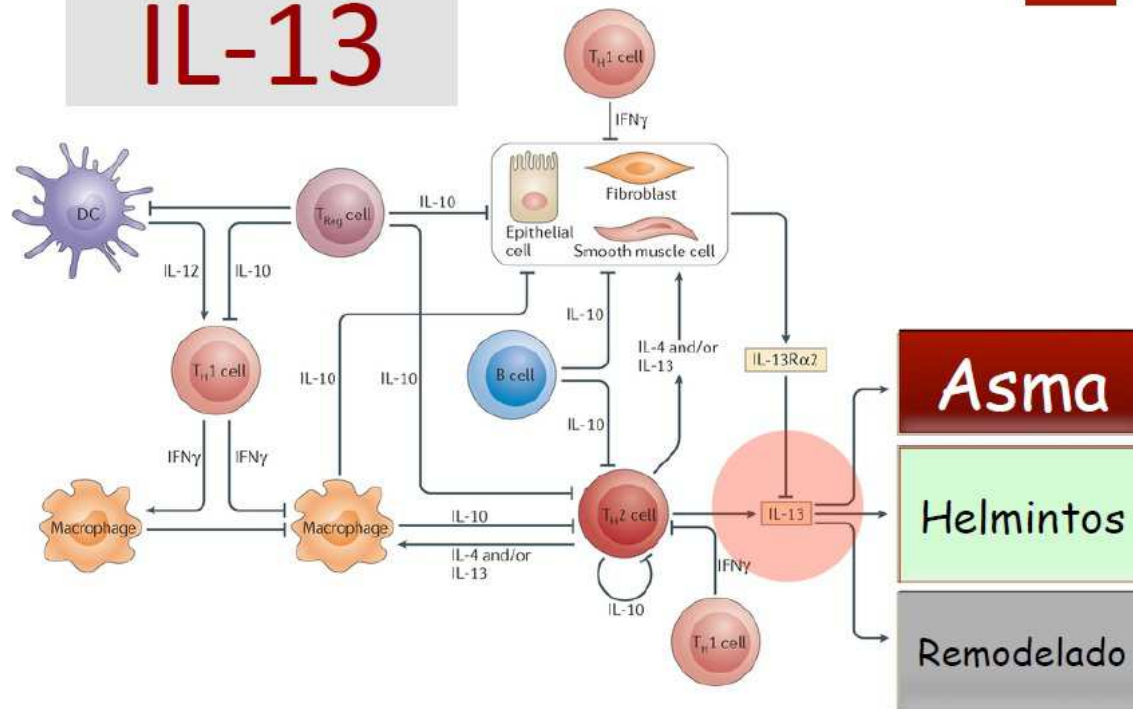


*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **IL 13**



# IL-13





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **LEBRIKIZUMAB TREATMENT IN ADULTS WITH ASTHMA**

- Terapia con anti IL-13 podría beneficiar pacientes con ADC que tengan perfil de actividad de IL-13 (n=218)
- IgE, eosinofilia, niveles elevados de periostina en sangre y de células Th2: IL-4, IL-5 e IL-13 (=HRB)
- Periostina elevada VEF<sub>1</sub> + 8.2% vs Placebo (p=0.03). Con periostina baja VEF<sub>1</sub> + 1.6% vs Pl (p=0.61)
- Efectos secundarios musculoesqueléticos mas frecuentes con Lebrikizumab que Placebo (13.2% vs. 5.4%, p=0.045)
- Útil en pacientes con ADC y fenotipo indicado.

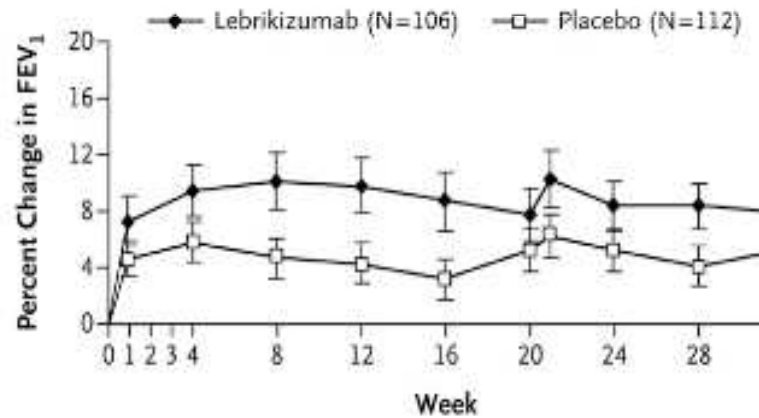
***Corren J. N Engl J Med september 2011; 365:1088-1098***



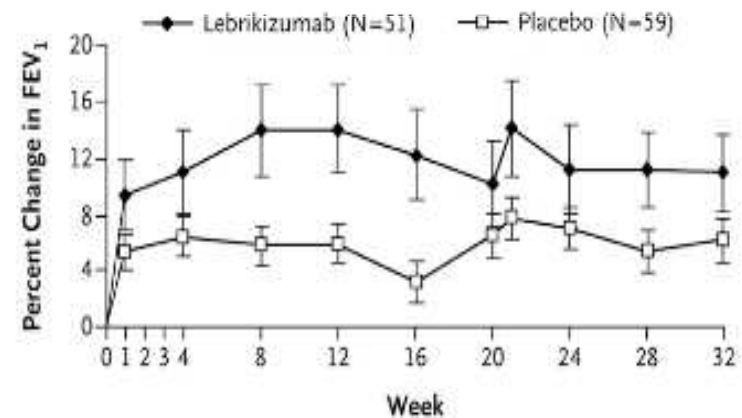
## LEBRIKIZUMAB

- Ac. Monoclonal Anti IL 13
- 219 pacientes con asma (adultos), resistentes a tratamiento con corticoides
- Subgrupo de asma TH2 elevado (disminuye en 60% las exacerbaciones)

A Total Cohort



B High-Periostin Subgroup





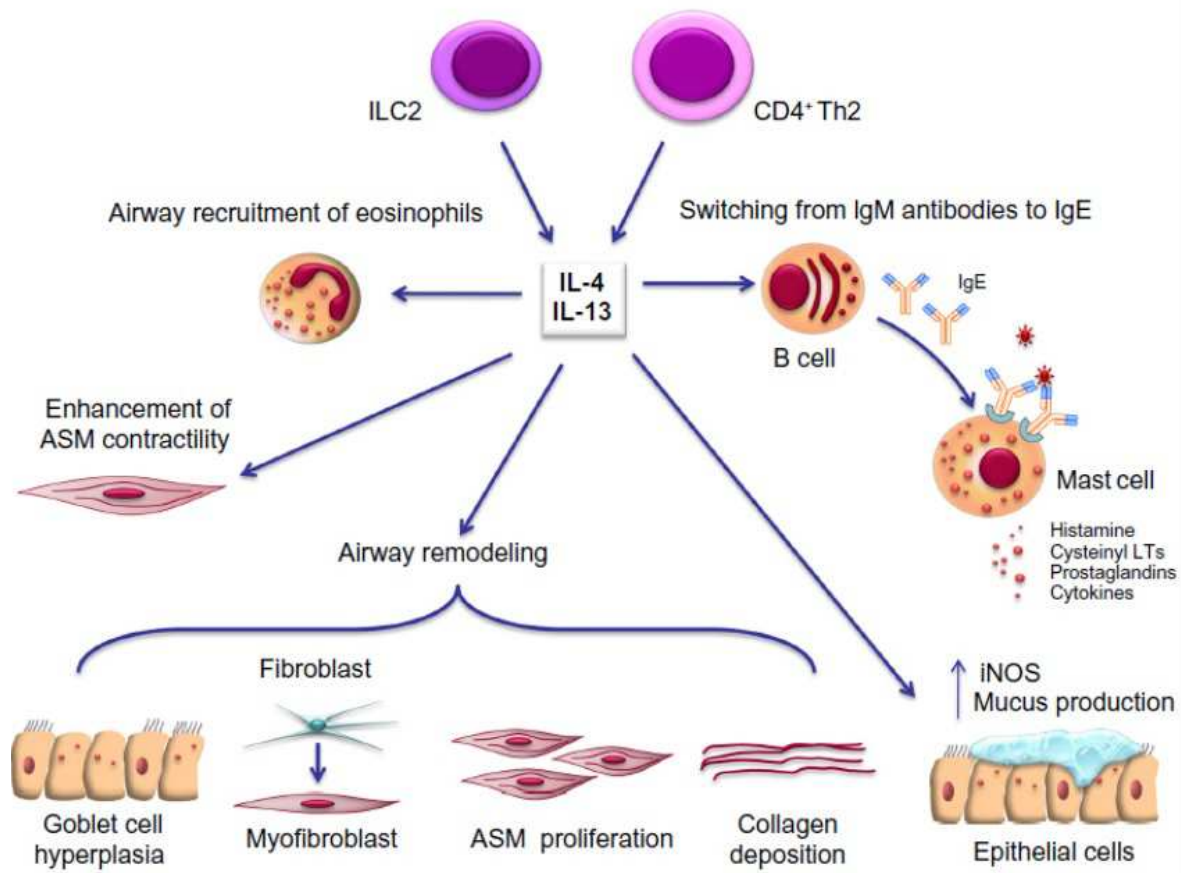
*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **LEBRIKIZUMAB (anti IL-13)**

- Indicaciones:
  - Asma persistente moderada a severa
  - Mayor utilidad en pacientes con niveles elevados de Periostina
  - ¿Esofagitis eosinófilica?

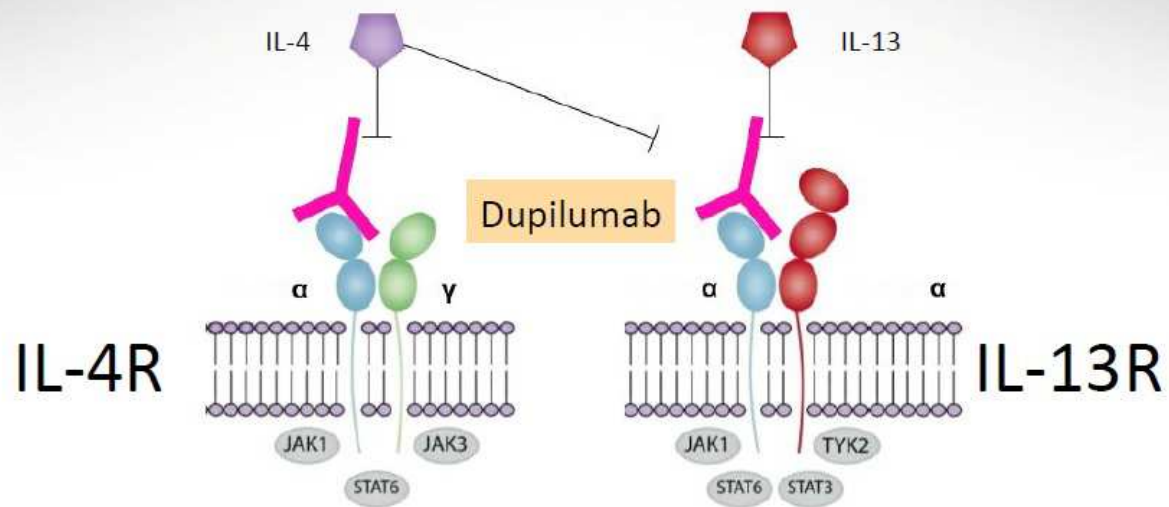






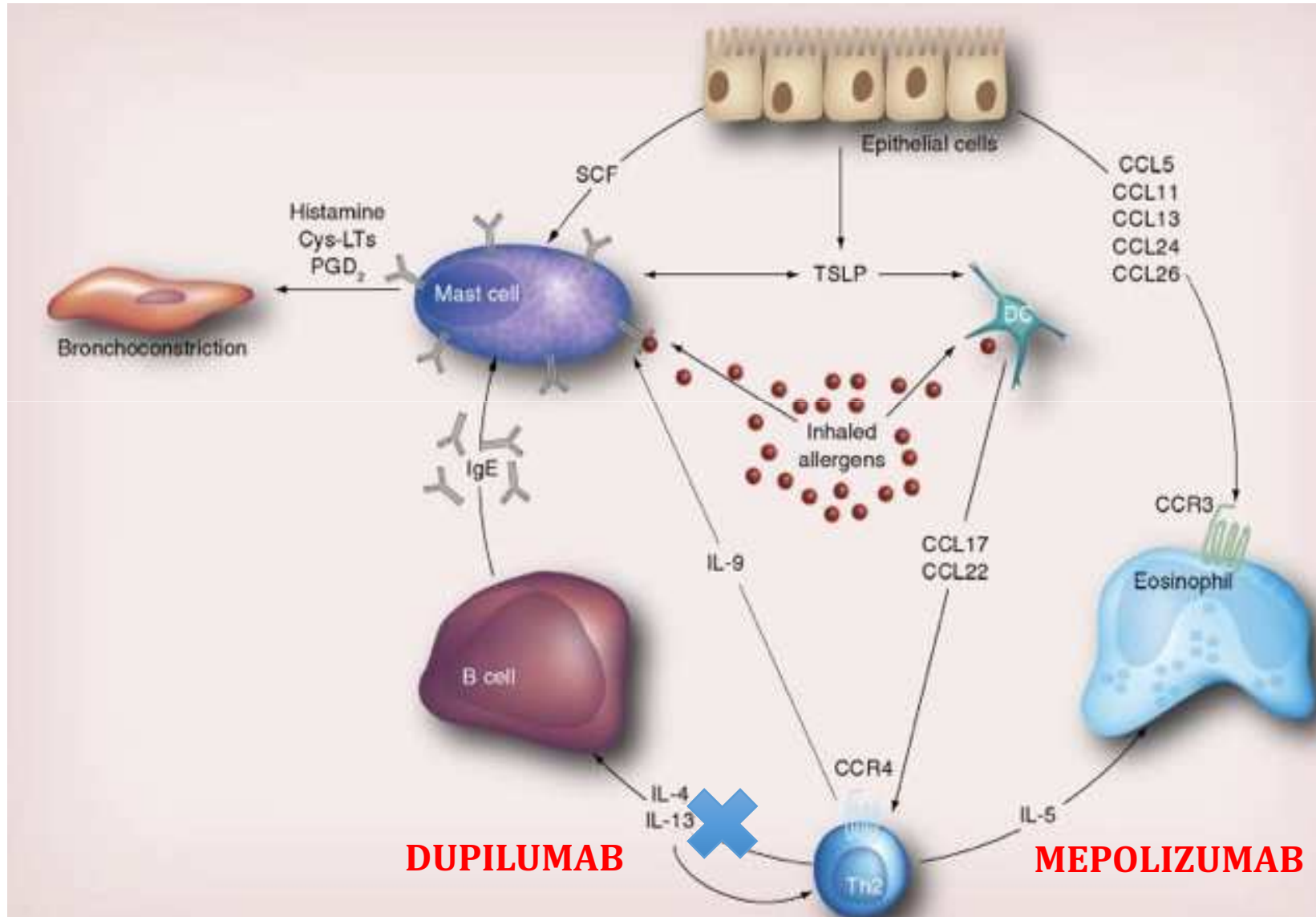
# Dupilumab ( $\alpha$ IL-4R $\alpha$ )

- IL-4 e IL-13 utilizan cadena alfa (IL-4R $\alpha$ )





3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina





## **DUPILUMAB**

- Dupilumab es un Ac Monoclonal humanizado (100%), que se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-4, inhibiendo su acción y la de IL-13.
- Asma persistente moderada a severa, Th2 elevado, eosinofilia en sangre y desgarro
- Disminuye exacerbaciones de asma
- Disminuye FeNO
- Disminuye uso de Beta dos agonistas
- Aumenta VEF1



## DUPILUMAB

- Estudios sugieren que IL-4 e IL-13 participan en la patogenia de DA, lo que se evidencia por mejoría al tratar con Dupilumab, Ac. Monoclonal que bloquea ambos mecanismos.
- 379 pacientes tratados vs 61 que reciben Placebo
- Índice de severidad y área de eccema (EASI) a favor de grupo tratado ( $p < 0.0001$ ). Sin diferencias en necesidad de tratamientos de emergencia por brotes más severos y sin diferencias en efectos secundarios
- Dupilumab mejora respuesta clínica en DA moderada a severa.

*Thaci D et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):40-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8. Epub 2015 Oct 8.*



*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*

## **DUPILUMAB (anti Il-4 e Il-13alfa)**

- Indicaciones:
  - Asma persistente moderada a severa
  - Disminuye FeNO
  - Dermatitis Atópica
  - Poliposis nasal



## **MENSAJE FINAL**

- No olvidar lo fundamental:
  - Confirmar diagnóstico
  - Cumplimiento de tratamiento y evaluar técnica inhalatoria
  - Control ambiental
  - Comorbilidades
- ¿Qué hace que esta asma sea de difícil control?
- Evaluar factores ambientales que disminuyan respuesta a Corticoides
- Evaluado los factores anteriores y descartadas su influencia, recién pensar en nuevas alternativas terapéuticas, como tratamiento con biológicos según fenotipo de cada paciente.





*3<sup>as</sup> Jornadas Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría.  
21-23 de abril de 2016. Córdoba, Argentina*



***MUCHAS GRACIAS***