



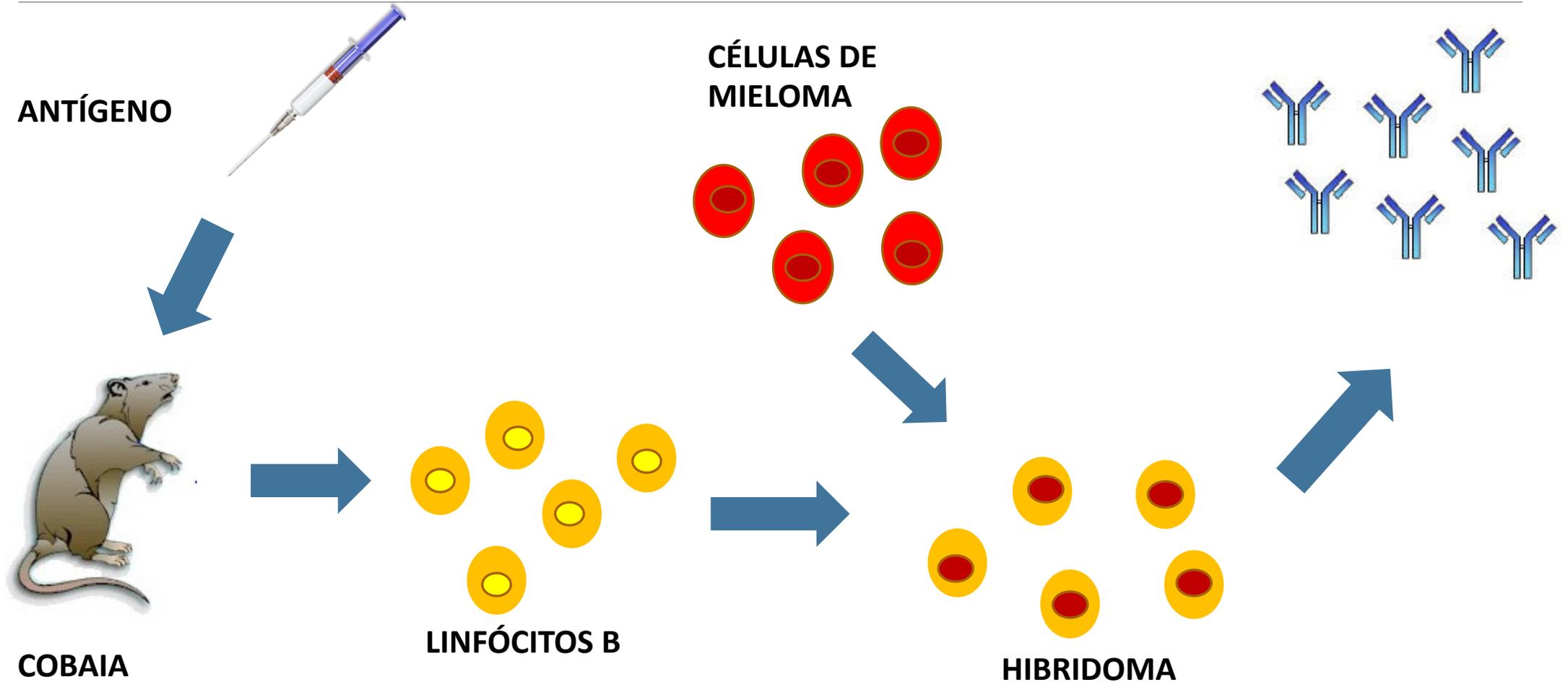
Imunobiológicos em Pneumologia e alergia

CHALENE GUIMARÃES SOARES MEZÊNCIO

Introdução

Drogas definidas como anticorpos e proteínas desenvolvidas de organismos vivos que induzem ou alteram a resposta imune ao interagir com alvos biológicos específicos.

Síntese



2	International Non-Proprietary Name	27	Canakinumab	53	Alirocumab	79	Fremanezumab (fremanezumab-vfrm)
3	Muromonab-CD3	28	Golimimumab	54	Daratumumab	80	Ravulizumab (ravulizumab-cwvz)
4	Efalizumab	29	Ofatumumab	55	Elotuzumab	81	Cemiplimab (cemiplimab-rwlc)
5	Tositumomab-I131	30	Tocilizumab	56	Ixekizumab	82	Ibalizumab (ibalizumab-uiyk)
6	Nebacumab	31	Denosumab	57	Reslizumab	83	Emapalumab (emapalumab-lzsg)
7	Edrecolomab	32	Belimumab	58	Olaratumab	84	Moxetumomab pasudotox (moxetumomab pasudotox-tdfk)
8	Catumaxomab	33	Ipilimumab	59	Bezlotoxumab	85	Caplacizumab (caplacizumab-yhdp)
9	Daclizumab	34	Brentuximab vedotin	60	Atezolizumab	86	Risankizumab (risankizumab-rzaa)
10	Abciximab	35	Pertuzumab	61	Obiltoxaximab	87	Polatuzumab vedotin (polatuzumab vedotin-piiq)
11	Rituximab	36	Ado-trastuzumab emtansine	62	Brodalumab	88	Romosozumab (romosozumab-aqqg)
12	Basiliximab	37	Raxibacumab	63	Dupilumab	89	Brolucizumab (brolucizumab-dbli)
13	Palivizumab	38	Obinutuzumab	64	Inotuzumab ozogamicin	90	Crizanlizumab (crizanlizumab-tmca)
14	Infliximab	39	Racotumomab	65	Guselkumab	91	Enfortumab vedotin (enfortumab vedotin-ejfv)
15	Trastuzumab	40	Siltuximab	66	Sarilumab	92	[fam-]trastuzumab deruxtecan, (fam-trastuzumab deruxtecan)
16	Adalimumab	41	Ramucirumab	67	Avelumab	93	Teprotumumab (teprotumumab-trbw)
17	Ibritumomab tiuxetan	42	Vedolizumab	68	Emicizumab	94	Eptinezumab (eptinezumab-jjmr)
18	Omalizumab	43	Nivolumab	69	Ocrelizumab	95	Isatuximab (isatuximab-irfc)
19	Cetuximab	44	Pembrolizumab	70	Benralizumab	96	Sacituzumab govitecan (sacituzumab govitecan-hziy)
20	Bevacizumab	45	Blinatumomab	71	Durvalumab	97	Inebilizumab (inebilizumab-cdon)
21	Natalizumab	46	Alemtuzumab	72	Gemtuzumab ozogamicin	98	Tafasitamab (tafasitamab-cxix)
22	Panitumumab	47	Evolocumab	73	Erenumab (erenumab-aooe)	99	Belantamab mafodotin (belantamab mafodotin-blmf)
23	Ranibizumab	48	Idarucizumab	74	Galcanezumab (galcanezumab-gnlm)	100	Satralizumab (satralizumab-mwge)
24	Eculizumab	49	Necitumumab	75	Burosumab (burosumab-twza)	101	Atoltivimab, maftivimab, and odesivimab-ebgn
25	Certolizumab pegol	50	Dinutuximab	76	Lanadelumab (lanadelumab-flyo)	102	Naxitamab-gqgk
26	Ustekinumab	51	Secukinumab	77	Mogamulizumab (mogamulizumab-kpkc)	103	Margetuximab-cmkb
		52	Mepolizumab	78	Tildrakizumab (tildrakizumab-asmn)	104	Ansuvimab-zykl

105	Evinacumab	131	Casirivimab + imdevimab	157	Olokizumab
106	Loncastuximab tesirine	132	Regdanvimab	158	Prolgolimab
107	Dostarlimab	133	Spesolimab	159	Cadonilimab
108	Amivantamab	134	Donanemab	160	Geptanolimab (Genolimzumab)
109	Aducanumab	135	Sotrovimab	161	Ripertamab
110	Tralokinumab	136	Teclistamab	162	Serplulimab
111	Teplizumab	137	Mosunetuzumab	163	Socazolimab
112	Narsoplimab	138	Tremelimumab	164	Ozoralizumab
113	Retifanlimab	139	Nirsevimab	165	Nemolizumab
114	Opportuzumab monatox	140	Tixagevimab, cilgavimab	166	Ormutivimab
115	Anifrolumab, anifrolumab-fnia	141	Mirvetuximab soravtansine		
116	Inolimomb	142	Nimotuzumab		
117	Bimekizumab	143	Itolizumab		
118	Sutimlimab, sutimlimab-jome	144			
119	Ublituximab	145	Docaravimab and Miromavimab		
120	Tisotumab vedotin, tisotumab vedotin-tftv	146	Camrelizumab		
121	Toripalimab	147	Inetetamab		
122	Sintilimab	148	Disitamab vedotin		
123	Tezepelumab	149	Envafolimab		
124	Omburtamab	150	Sugemalimab		
125	Penpulimab	151	Zimberelimab		
126	Faricimab, faricimab-svoa	152	Amubarvimab + Romlusevimab		
127	Tebentafusp	153	Cetuximab saratolacan		
128	Tislelizumab	154	Pabinafusp alfa		
129	Relatlimab	155	Netakimab		
130	Lecanemab	156	Levilimab		

Antibody therapeutics product data - The Antibody Society			
	A	B	C
181	Ublituximab	BRIUMVI	CD20
182	Ustekinumab	Stelara	IL-12/23
183	Vedolizumab	Entyvio	α4β7 integrin
184	Zimberelimab	YuTuo*	PD-1
185	Zolbetuximab	VYLOY	Claudin-18.2
186	Zuberitamab	Enxerib	CD20
187	Odronextamab	(Pending)	CD20, CD3
188	Recaticimab	(Pending)	PCSK9
189	Vunakizumab	(Pending)	IL-17A
190	Ivonescimab	(Pending)	PD-1, VEGF
191	Ebdarokimab	(Pending)	IL-12/23p40
192	Benmelstobart	(Pending)	PD-L1
193	Vilobelimab	Gohibic	Complement C5a
194	Suciraslimab	(Pending)	CD22
195	Trastuzumab botidotin	(Pending)	HER2
196	Ipatorlimab	(Pending)	PD-1
197	Ipatorlimab, tuvonralimab	(Pending)	PD-1, CTLA-4
198	Xeligekimab	(Pending)	IL-17A
199	Marstacimab	(Pending)	Tissue factor pathway inhibitor
200	Garadacimab	(Pending)	Factor XIIa
201	Stapokibart	(Pending)	IL-4R alpha
202	Tarlatamab	(Pending)	DLL3, CD3
203	Patritumab deruxtecan	(Pending)	HER3
204	Sacituzumab tirumotecan	(Pending)	TROP-2
205	Axatilimab	(Pending)	CSF-1R
206	Zanidatamab	(Pending)	HER2, HER2 (biparatopic)
207	Linvoseltamab	(Pending)	BCMA, CD3
208	Enxerib, tuvonralimab	(Pending)	TROP-2
209	Zenocutuzumab	(Pending)	HER2, HER3

Imunobiológicos na asma

Na asma

- **Asma grave**
 - 5-10% dos pacientes
 - Forma diferente de asma?
 - Mais do que uma inabilidade de atingir controle da asma

O controle clínico e os riscos da “Asma mal controlada” podem resultar em risco e exacerbações graves frequentes (ou morte) e/ou efeitos colaterais das medicações e/ou morbidades crônicas (incluindo Função pulmonar alterada ou redução do crescimento pulmonar na criança)

A asma grave inclui :

- 1- Asma grave não tratada
- 2- Asma grave de difícil tratamento
- 3- Asma grave resistente ao tratamento

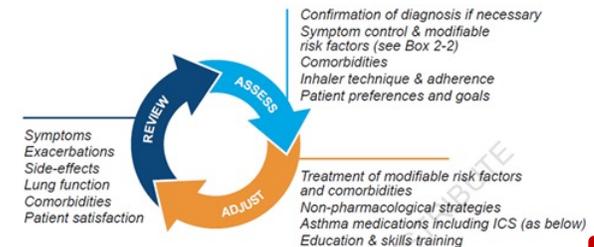
Na asma

GINA 2024

Asma que necessita tratamento com Step 4-5 com média ou alta dose CE inal/LABA, para prevenir a asma de se tornar mal controlada, com boa aderência ou asma que mantém mal controlada apesar do tratamento e controle de fatores modificáveis ou que recai após redução de dose.

GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER
Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

STEPS 1 – 2
As-needed-only low dose ICS-formoterol

STEP 3
Low dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4
Medium dose maintenance ICS-formoterol

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R α , anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol*

See GINA severe asthma guide

TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

STEP 1
Take ICS whenever SABA taken*

STEP 2
Low dose maintenance ICS

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

STEP 4
Medium/high dose maintenance ICS-LABA

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R α , anti-TSLP

RELIEVER: As-needed ICS-SABA*, or as-needed SABA

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA¹, or add HDM SLIT

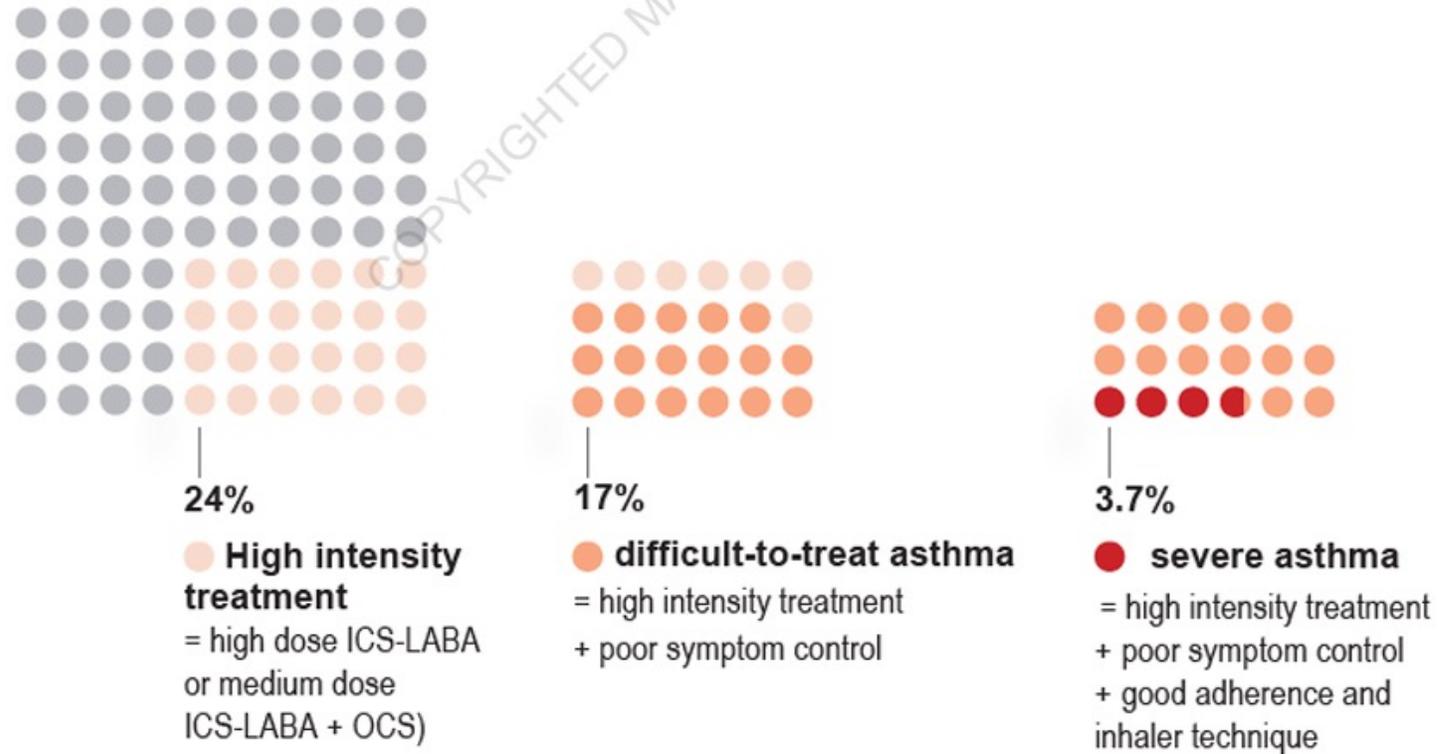
Medium dose ICS, or add LTRA¹, or add HDM SLIT

Add LAMA or add LTRA¹ or add HDM SLIT, or switch to high dose ICS-only

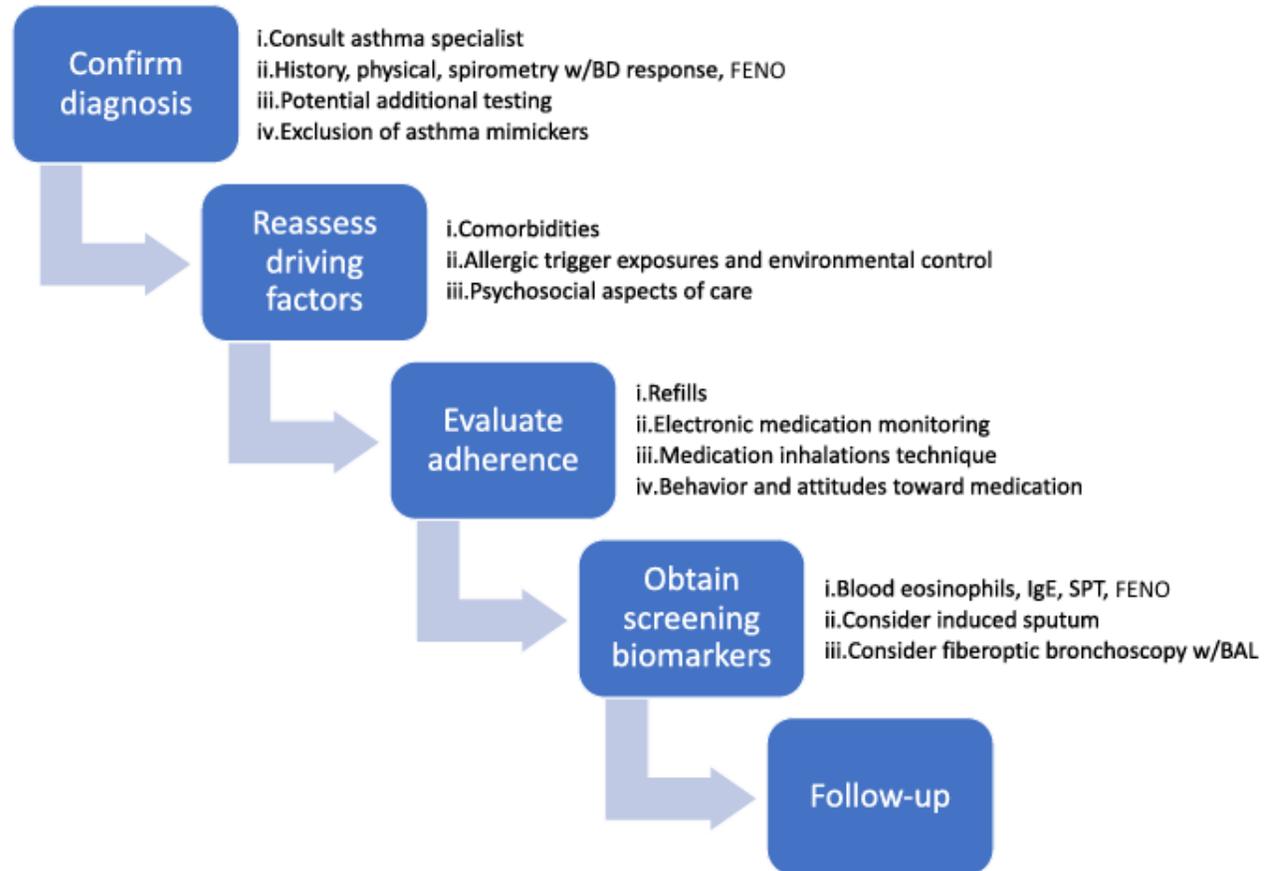
Add azithromycin (adults) or add LTRA¹. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects

Na asma

Box 8-1. What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



Na asma



Biomarcadores na asma

Biomarcador	Pontos fortes	Pontos fracos
IgE total	Fácil, barato, sensível	Não é específico para todos tipos de asma
IgE específica	Fácil, barato, boa correlação com asma alérgica	Não é específico para todos tipos de asma
FeNO	Fácil, correlaciona com inflamação eosinofílica e produção de IL-13	Caro, não é específico para inflamação da via aérea inferior, não específico para todos os tipos de asma
Eosinofilia escarro	Correlaciona com inflamação das VAI, redução de VEF1 e aumento HRB, correlaciona com resposta ao tratamento	Difícil de obter e manipular
Eosinofilia periférica	Barato, fácil de obter, responde a múltiplas terapias	Não é sensível ou específico para asma ou atopia
Periostina sérica	Indicador sensível de inflamação TH2 da via aérea, melhor indicador de inflamação eosinofílica na asma persistente mal controlada	Caro, ainda não disponível

Escolha do imunobiológico

TABLE I. Considerations in choosing a biologic for pediatric asthma

Factor	Omalizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Benralizumab	Tezepelumab
Age	≥6 y	≥6 y	≥6 y	≥12 y	≥12 y
Asthma indication	Moderate to severe asthma with perennial aeroallergen sensitization	Severe asthma with an eosinophilic phenotype	Moderate to severe asthma with an eosinophilic phenotype or OCS-dependent asthma	Severe asthma with an eosinophilic phenotype	Severe asthma with no specific phenotype
Mechanism	Binds free IgE	Binds IL-5	Binds IL-4 receptor (IL-4R α)	Binds IL-5 receptor (IL-5R α)	Binds TSLP
Biomarkers	IgE = 30-700 IU/mL (or 30-1300 IU/mL) + aeroallergen sensitization	No strict eosinophil cutoff; generally ≥150-300 cells/ μ L used	No strict eosinophil cutoff; generally ≥150-300 cells/ μ L used	No strict eosinophil cutoff; generally ≥300 cells/ μ L used	No biomarker cutoff
Dosing	Every 2 wk or every 4 wk*	Every 4 wk†	Every 2 wk‡	Every 4 wk (×3), then every 8 wk§	Every 4 wk
Location	Office or home	Office or home	Office or home	Office or home	Office
Other FDA indications and dosing	CIU (≥12 y); nasal polyps (≥18 y)	HES (≥12 y old); CRSwNP (≥18 y); EGPA (≥18 y)	AD (≥6 mo); CRSwNP (≥18 y); EoE (≥12 y)	None	None
Common side effects	Headache, upper abdominal pain, pyrexia, injection-site reaction (pain, swelling, erythema, pruritus)	Headache, injection-site reaction, back pain, fatigue	Conjunctivitis, oral herpes, eosinophilia, arthralgia, injection-site reactions	Headache, pharyngitis, injection-site reactions	Pharyngitis, arthralgia, back pain

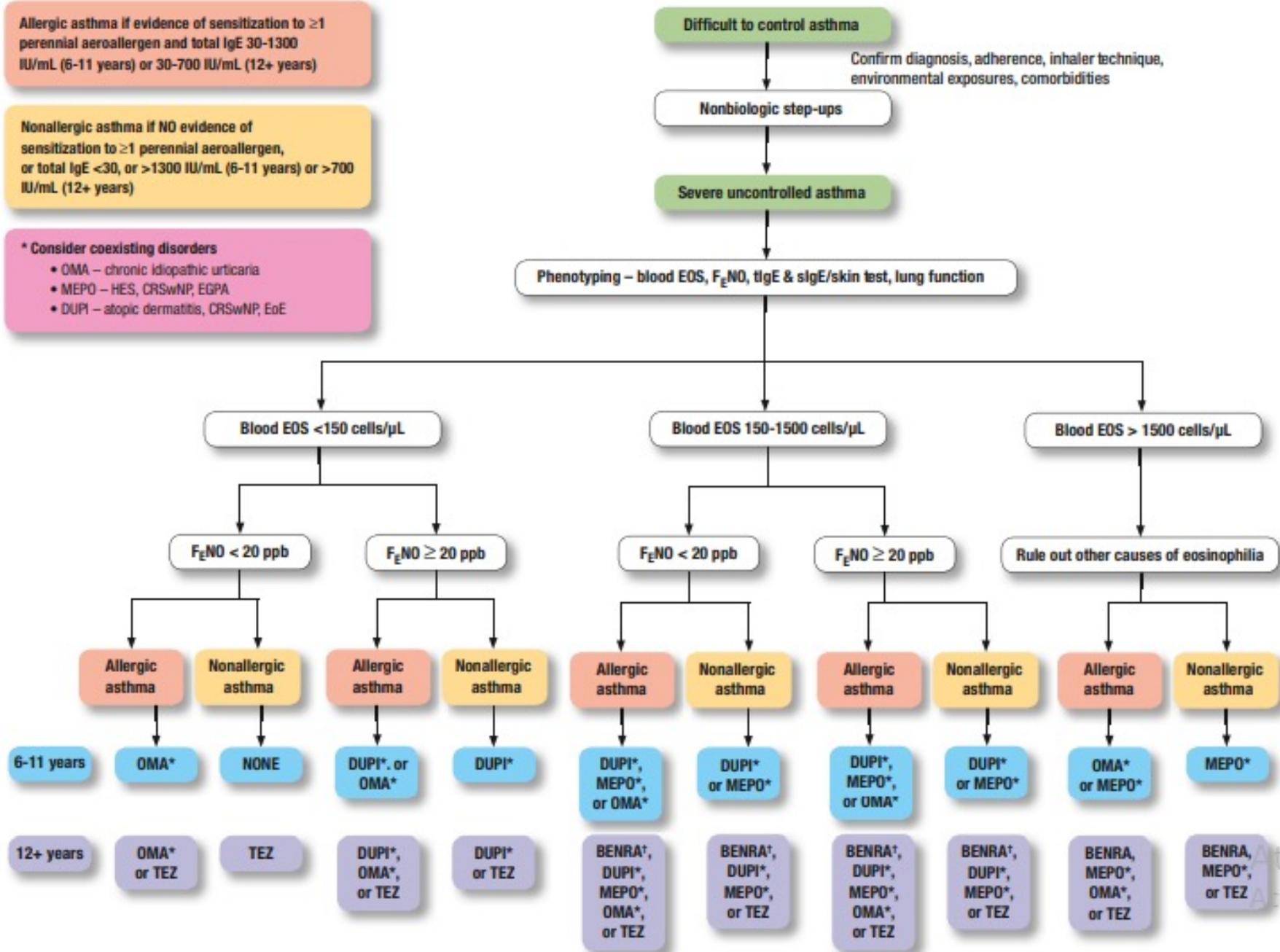
Escolhendo o Imunobiológico

Allergic asthma if evidence of sensitization to ≥ 1 perennial aeroallergen and total IgE 30-1300 IU/mL (6-11 years) or 30-700 IU/mL (12+ years)

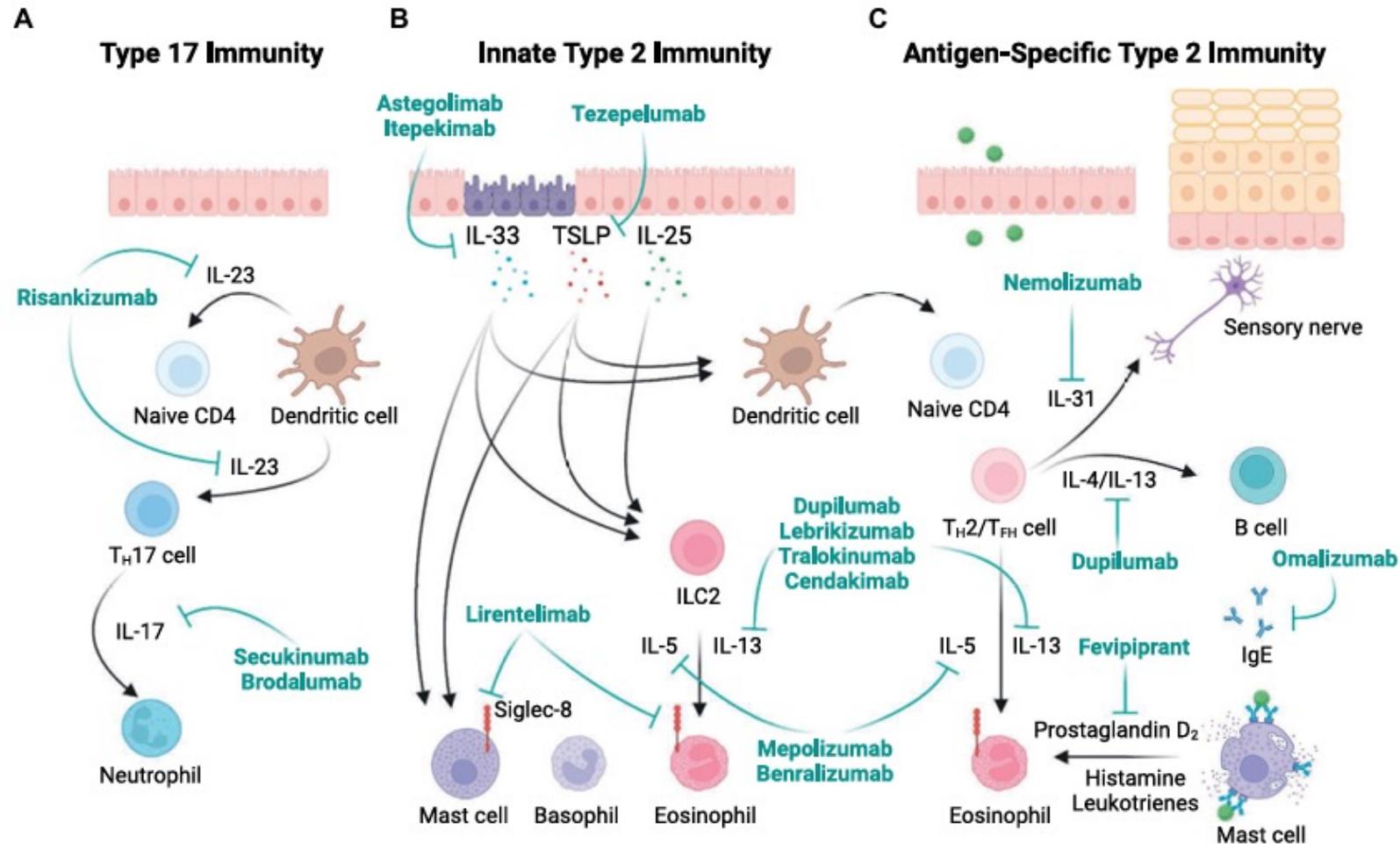
Nonallergic asthma if NO evidence of sensitization to ≥ 1 perennial aeroallergen, or total IgE <30, or >1300 IU/mL (6-11 years) or >700 IU/mL (12+ years)

* Consider coexisting disorders

- OMA – chronic idiopathic urticaria
- MEPO – HES, CRSwNP, EGPA
- DUPI – atopic dermatitis, CRSwNP, EoE



Escolha do imunobiológico



Liberados para asma

■ Aprovados pelo FDA :

- Omalizumabe – 2003
- Mepolizumabe – 2015
- Reslizumabe – 2016
- Benralizumabe – 2017
- Dupilumabe – 2018
- Tezepelumab - 2022

■ Aprovados no Brasil :

- Omalizumabe – 2009 - Xolair[®]
- Mepolizumabe – 2017 (> 12anos) - Nucala[®]
2019 (> 6 anos)
- Benralizumabe – 2018 (adultos) - Fasenra[®]
- Reslizumabe – 2018 (> 18 anos) - Cinqair[®]
- Dupilumabe – 2020 (> 12 anos) - Dupixent[®]
2021 (> 6 anos para DA e
asma)
2023 (>6 meses para DA e >
1 ano e 15kg EoE)
- Tezepelumab – 2023 (>12 anos para asma)
Tezspire[®]

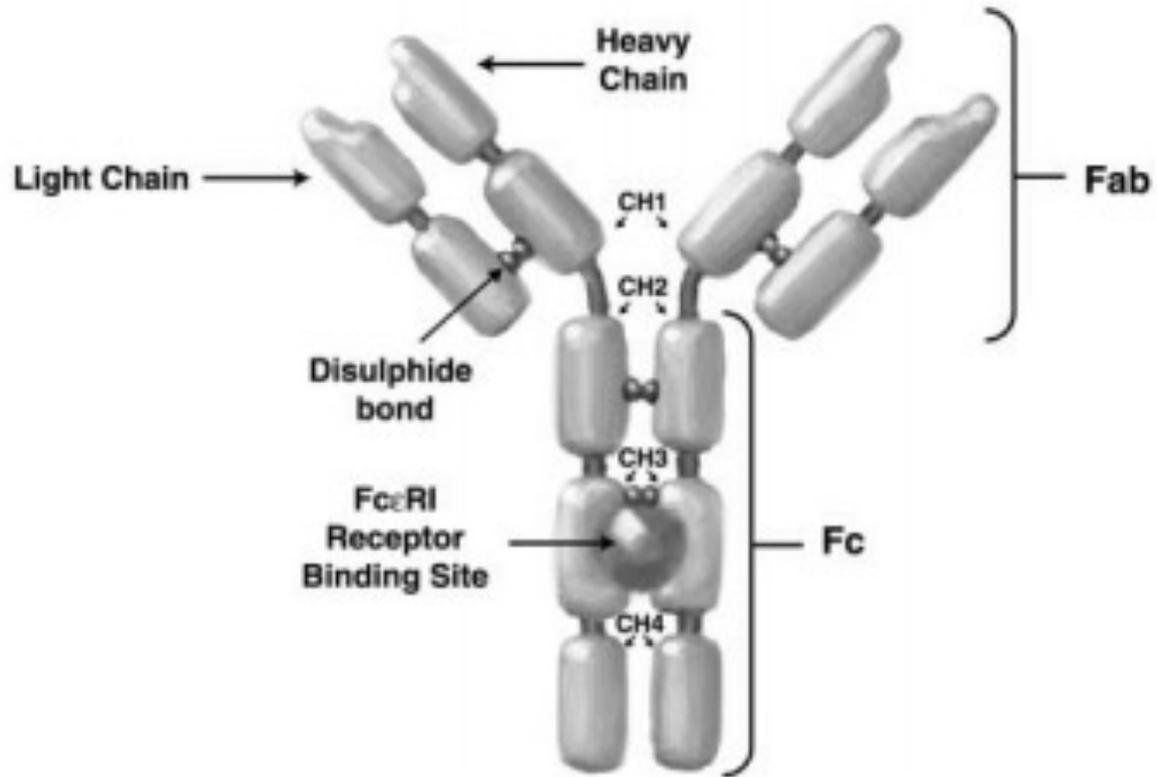
Omalizumabe



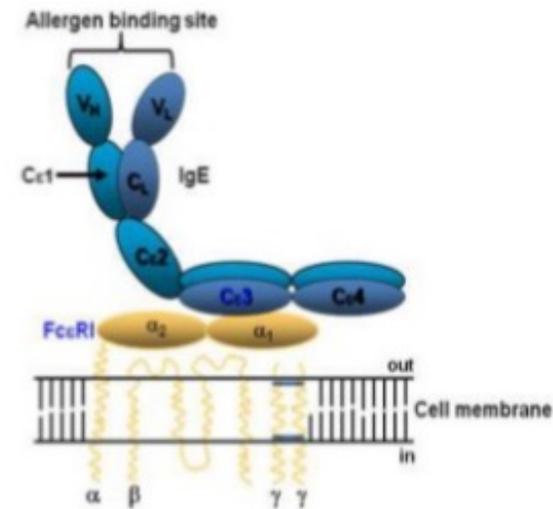
Omalizumabe

- Ac monoclonal – IgG1 humanizado recombinante
- FDA – asma alérgica 2003 (atualmente > 6 anos)
 - UCE 2015 (> 12 anos)
 - Alergia alimentar (prevenção anafilaxia) – 2023 (> 6anos)
 - Rinossinusite crônica com Polipose nasal (> 18 anos)
- Brasil – Anvisa liberou na asma em 2009
 - UCE 2015

Estrutura da IgE

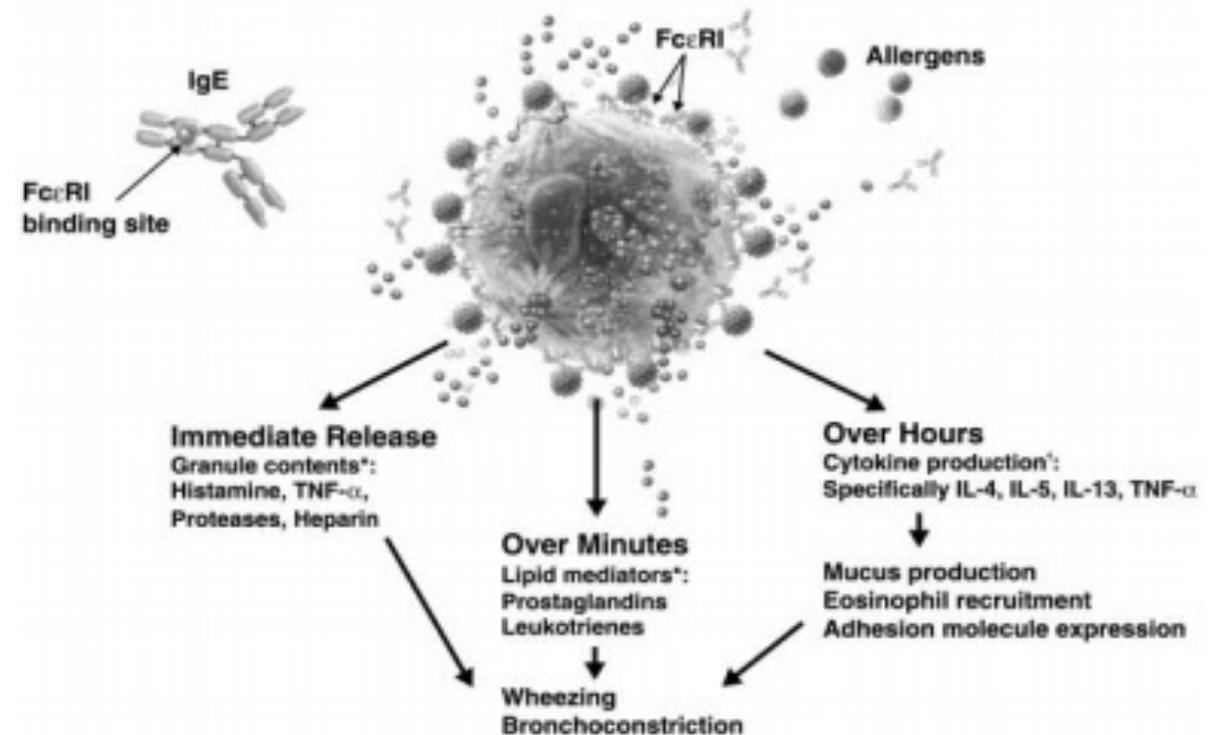


- Fab – antigen binding fraction
- Fc – cristal fraction - domínios CH2, CH3, CH4
- FcεRI – receptor de alta afinidade no domínio CH3

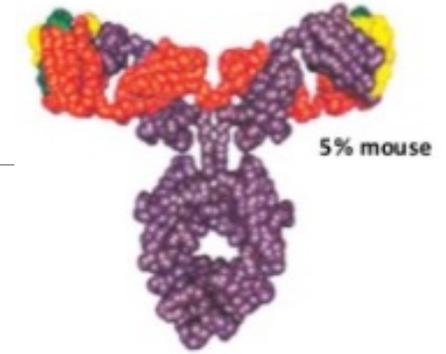
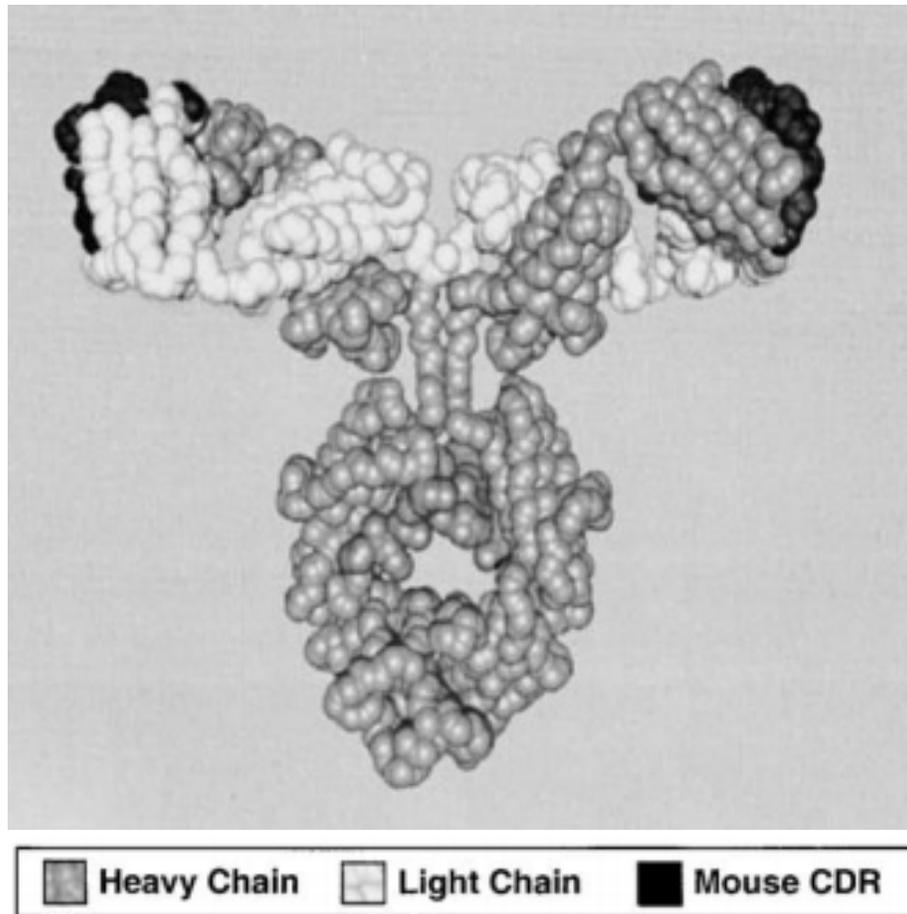


Estrutura da IgE

- Receptores FcεRI em grande quantidade na superfície de mastócitos e basófilos
- IgE controla o nível de receptores expressos na superfície das células
- IgE responsável pela liberação de mediadores inflamatórios de mastócitos e basófilos



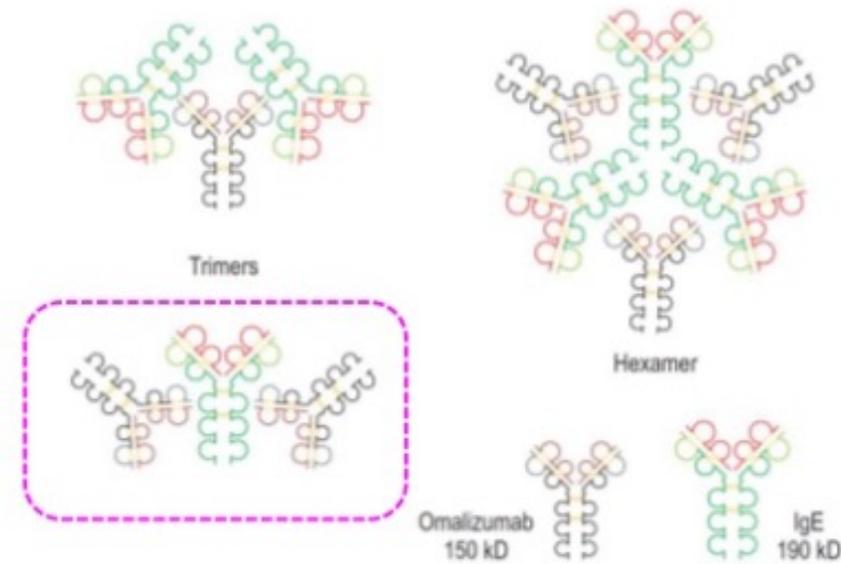
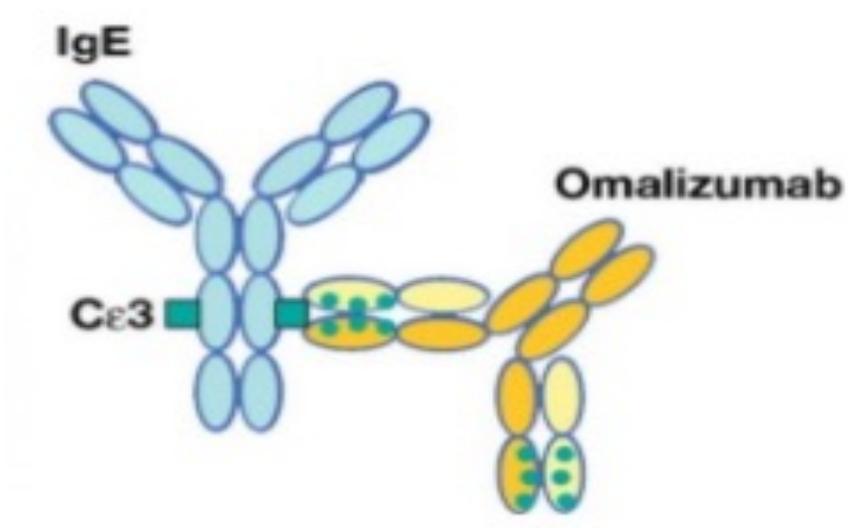
Omalizumabe



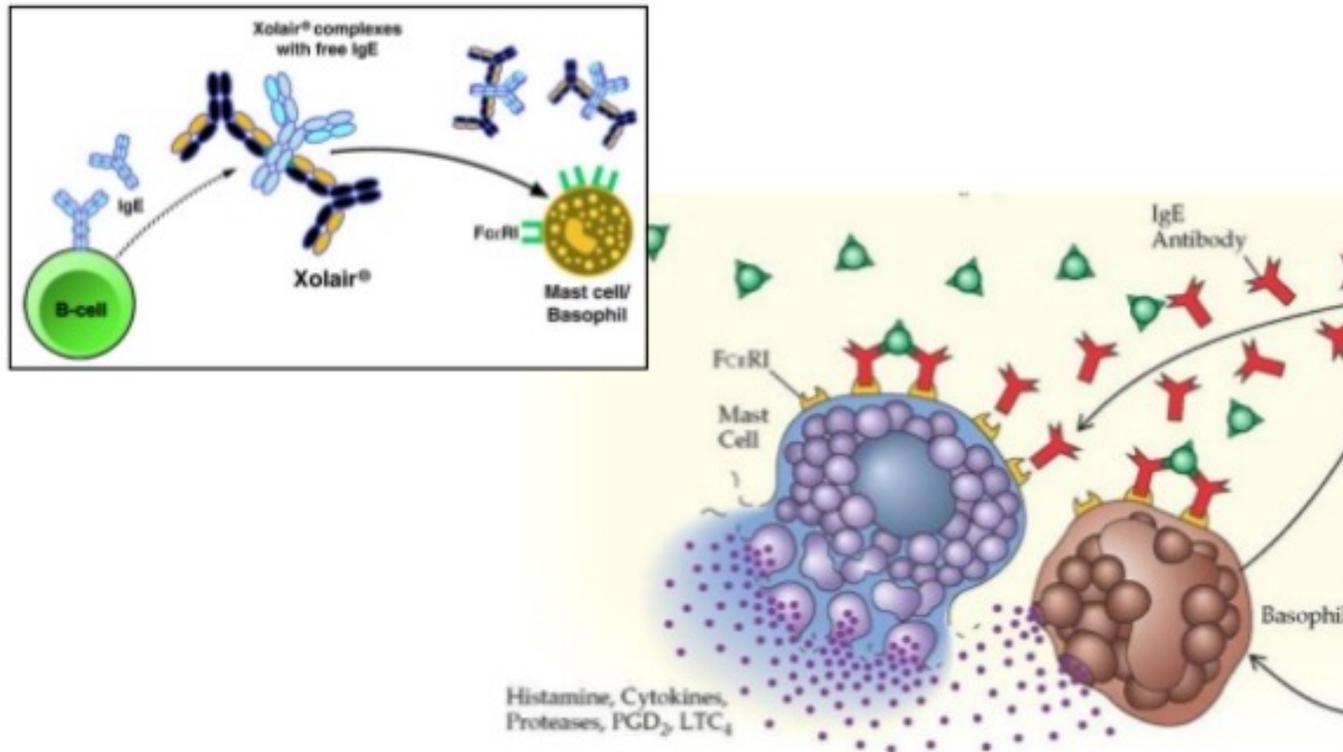
- Estrutura molecular
- mAb – 5% de sequência murina
95% de sequência humana
- Porção da IgE ligante do mAb do camundongo foi enxertado na estrutura da IgG humana
- Poucos resíduos murinos – mas são essenciais para manter a estabilidade da região de ligação da IgE mas não são suficientes para provocar resposta imune ao Omalizumab em humanos
- CDR – complementary-determining regions (como a região de ligação do Ag do camundongo)

Omalizumabe

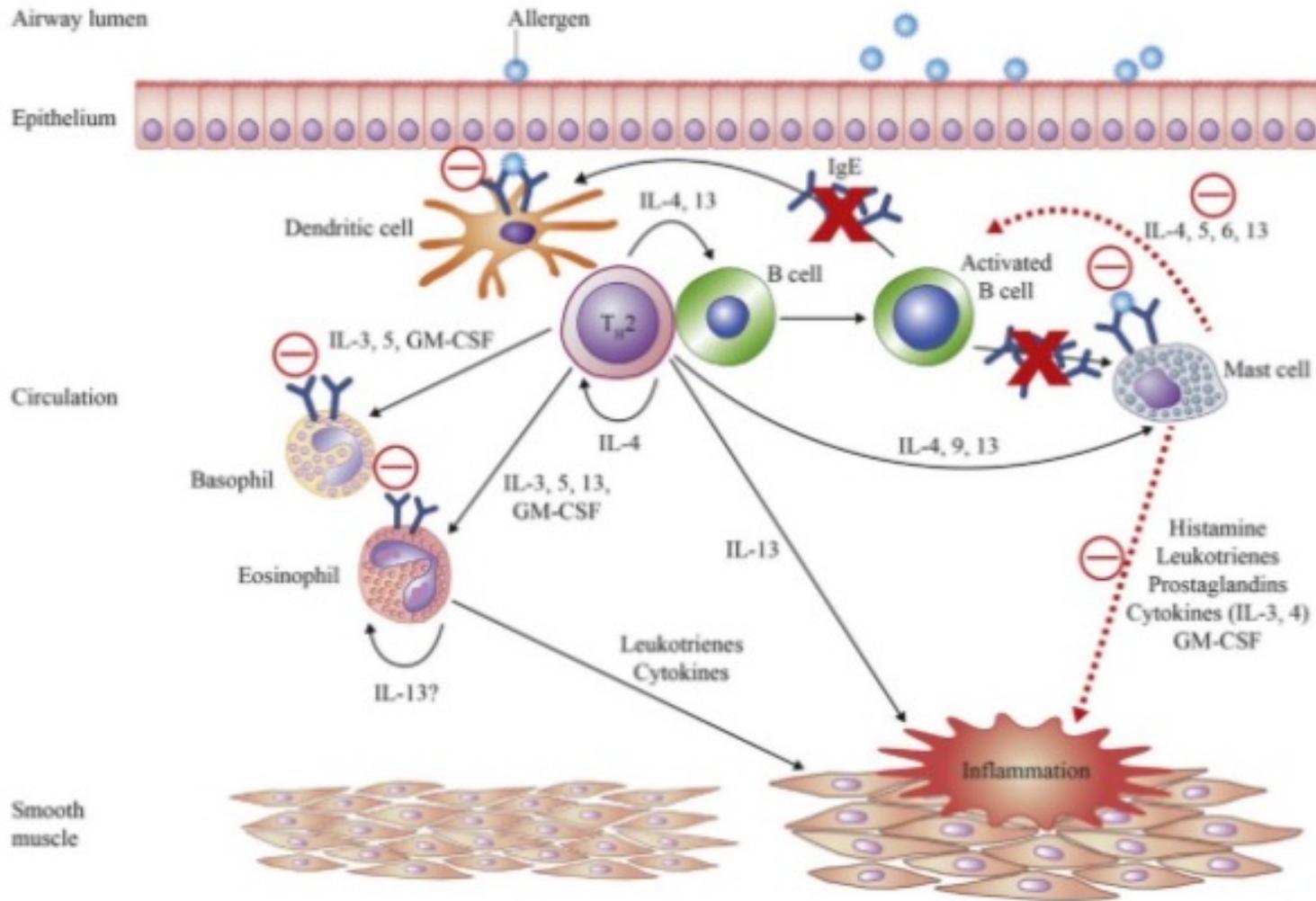
- Se liga no sítio de ligação do receptor FcεRI no domínio CH3
- Forma imunocomplexos inertes, solúveis que são retirados da circulação pelas células endoteliais dos sinusóides hepáticos do sistema reticulo endotelial (meia vida 26 dias)



Omalizumabe

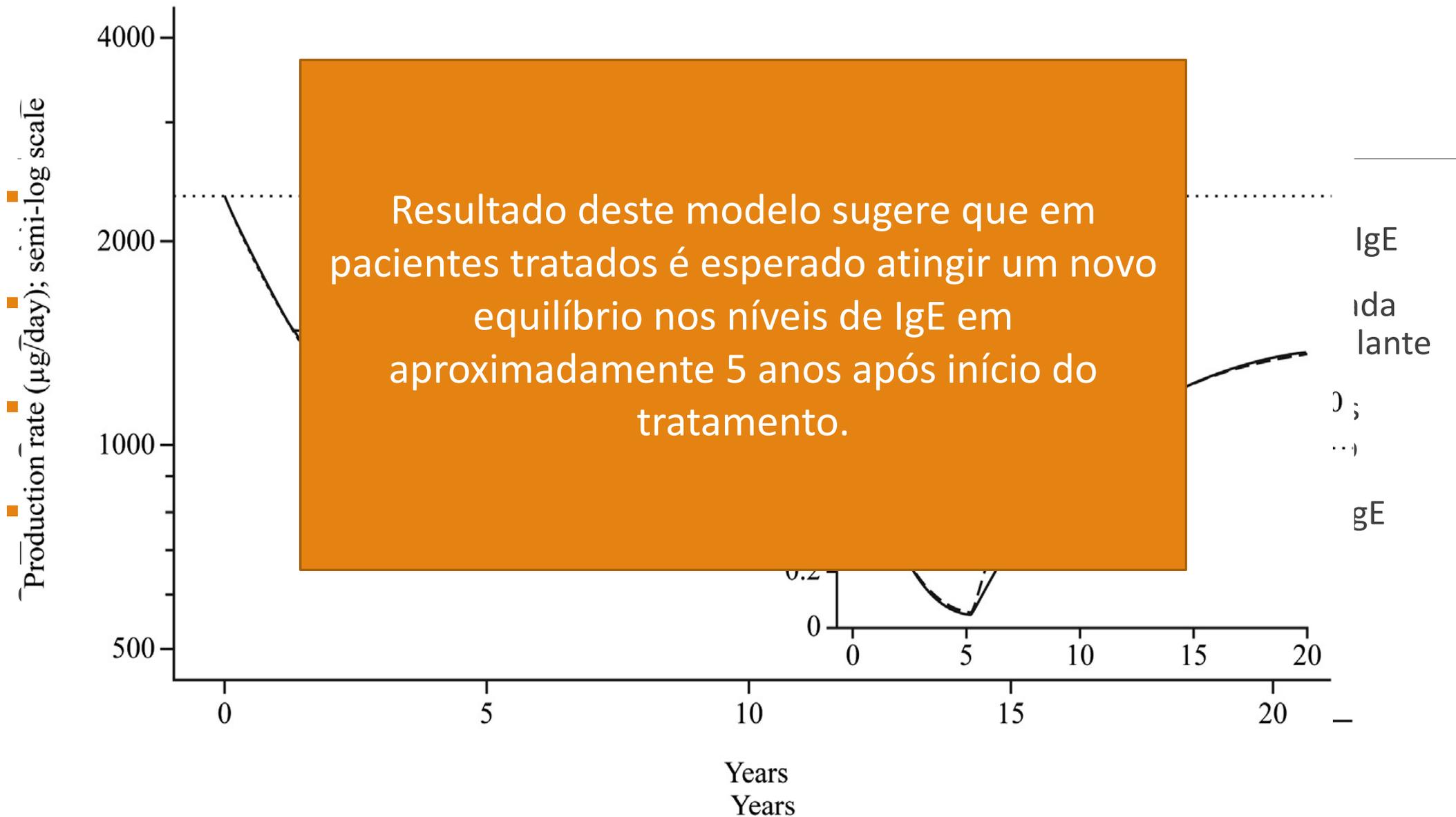


- Como a IgE livre circulante é responsável pela upregulation de receptores de superfície de mastócitos e basófilos
- Há uma diminuição importante no número destes receptores nessas células

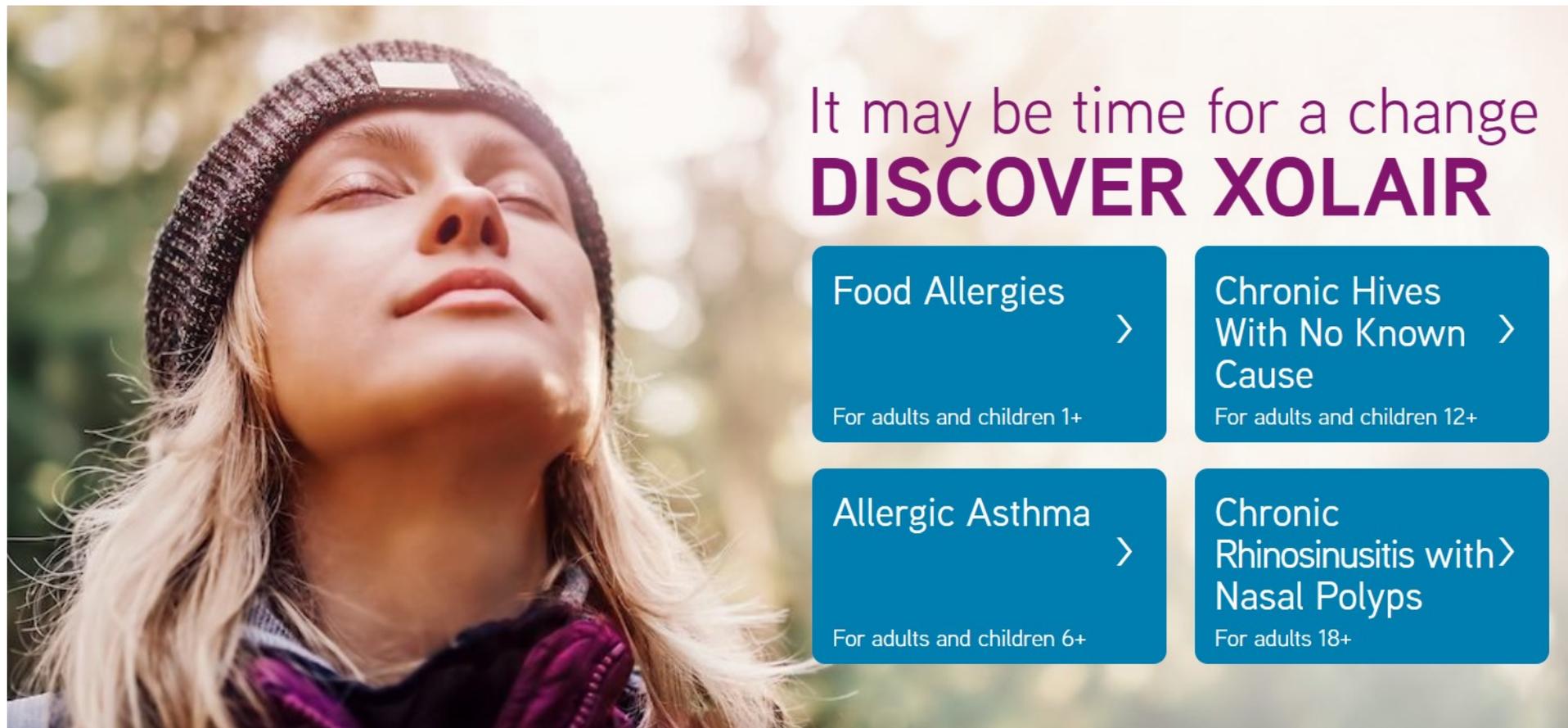


- **Efeitos diretos :**
 - Redução dos níveis de IgE livre circulante
- **Efeitos indiretos :**
 - Redução da expressão de receptores FcεRI na superfície das células, incluindo cels dendríticas
 - Menor apresentação de Ag nas células T
 - Reduz liberação de mediadores
 - Reduz influxo e contagem de eosinófilos periféricos
 - Reduz resposta inflamatória imediata e tardia

IgE production



Omalizumabe – Indicações clínicas



It may be time for a change
DISCOVER XOLAIR

- Food Allergies** >
For adults and children 1+
- Chronic Hives With No Known Cause** >
For adults and children 12+
- Allergic Asthma** >
For adults and children 6+
- Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps** >
For adults 18+

Omalizumabe – Asma alérgica

“Eficácia clínica do Omalizumabe em pacientes com asma moderada-grave está bem documentada em vários estudos clínicos de larga escala envolvendo adultos, adolescentes e crianças.”

Omalizumabe – Asma alérgica

The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma

Table 2. Pooled analysis: reductions in exacerbations and emergency visits* and increased quality of life** with omalizumab.

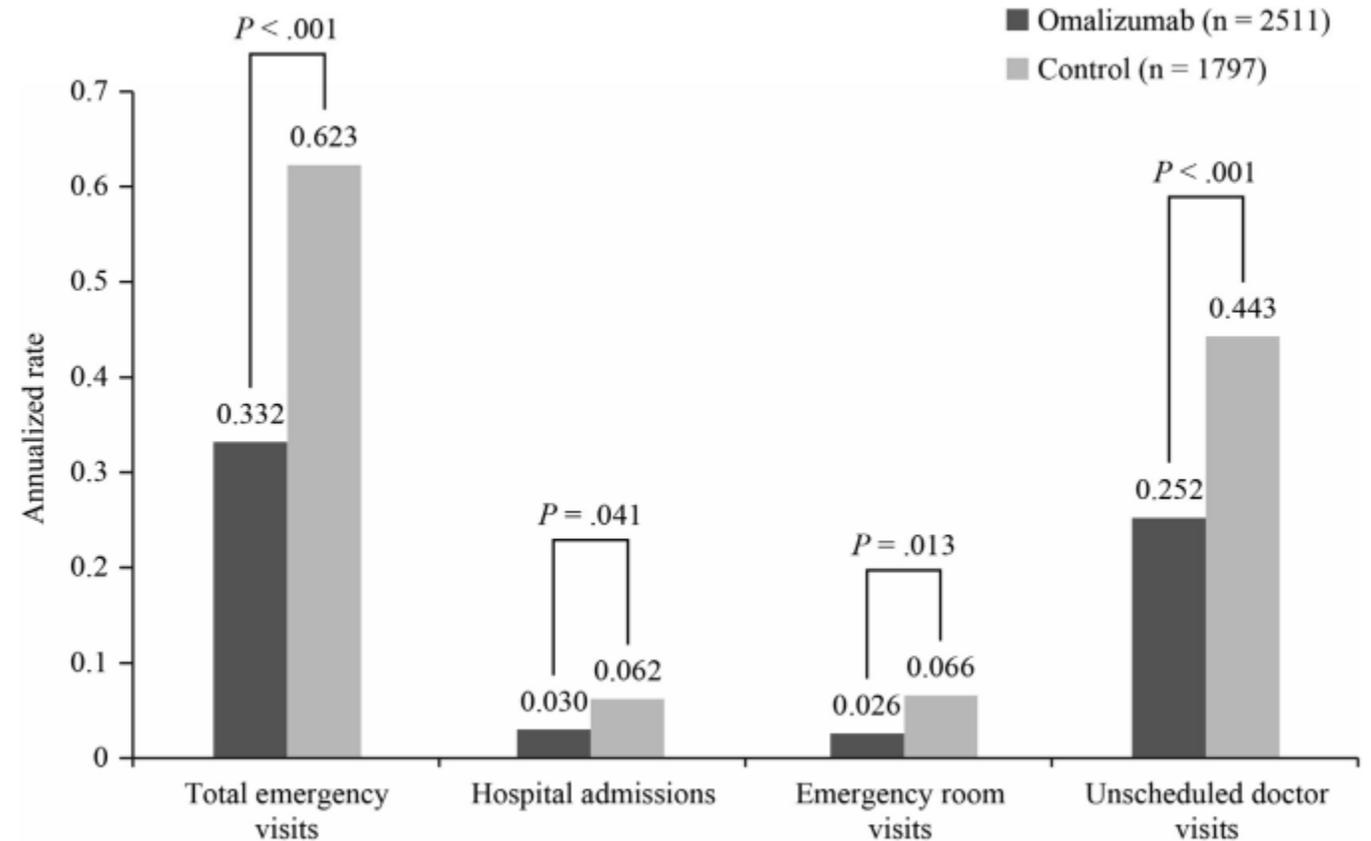
	Omalizumab (n=2,511)	Control (n=1,797)	Difference (%)	Ratio (95% CI)	p-value
Exacerbation rate*	0.91	1.47	38%	0.617 (0.535–0.712)	<0.001
Total emergency visit rate*	0.33	0.62	47%	0.533 (0.401–0.709)	<0.001
AQLQ (change from baseline, LSM)	(n=1,221)	(n=1,032)			
Overall	1.01	0.61	-		<0.001
Activity	1.03	0.65	-		<0.001
Emotions	1.04	0.62	-		<0.001
Symptoms	0.97	0.54	-		<0.001
Environment	1.01	0.60	-		<0.001

*Annualised; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire

- Dados de 7 estudos para avaliar o efeito do Omalizumabe nas exacerbações
- N: 4308 (Omalizumabe – 2515)
- 93% com asma persistente grave
- 24-52 semanas
- Adicionado a terapias em uso

Omalizumabe – Asma alérgica

- Em pacientes com asma alérgica grave
 - Redução taxa de exacerbações comparado ao controle
 - Redução consistente nas taxas de incidência de consultas não programadas, visitas a emergência, hospitalizações
 - Redução nos sintomas de asma (intercrise)
 - Melhora nos questionários de QoL
 - Redução significativa no uso de CE inalatório e até descontinuação da medicação
- ↓
- Mantendo bom controle dos sintomas de asma, exacerbações e uso de medicação de resgate



Omalizumabe – Eventos adversos

- Dados de segurança retirados de estudos clínicos envolvendo > 7500 pacientes e também eventos após comercialização com dados de 2003 – 2006 (57300 pacientes)

Table 3. Summary of adverse event (AE) profile in placebo-controlled and standard-therapy-controlled allergic-asthma studies and all-controlled studies

	Placebo-controlled studies		Standard-therapy-controlled studies		All-controlled studies	
	Omalizumab (n = 1192)	Placebo (n = 1150)	Omalizumab (n = 1338)	Control (n = 666)	Omalizumab (n = 3678)	Control (n = 2452)

Patients experiencing AEs, n (%)

Incidência geral de eventos adversos com Omalizumabe foi similar entre grupo placebo e grupo controle

Drug-related AE	110 (9.2)	87 (7.6)	183 (13.7)*	NA	377 (10.3)	122 (5.0)†
Serious AE	50 (4.2)	41 (3.6)	85 (6.4)	39 (5.9)	153 (4.2)	92 (3.8)
AE causing discontinuation	15 (1.3)	17 (1.5)	42 (3.1)	2 (0.3)	64 (1.7)	22 (0.9)

*For these studies, drug relatedness was captured only for the omalizumab group, not the standard-therapy control, so cannot be interpreted in a comparative manner.

†Only placebo patients were considered.

NA, not applicable.

Table 6. Summary of the Omalizumab Joint Task Force (OJTF) recommendations on anaphylaxis with omalizumab [44]

Consent	Obtain informed patient consent Discuss the risks, benefits, and alternatives to omalizumab
Education	Educate the patient on the signs, symptoms, and treatment of anaphylaxis
Epinephrine autoinjector	Prescribe and educate the patient on the proper use of an epinephrine autoinjector Advise the patient to carry the epinephrine autoinjector before omalizumab administration, and for 24 h post-administration
Health assessment	Assess the patient's current health status before each injection Determine whether any recent health changes may require withholding treatment The assessment should include vital signs and some measure of lung function (e.g. PEF or FEV ₁)
Post-administration observation	Observe the patient for 2 h post-administration for the first 3 doses Observe the patient for 30 min after each subsequent dose The duration of the observation period can be modified based on the physician's clinical judgment after discussing the risks with the patient

PEF, peak expiratory flow; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s.

efeitos adversos

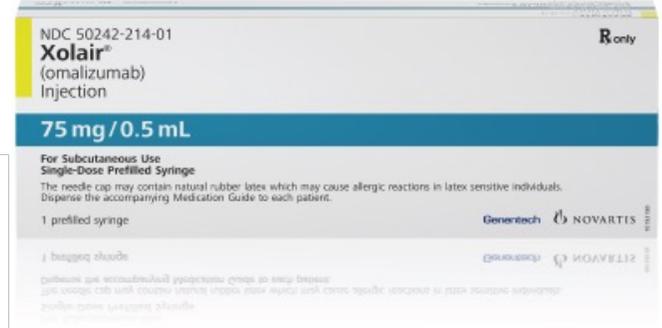
OJTF (Omalizumab Joint Task Force) em 2011– União Européia e USA – discutiram orientações devido aumento do relato de casos de Anafilaxia apesar de não ter tido aumento importante em relação aos estudos.

Anafilaxia ocorre principalmente após as 3 primeiras dose mas pode aparecer em qualquer momento.

Taxa de anafilaxia ainda é menor do que outros biológicos.

trombocitopenia

Omalizumabe – Dose e administração



Not actual size

Table 1. Subcutaneous XOLAIR Doses Every 2 or 4 Weeks* for Patients 12 Years of Age and Older with Asthma

Pretreatment Serum IgE (IU/mL)	Dosing Freq.	Body Weight			
		30–60 kg	>60–70 kg	>70–90 kg	>90–150 kg
		Dose (mg)			
≥30–100	Every 4 weeks	150	150	150	300
>100–200		300	300	300	225
>200–300	Every 2 weeks	300	225	225	300
>300–400		225	225	300	
>400–500	Every 2 weeks	300	300	375	
>500–600		300	375	Insufficient Data to Recommend a Dose	
>600–700		375	Insufficient Data to Recommend a Dose		

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

Table 2. Subcutaneous XOLAIR Doses Every 2 or 4 Weeks* for Pediatric Patients with Asthma Who Begin XOLAIR Between the Ages of 6 to <12 Years

Pre-treatment Serum IgE (IU/mL)	Dosing Freq.	Body Weight										
		20-25 kg	>25-30 kg	>30-40 kg	>40-50 kg	>50-60 kg	>60-70 kg	>70-80 kg	>80-90 kg	>90-125 kg	>125-150 kg	
		Dose (mg)										
30-100	Every 4 weeks	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	
>100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300	
>200-300		150	150	225	300	300	225	225	225	300	375	
>300-400		225	225	300	225	225	225	300	300			
>400-500	Every 2 weeks	225	300	225	225	300	300	375				
>500-600		300	300	225	300	300	375					
>600-700		300	225	225	300	375						
>700-800		225	225	300	375							
>800-900	Every 2 weeks	225	225	300	375							
>900-1000		225	300	375								
>1000-1100		225	300	375								
>1100-1200		300	300									
>1200-1300		300	375									

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

Table 3. Subcutaneous XOLAIR Doses Every 2 or 4 Weeks* for Adult Patients with CRSwNP

Pretreatment Serum IgE (IU/mL)	Dosing Freq.	Body Weight							
		>30-40 kg	>40-50 kg	>50-60 kg	>60-70 kg	>70-80 kg	>80-90 kg	>90-125 kg	>125-150 kg
		Dose (mg)							
30 - 100	Every 4 Weeks	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 - 200		150	300	300	300	300	300	450	600
>200 - 300		225	300	300	450	450	450	600	375
>300 - 400		300	450	450	450	600	600	450	525
>400 - 500		450	450	600	600	375	375	525	600
>500 - 600		450	600	600	375	450	450	600	
>600 - 700	Every 2 Weeks	450	600	375	450	450	525		
>700 - 800		300	375	450	450	525	600		
>800 - 900		300	375	450	525	600			
>900 - 1000		375	450	525	600				
>1000 - 1100		375	450	600					
>1100 - 1200		450	525	600	Insufficient Data to Recommend a Dose				
>1200 - 1300		450	525						
>1300 - 1500		525	600						

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

Table 4. Subcutaneous XOLAIR Doses Every 2 or 4 Weeks* for Adult and Pediatric Patients 1 Year of Age and Older with IgE-Mediated Food Allergy

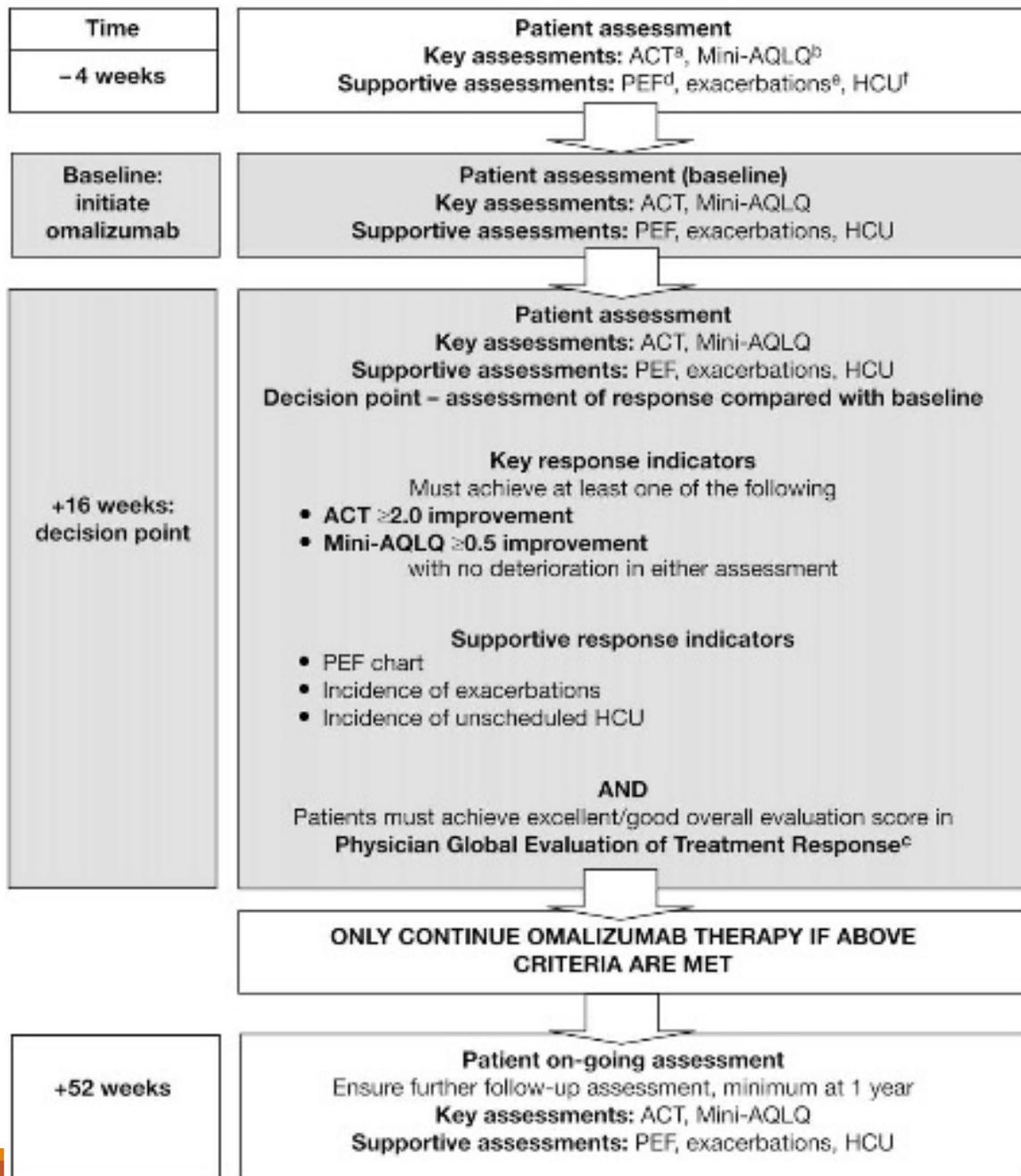
Pretreatment Serum IgE (IU/mL)	Dosing Freq.	Body Weight (kg)												
		≥10-12	>12-15	>15-20	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
		Dose (mg)												
≥30 - 100	Every 4 Weeks	75	75	75	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 - 200		75	75	75	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200 - 300		75	75	150	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 - 400		150	150	150	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 - 500	Every 2 Weeks	150	150	225	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 - 600		150	150	225	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 - 700		150	150	225	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 - 800		150	150	150	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 - 900	Every 2 Weeks	150	150	150	225	225	300	375	450	525	600			
>900 - 1000		150	150	225	225	300	375	450	525	600				
>1000 - 1100		150	150	225	225	300	375	450	600					
>1100 - 1200		150	150	225	300	300	450	525	600	Insufficient data to Recommend a Dose				
>1200 - 1300		150	225	225	300	375	450	525						
>1300 - 1500		150	225	300	300	375	525	600						
>1500 - 1850			225	300	375	450	600							

*Dosing frequency:

- Subcutaneous doses to be administered every 4 weeks
- Subcutaneous doses to be administered every 2 weeks

Omalizumabe

- IgE não serve como monitorização de eficácia
- Níveis de IgE total se mantem elevados durante tratamento e até 1 ano após parada da medicação
- Interrupções < 1 ano – dose baseada na IgE prévia
- Interrupções > 1 ano – Repetir IgE para determinar dose
- Sem estudos em crianças < 6 anos e > 65 anos
- Pacientes com doenças auto imunes
- Nefropatias ou Hepatopatias



Avaliação de eficácia

Respiratory Medicine (2009) 103, 1098–1113



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update

Stephen Holgate^{a,*}, Roland Buhl^b, Jean Bousquet^c, Nicola Smith^d,
Zoya Panahloo^d, Pablo Jimenez^e

- Avaliação essencial :
 - ACT – Asthma Control Test (avaliar 4 semanas anteriores)
 - Mini-AQLQ (Asthma QoL Questionnaire) : 15 itens, avalia últimas 2 semanas
 - Physician GETE (Global evaluation of treatment Effectiveness): avaliação clínica geral de melhora no controle da asma nas últimas 16 semanas comparado ao basal, baseado nos seguintes dados: Anamnese, Revisão do diário de sintomas, com perguntas chaves e de apoio : Nota – **Excelente, Bom**, Moderado, Ruim, Piora.
- Avaliação de suporte:
 - PEF (15 min após acordar as seg, quartas e sextas)
 - Exacerbações : Piora com necessidade de CE oral
 - Visitas não programadas ao médico (PA, internações)

Omalizumabe – Duração do tratamento

XPORT - Xolair persistence of response after long-term therapy

- Randomizado, DCPC
- Asma moderada-grave recebendo Omalizumabe por longo período
- Omalizumabe X suspensão (com placebo)
- Seguimento a cada 4 semanas por 1 ano
- Resultados : 1ª - exacerbação grave definida pelo protocolo // 2ª - tempo para 1ª exacerbação grave // mudanças no AQLQ e ACT

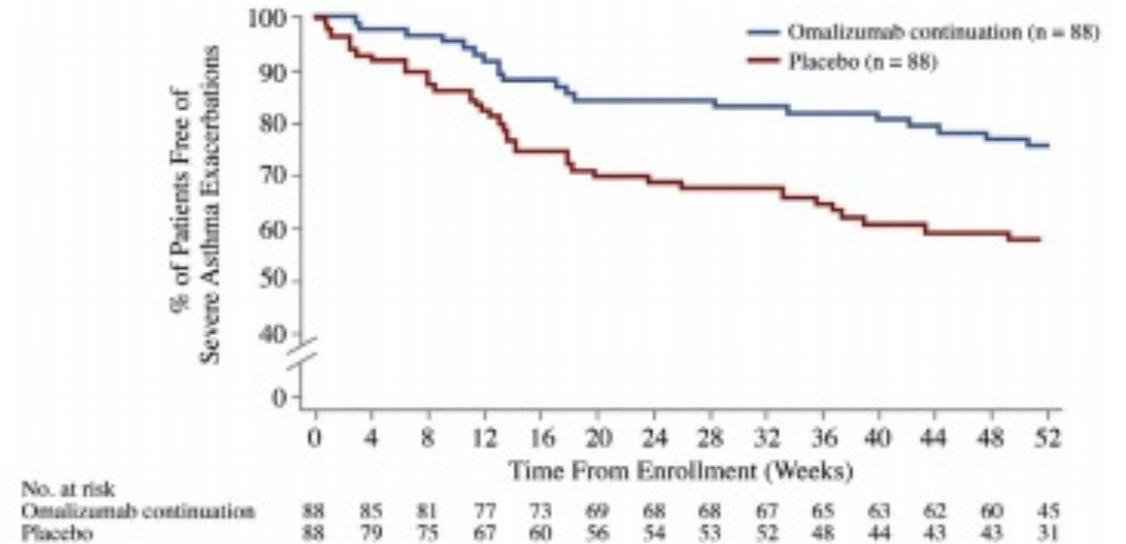


FIG 2. Time to first protocol-defined asthma exacerbation.

Omalizumabe – Duração do tratamento

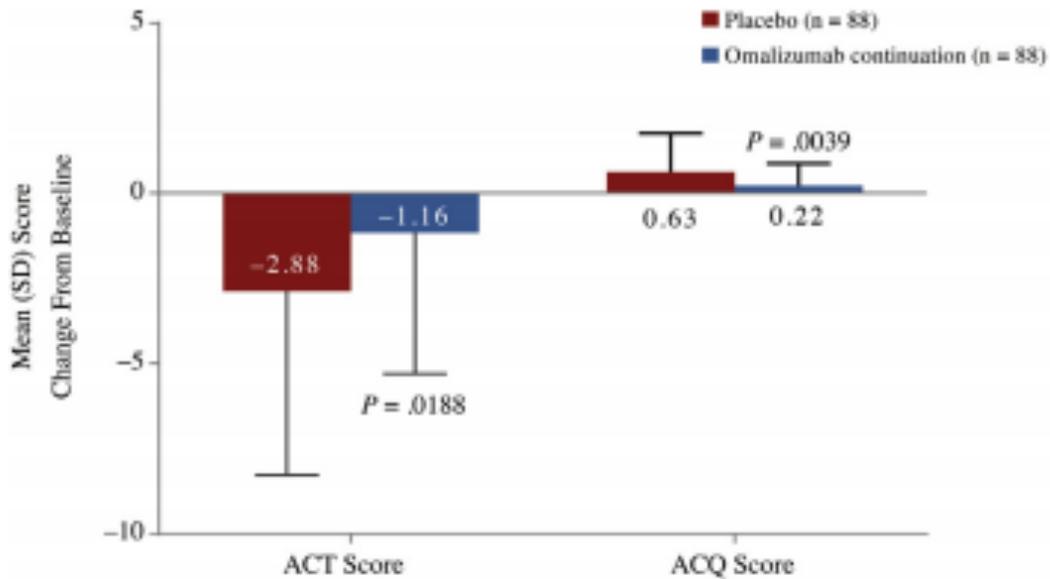


FIG 3. Mean (SD) change in ACT and ACQ scores from baseline to week 52.

- Manter uso do Omalizumabe tem benefício sustentado no controle da asma (prevenção de exacerbações e controle de sintomas)
- Há benefício persistente após suspender Omalizumabe?
 - Resultados mostram pequena diferença apesar de significativa
 - 47,7% do grupo placebo – sem exacerbações
 - 67% do grupo Omalizumabe – sem exacerbações
 - ➡ 47,7% no grupo placebo teve proteção sustentada
 - Estudos atuais tentando evidências da evolução da marcha atópica e sua interrupção com uso precoce
- Comparação de ACT/ACQ prévios ao uso do Omalizumabe seria ideal
- Marcadores imunológicos – aumento IgE e expressão de receptores FcεRI nos basófilos ➡ Relaciona-se com piora do controle da asma

Custo é o maior obstáculo



Xolair 150mg, caixa com 1
seringa preenchida com 1mL
de solução de uso subcutâneo

B Biológico

5 ofertas a partir de:

 **R\$ 3.530,00**

 Omalizumabe

 Novartis



Xolair 150mg, caixa com 1
frasco-ampola com pó
liofilizado de uso subcutâneo...

B Biológico

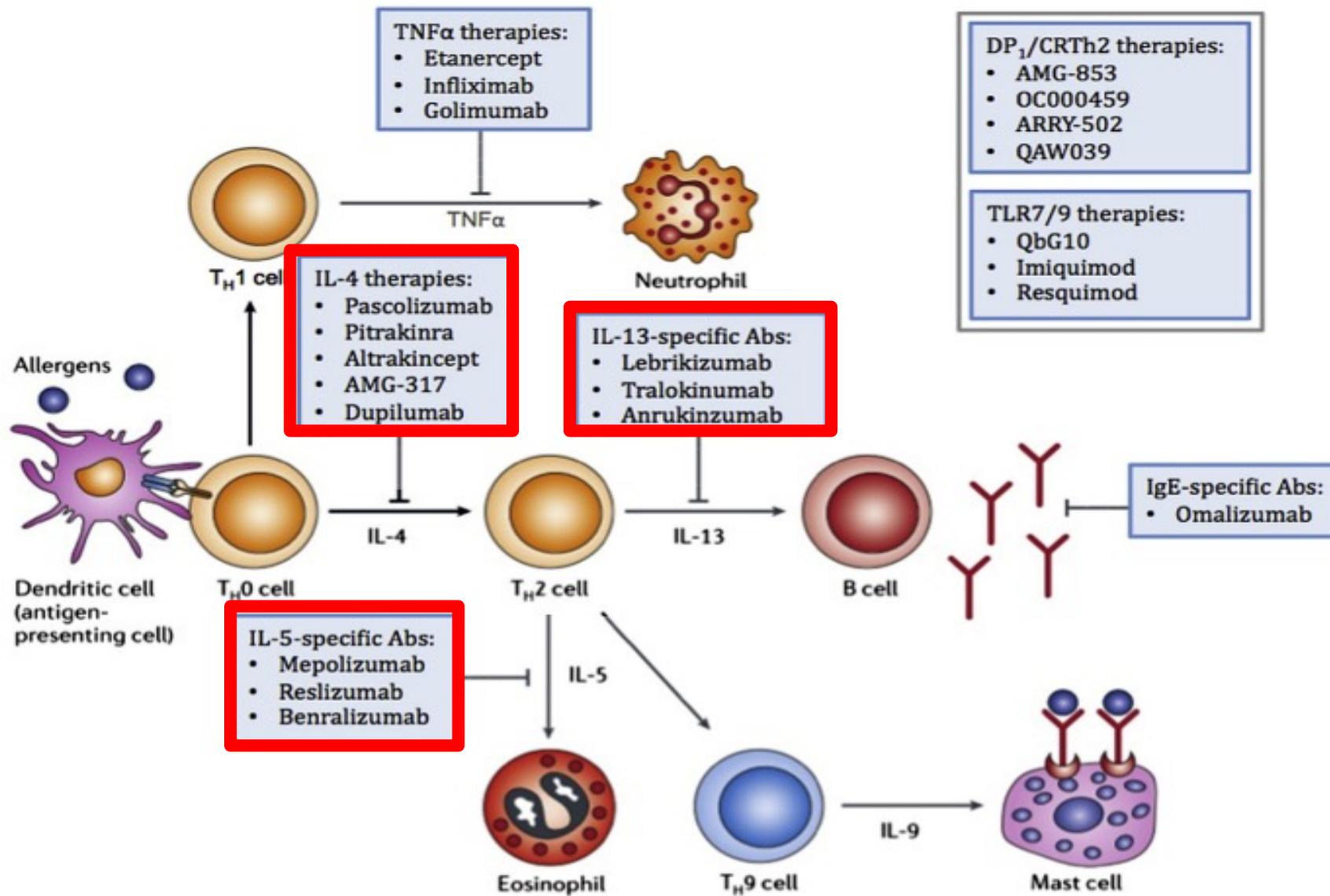
2 ofertas a partir de:

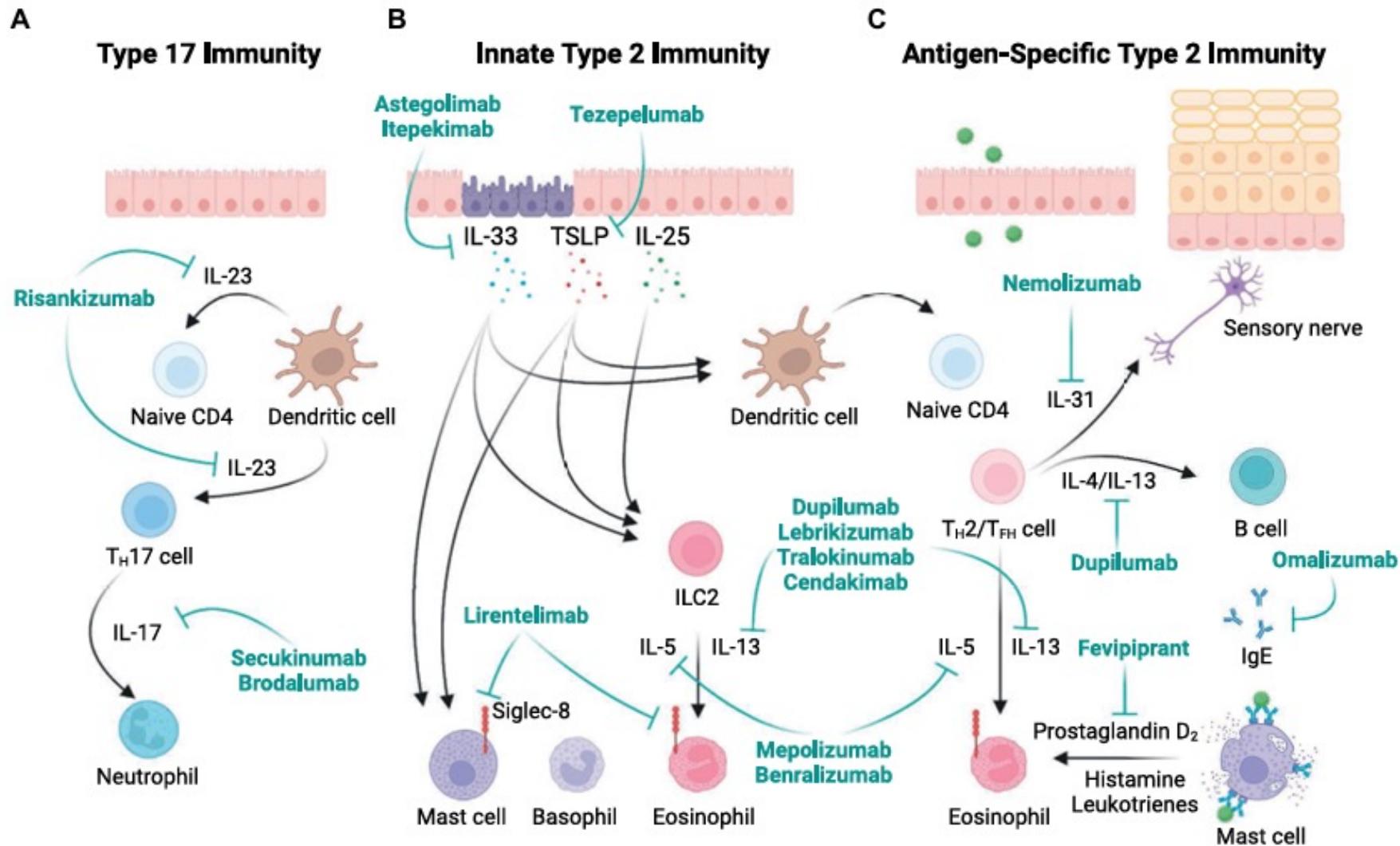
 **R\$ 3.500,00**

 Omalizumabe

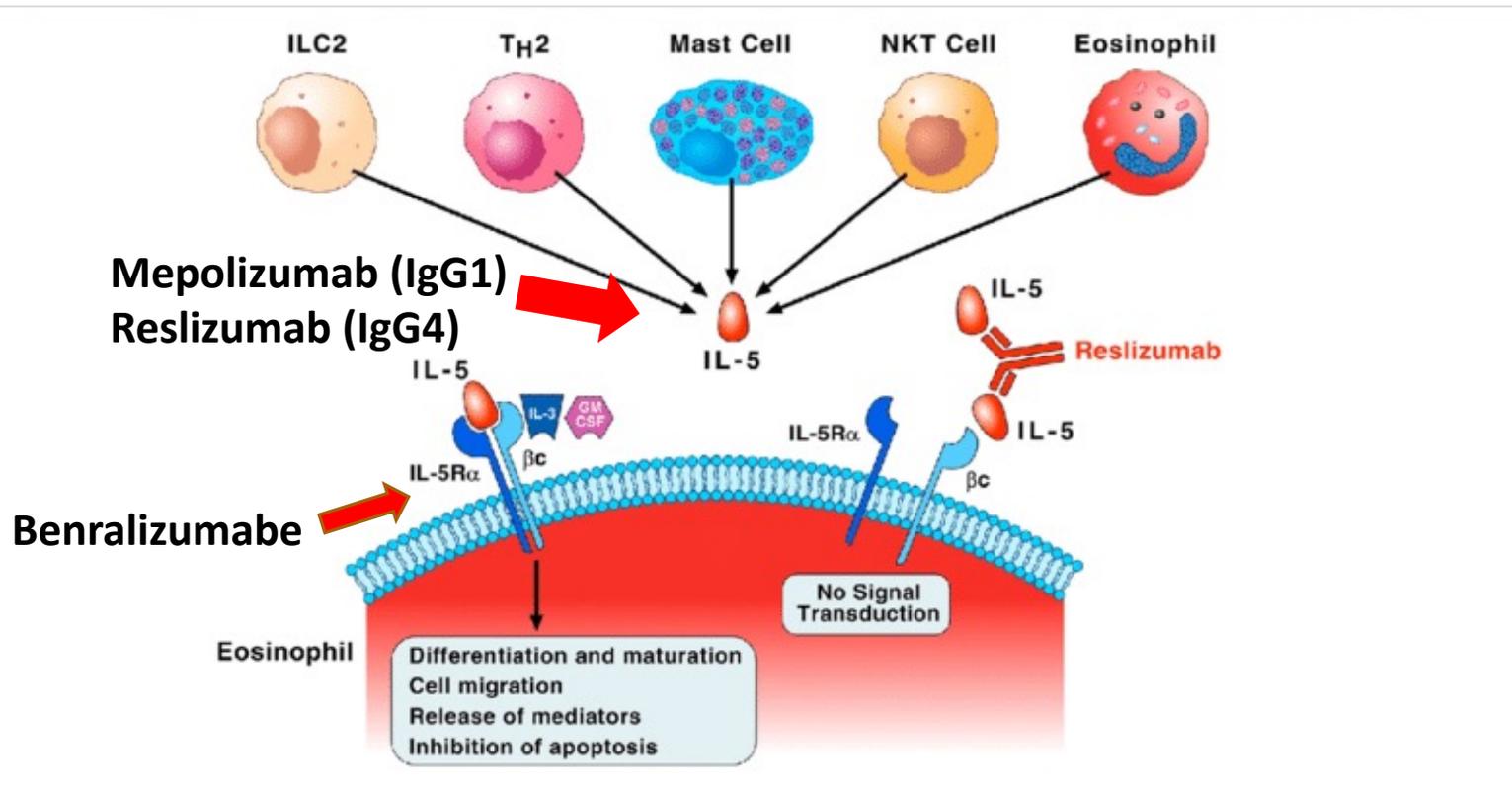
 Novartis

Imunobiológicos contra resposta Th2





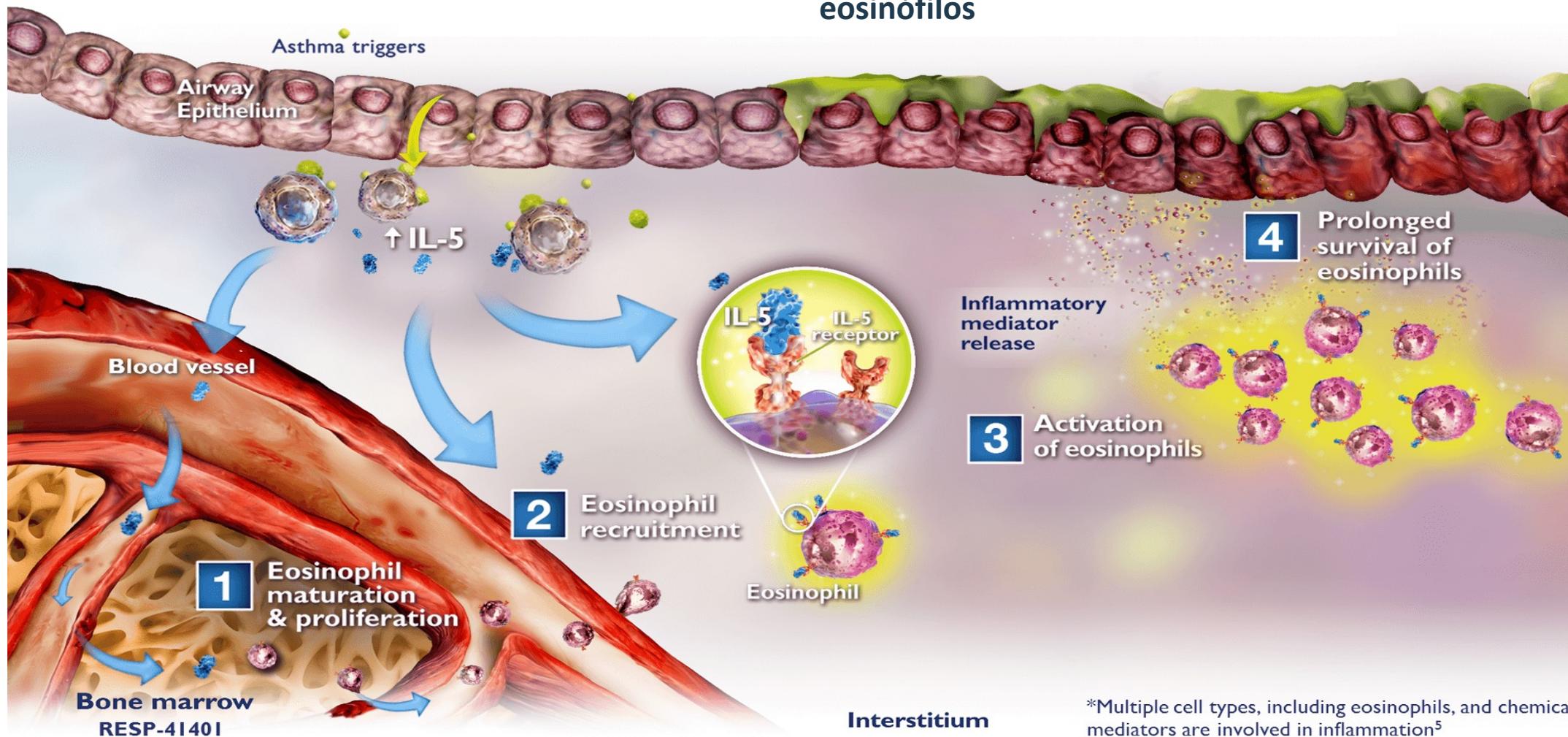
Anti IL-5



IL-5

- Papel principal no crescimento, maturação e ativação de eosinófilos
- Produzidos por – Cels linfoides inatas tipo 2, Cels Th2, Mastócitos, Cels NK, eosinófilos
- Receptor IL-5R α e recruta receptor β c

IL-5 é a maior citocina responsável pelo crescimento e diferenciação , recrutamento, ativação e sobrevivência de eosinófilos



Mepolizumabe



Mepolizumabe

- Ac monoclonal humanizado - IgG1
- Anti IL-5
- Inibe inflamação eosinofílica seletivamente
- Reduz número de eosinófilos no escarro e sangue
- Reduz exacerbações e o uso de CE sistêmico
- Dose :
 - 6-11 anos – 40mg SC 4/4semanas
 - >12 anos – 100mg SC 4/4semanas
- Indicações :
 - Asma grave sem controle no step 4 GINA
 - Asma eosinofílica
 - Eosinofilia periférica > 300 cels/ul no último ano ou eosinofilia no escarro (>3%)
 - E 4 ou mais crises no último ano com uso CE oral ou uso de CE oral contínuo \geq a 5mg/dia nos últimos 6 meses
(NIH e NICE)
 - Tempo para avaliação de melhora – 4 meses (US) e 12 meses (UK)
 - Tempo de tratamento – manter enquanto houver sinais de melhora (???)

Nova indicação

ANVISA

Nome do produto	Nucala (mepolizumabe)
Empresa	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
Categoria	Ampliação de Uso – produto biológico
Data de publicação no DOU	05/08/2019
Indicação	Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. Nucala® é indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) recidivante ou refratária.
Mais informações	A asma grave é definida como asma que requer tratamento de acordo com as diretrizes da Global Initiative for Asthma (GINA) Passos 4 a 5 ou corticosteroides sistêmicos para = 50% do ano anterior para evitar que ela se torne descontrolada ou permaneça descontrolada apesar dessa terapia [Global Initiative for Asthma] (GINA), 2018]. A gravidade da doença é maior entre crianças e adolescentes em comparação com adultos, conforme evidenciado pela frequência de visitas ao Departamento de Emergência e hospitalizações. As opções de tratamento recomendadas além do corticosteroide inalado (ICS) de média ou alta dose mais um beta-agonista de longa duração (LABA) incluem a adição de tiotrópio, um tratamento anti-imunoglobulina-E (IgE), por exemplo, omalizumabe (Xolair), quando disponível, ou um anti-IL-5 [Global Initiative for Asthma (GINA), 2018. A GINA também recomenda que alguns pacientes no Passo 5 possam se beneficiar de baixas doses de corticosteroides orais (ECO), mas adverte que podem ocorrer efeitos colaterais sistêmicos a longo prazo, como crescimento prejudicado. Assim, em pacientes

pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos com asma grave, quando o tratamento GINA no Passo 4 não foi bem-sucedido e, em particular, nos pacientes com um fenótipo eosinofílico com exacerbações repetidas, as opções de tratamento são atualmente muito limitadas. A disponibilidade de Nucala® subcutâneo para o tratamento de pacientes pediátricos de 6 a 17 anos com asma eosinofílica grave pode fornecer, portanto, uma opção de tratamento para o controle da asma nessa faixa etária. A dose recomendada na população adolescente (12 a 17 anos) é a mesma que para adultos: 100 mg por via subcutânea, administrados a cada 4 semanas. A recomendação de dose em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica grave é de 40 mg via subcutânea, administradas a cada 4 semanas, independentemente do peso corporal.

Mepolizumabe

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

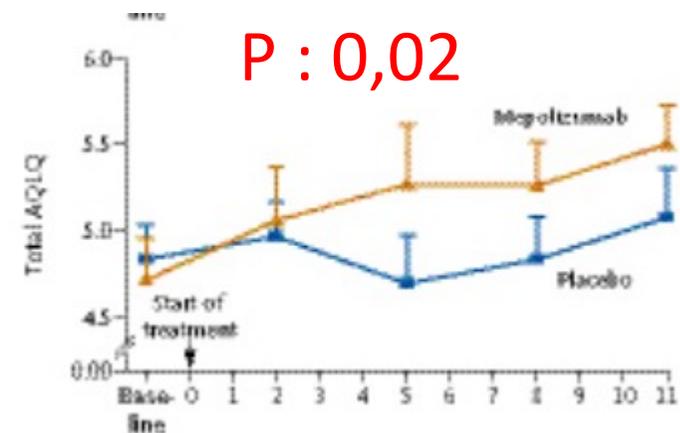
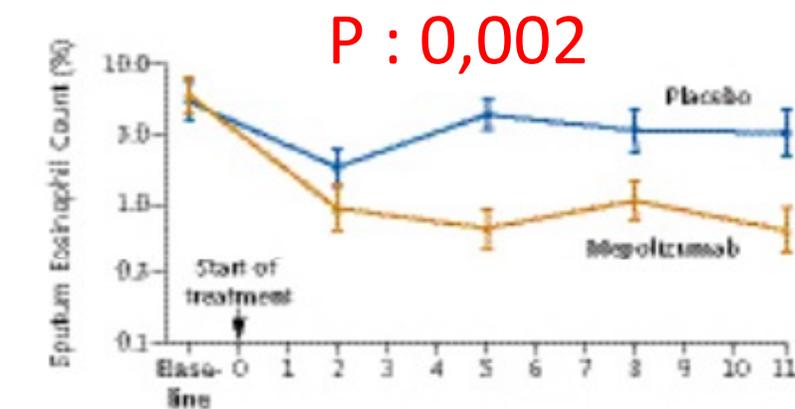
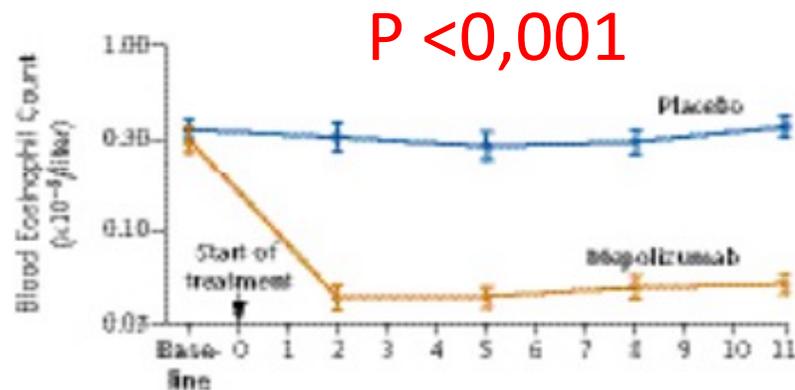
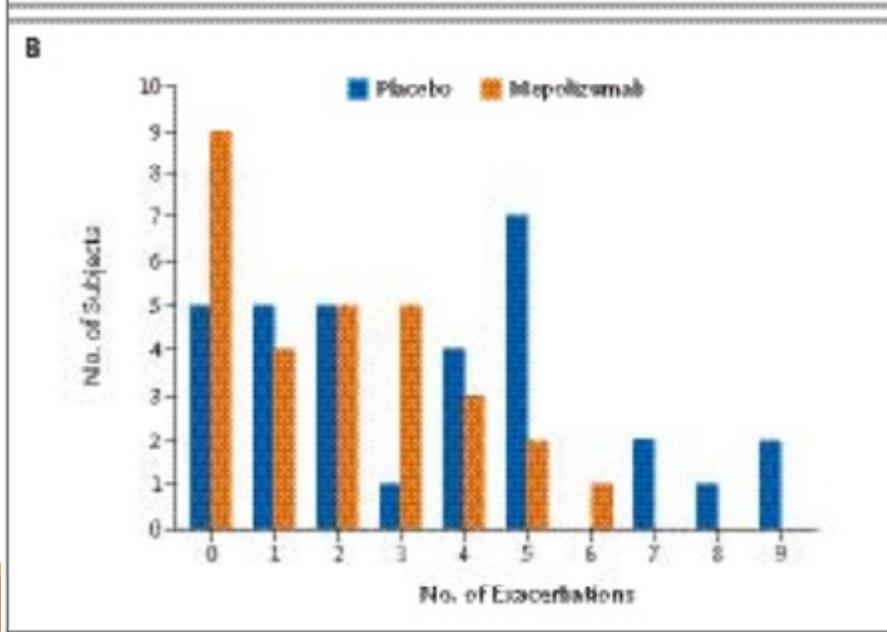
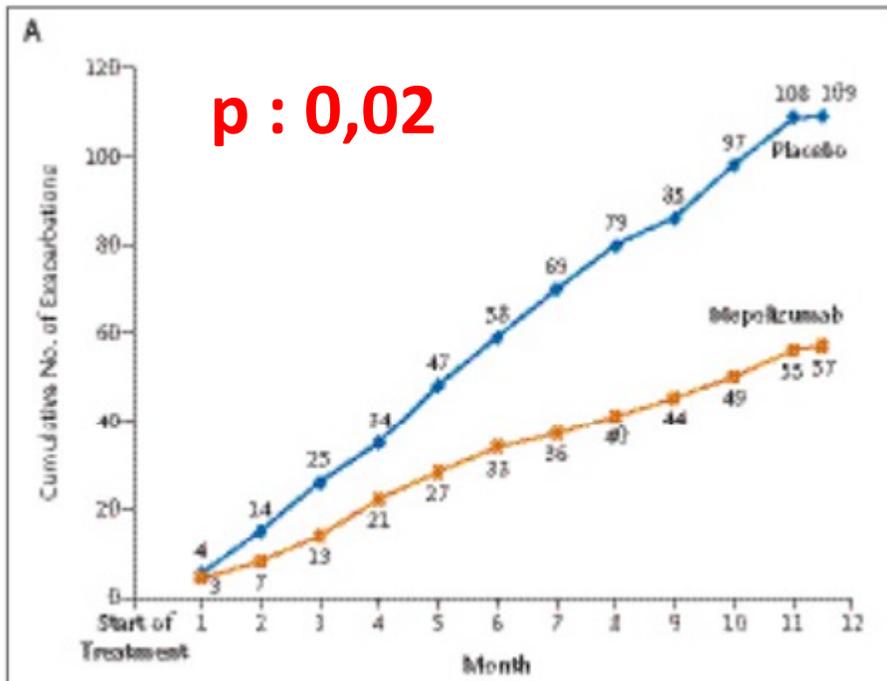
ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma

Pranabashis Haldar, M.R.C.P., Christopher E. Brightling, Ph.D., F.R.C.P., Beverley Hargadon, R.G.N., Sumit Gupta, M.R.C.P., William Monteiro, M.Sc., Ana Sousa, Ph.D., Richard P. Marshall, Ph.D., M.R.C.P., Peter Bradding, D.M., F.R.C.P., Ruth H. Green, M.D., F.R.C.P., Andrew J. Wardlaw, Ph.D., F.R.C.P., and Ian D. Pavord, D.M., F.R.C.P.

2009

- 61 pacientes > 18 anos
- Asma eosinofílica grave refratária ao tratamento e história de exacerbações frequentes
- Mepolizumab EV 750mg 4/4semanas (27pctes) X Controle – 32 pctes – por 1 ano
- Desfechos 1arios – número de exacerbações por paciente nas 50 semanas
- 2arios - mudança nos sintomas da asma, mudança no AQLQ



- Exacerbações cumulativas – 109 X 57 (3,4/pcte X 2/pcte)
- Redução da eosinofilia periférica e da eosinofilia no escarro
 - Melhora do AQLQ
 - Não houve mudança no PC 20, VEF1, FeNO
- Conclusões : Mepolizumabe reduz exacerbações e melhora AQLQ em pacientes asma grave refratária ao tratamento

Mepolizumabe

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

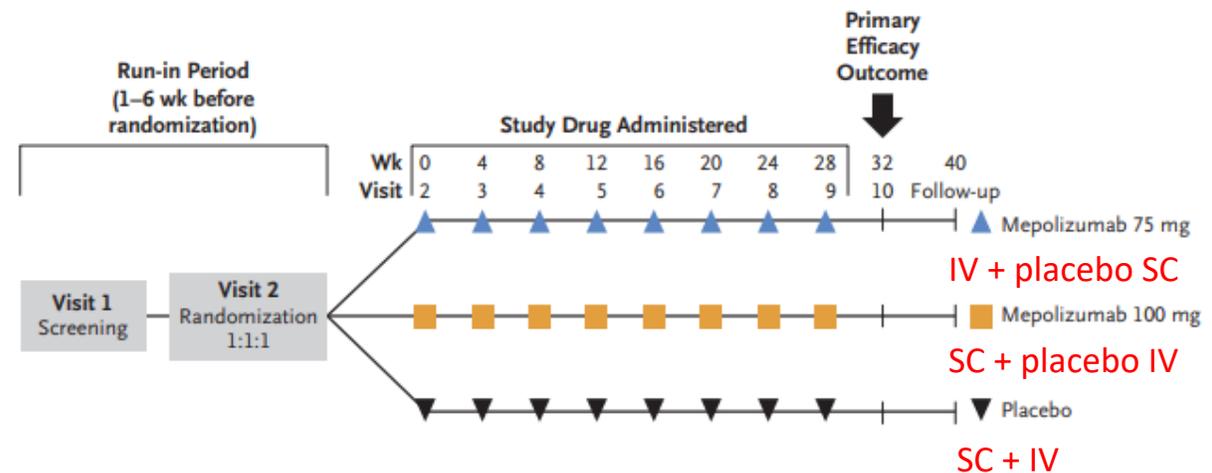
ORIGINAL ARTICLE

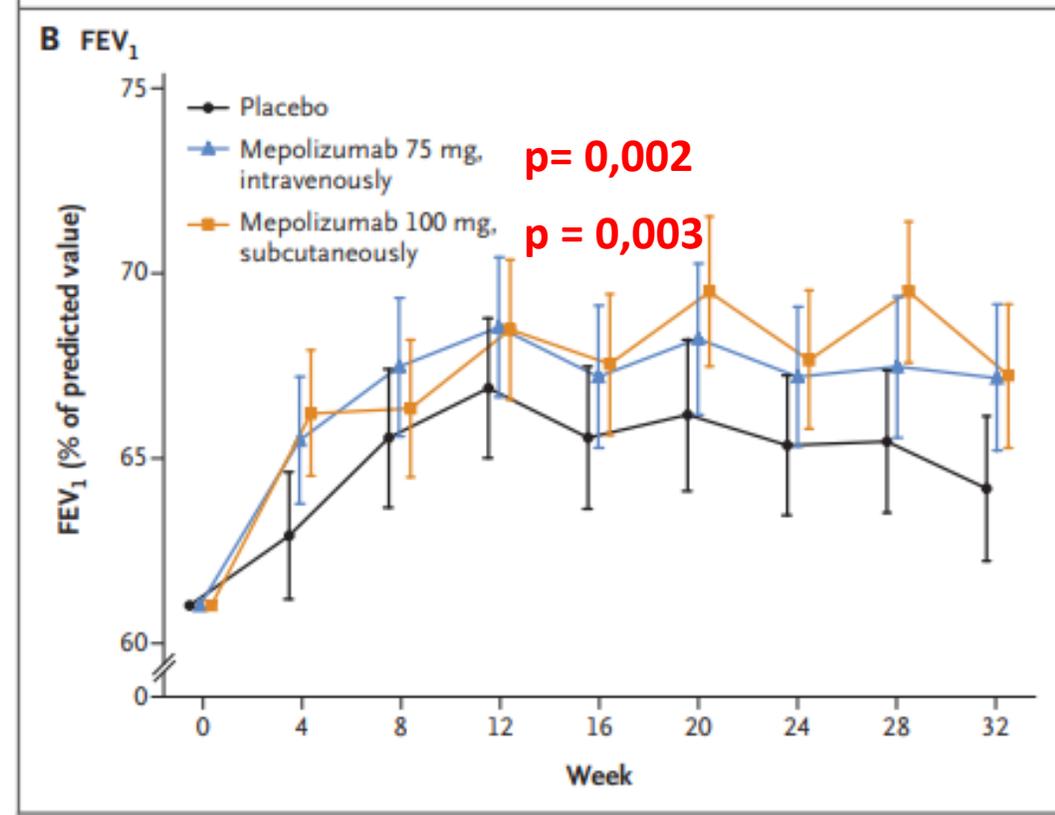
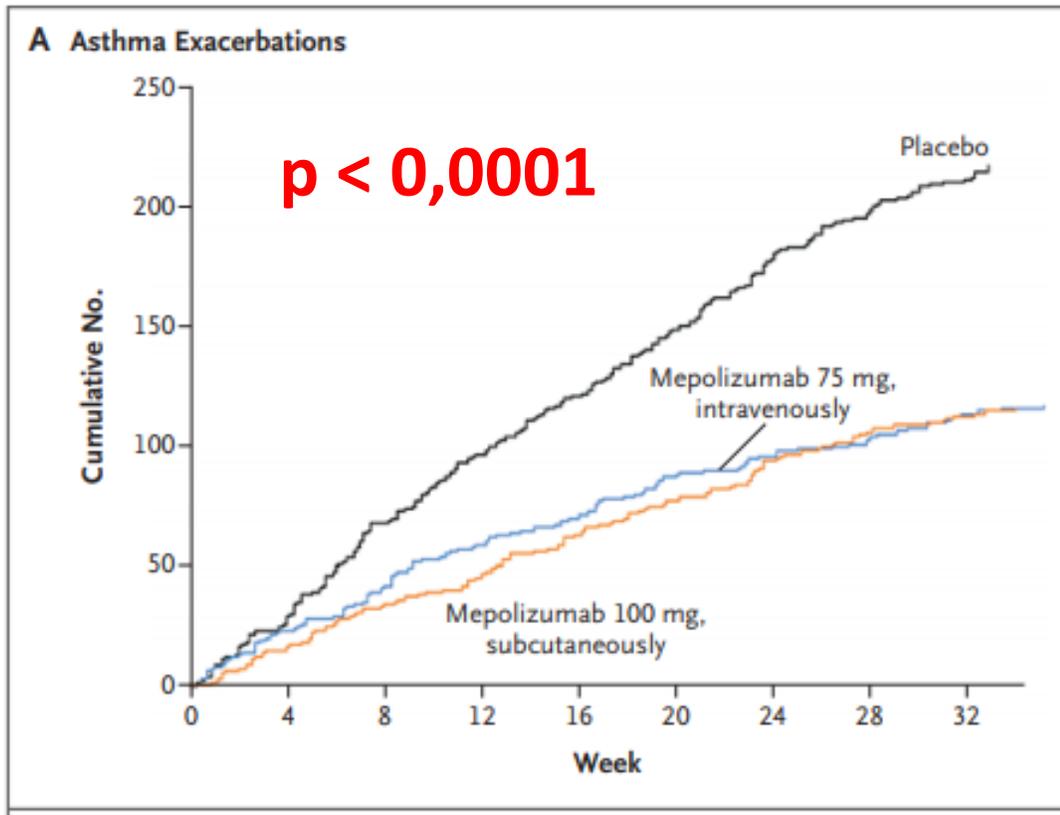
Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M.
Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D.,
Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc.,
Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez M.D., Ph.D.,
for the MENSA Investigators*

MENSA : Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma
Setembro, 2014

- Randomizado, placebo-controlado, double-dummy
- 576 pacientes 12-82anos
- Asma grave com exacerbações recorrentes e evidências de inflamação eosinofílica
- Desfecho principal : Taxa de exacerbações





Mepolizumabe administrada tanto por via SC ou IV reduzem significativamente as exacerbações e foi associada a uma melhora dos marcadores de controle de asma.

Mepolizumabe

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 25, 2014

VOL. 371 NO. 13

Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma

Elisabeth H. Bel, M.D., Ph.D., Sally E. Wenzel, M.D., Philip J. Thompson, M.D., Charlene M. Prazma, Ph.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., and Ian D. Pavord, D.M., for the SIRIUS Investigators*

SIRIUS - Steroid Reduction with Mepolizumab Study
Setembro, 2014

- Randomizado, DCPC
- 135 pacientes em uso de CE oral para controle de asma grave (mínimo de 6 meses – 5-35mg/dia de Prednisona)
- Média de idade – 50 anos
- Mepolizumabe 100mg SC 4/4semanas
- Placebo SC 4/4semanas

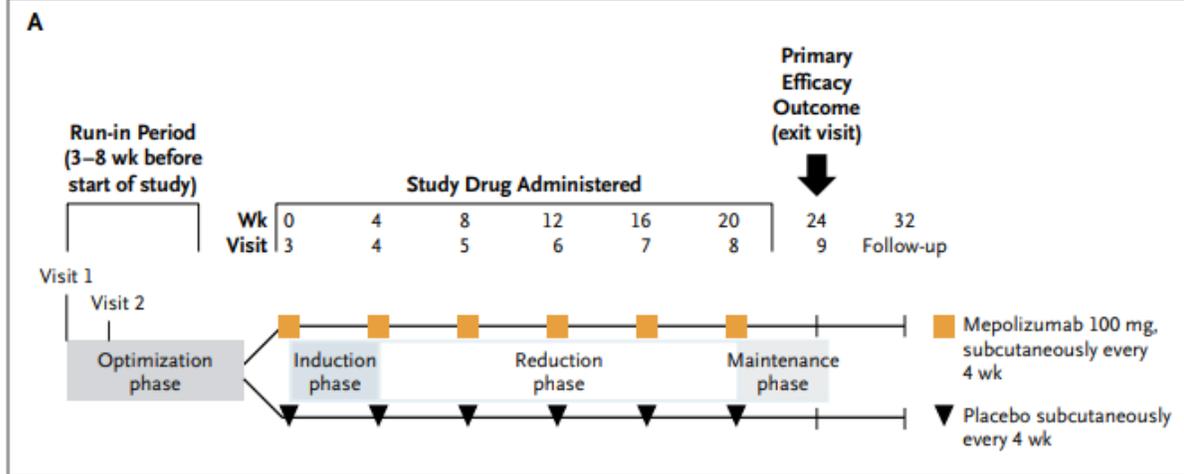
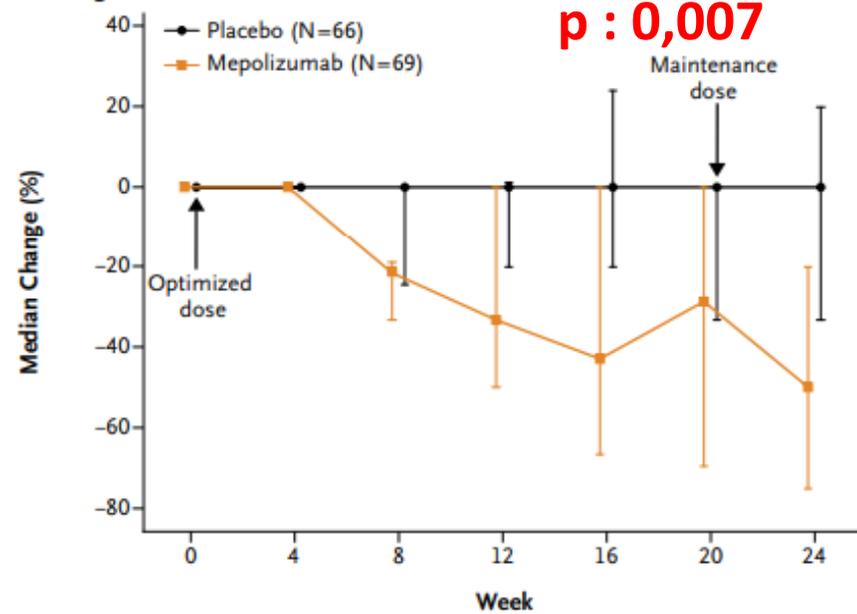


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

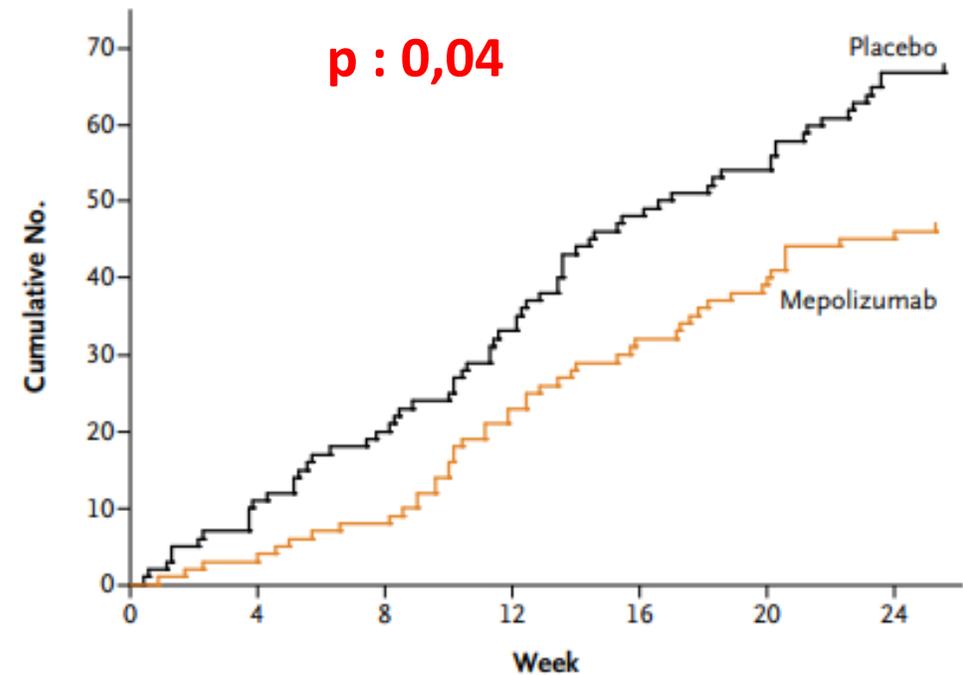
Outcome	Placebo (N = 66)	Mepolizumab (N = 69)	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
Reduction in oral glucocorticoid dose at 20 to 24 wk: primary outcome — no. (%) [†]			2.39 (1.25–4.56)	0.008
90 to 100%	7 (11)	16 (23)		
75 to <90%	5 (8)	12 (17)		
50 to <75%	10 (15)	9 (13)		
>0 to <50%	7 (11)	7 (10)		
No decrease in oral glucocorticoid dose, a lack of asthma control, or withdrawal from treatment	37 (56)	25 (36)		
Secondary outcomes				
Reduction in daily oral glucocorticoid dose of ≥50% — no. (%) [‡]	22 (33)	37 (54)	2.26 (1.10–4.65)	0.03
Reduction in daily oral glucocorticoid dose to a level ≤5 mg — no. (%) [‡]	21 (32)	37 (54)	2.45 (1.12– 5.37)	0.02
Reduction of 100% in oral glucocorticoid dose — no. (%) [‡]	5 (8)	10 (14)	1.67 (0.49–5.75)	0.41
Median percent reduction from baseline in daily oral glucocorticoid dose (95% CI) [§]	0.0 (–20.0 to 33.3)	50.0 (20.0 to 75.0)	NA	0.007

- Redução na dose de CE oral foi 2,39x maior no grupo Mepolizumab do que no grupo placebo. p = 0,008
- % média de redução em relação ao basal da dose de CE foi de 50% no grupo Mepolizumabe, comparado a não redução alguma no grupo placebo. p = 0,007

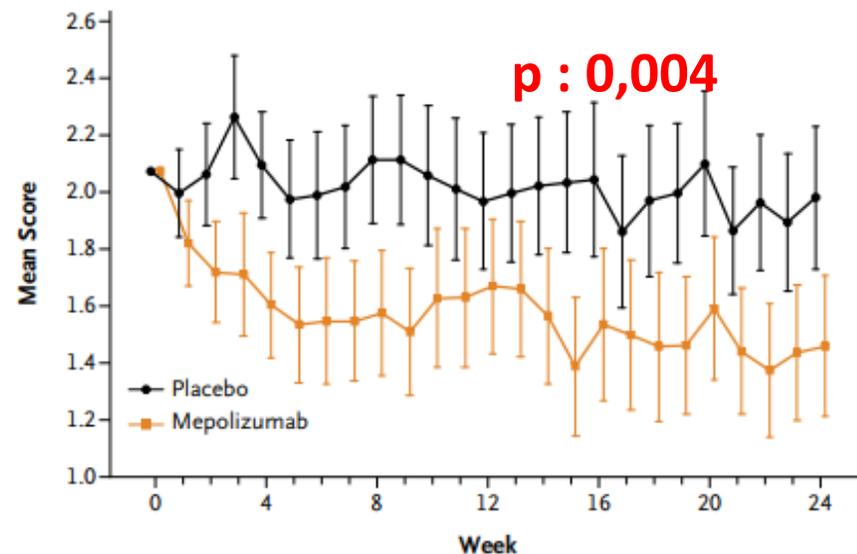
A Change from Baseline in Glucocorticoid Dose



B Asthma Exacerbations



C ACQ-5 Score



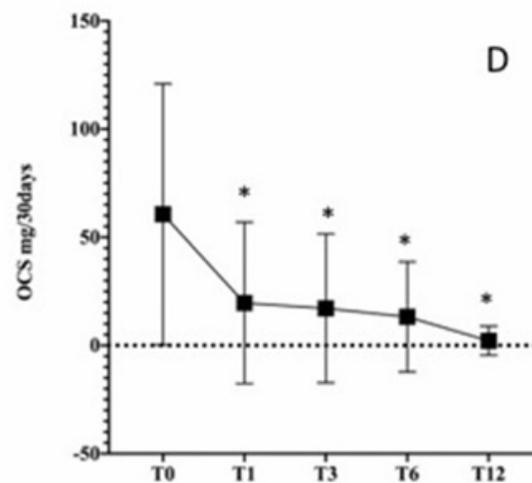
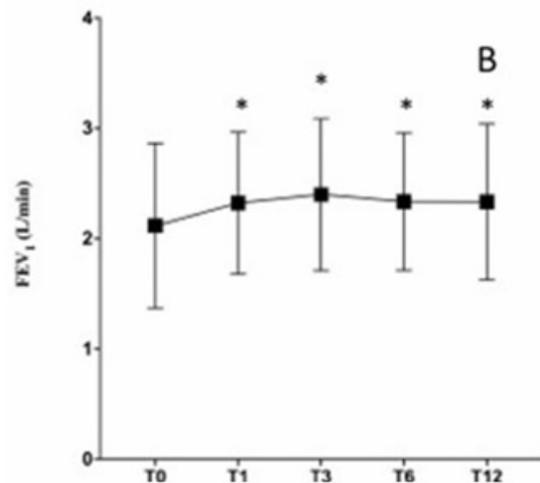
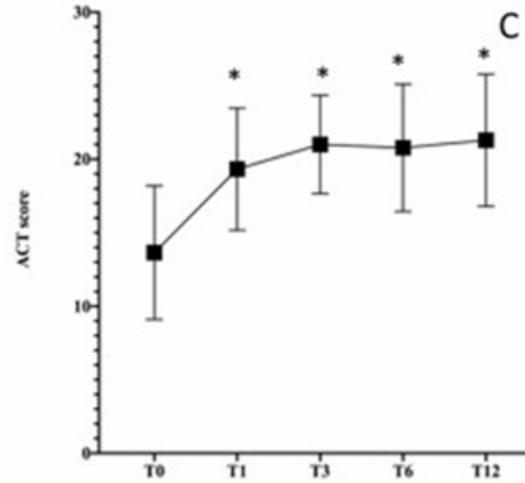
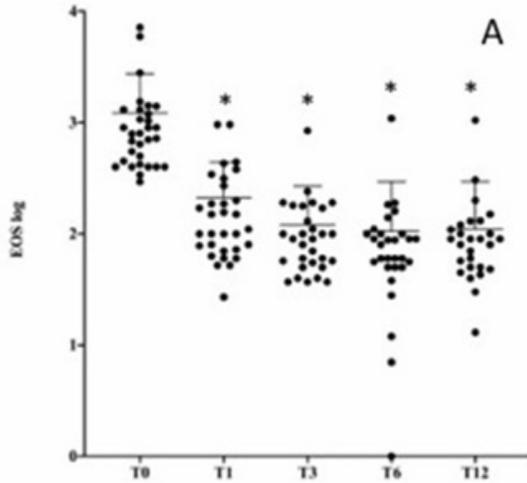
Mepolizumabe teve um efeito poupador de Corticóide significativo, reduziu exacerbações, melhorou controle de sintomas de asma.

Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities

Claudia Crimi^{a*}, Raffaele Campisi^a, Giulia Cacopardo^b, Rossella Intravaia^b, Santi Nolasco^b, Morena Porto^b, Corrado Pelaia^c and Nunzio Crimi^b

WAO Journal, 2020

- 83,97% classificados como respondedores
- Melhora eosinofilia em 87%
- Melhora > 200ml no VEF1 em 54,8%
- Melhora ACT em 3 pontos – 80,6%
- Redução de 30% das exacerbações em 96,7%



FEV ₁ % of predicted, mean (SD)	73.68 (21.43)	82.94 (21)	0.0069
FEV ₁ (L), mean (SD)	2.11 (0.748)	2.33 (0.70)	0.0224
FEV ₁ /FVC, mean (SD)	69.48 (15.52)	69.31 (11.23)	Ns
ACT, mean (SD)	13.65 (4.54)	21.29 (4.49)	<0.0001
Blood eosinophils, median (IQR)	791 (420-1300)	80 (43-109)	<0.0001
OCS therapy dependent, n (%)	21 (67.7)	5 (16.1)	<0.0001
OCS mg/30days, median (IQR)	56.25 (0-112.5)	0 (0-0)	0.0012
Number of exacerbations/year, median (IQR)	6 (4-12)	0 (0-1)	<0.0001

Mepolizumabe

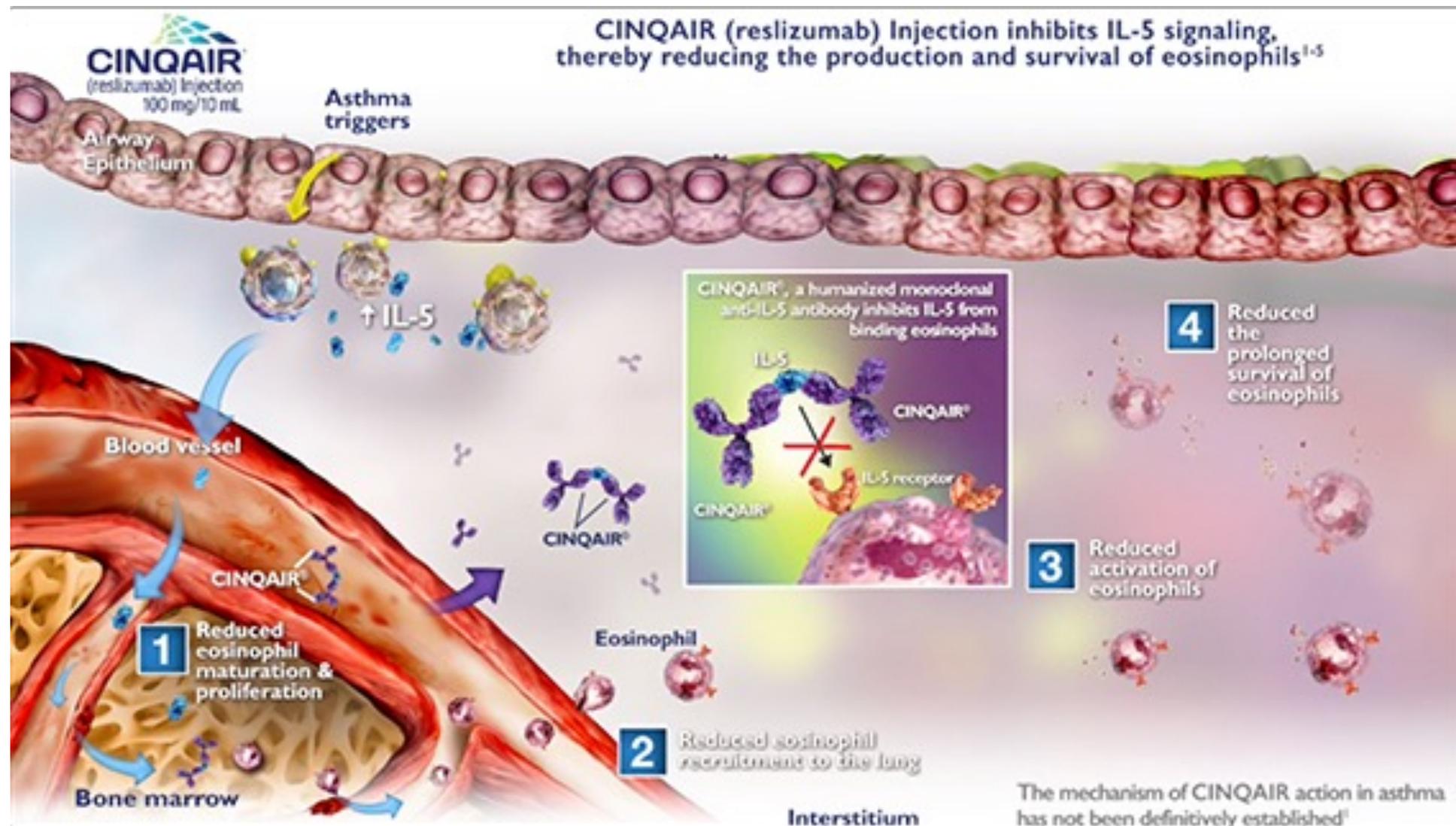
- Incidência de eventos adversos em todos os estudos foi similar nos grupos Mepolizumabe e placebo
- Novos estudos em crianças de 6-11 anos comprovam eficácia e perfil de segurança
- FDA – aprovado > 6 anos a partir de Setembro 2019
- Brasil – aprovado Agosto 2019 para > 6 anos
- Uso Subcutâneo
- Dose :
 - 6-11 anos – 40mg SC 4/4semanas
 - >12 anos – 100mg SC 4/4semanas
- Custo ainda é o principal fator limitante

		
Nucala 100mg/mL, caixa com 1 seringa preenchida com solução de uso subcutâneo ...	Nucala 100mg/mL, caixa com 1 cartucho com solução de uso subcutâneo + caneta...	Nucala 100mg, caixa com 1 frasco-ampola com pó para solução de uso subcutâneo
B Biológico	B Biológico	B Biológico
1 oferta a partir de:	4 ofertas a partir de:	6 ofertas a partir de:
R\$ 8.914,90	R\$ 11.390,00	R\$ 9.179,92
 Mepolizumabe	 Mepolizumabe	 Mepolizumabe
 GSK	 GSK	 GSK

Reslizumabe

- Ac anti IL-5 humanizado – IgG4
- Liberado pela Anvisa em agosto 2018
- Asma eosinofílica grave
- Eosinofilia periférica > 400cels/ μ l
- Em pacientes > 18 anos
- Dose : 3mg/kg a cada 4 semanas
- IV em 20 a 50 minutos
- Estudos em pacientes 12 – 17 anos não comprovam eficácia vista em pacientes > 18 anos
- Parasitoses devem ser tratadas prévio ao uso
- Se ocorrer infecção parasitária durante o tratamento – tratar e suspender Reslizumabe se não houver melhora com o anti-parasitário





Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials

Mario Castro, James Zangrilli, Michael E Wechsler, Eric D Bateman, Guy G Brusselle, Philip Bardin, Kevin Murphy, Jorge F Maspero, Christopher O'Brien, Stephanie Korn

Ensaio clínico suporta o uso do Reslizumabe em pacientes com asma e eosinofilia > 400/ μ l que se mantem mal controlado em uso de CE inalatório

Lancet Resp Med. 2015

Biological drug	Target	Study identifier	OCS-sparing effect
Reslizumab	IL-5	NCT01508936 [46]	NA
		NCT01287039, NCT01285323 [47]	NA

**Até 34% redução das exacerbações
Melhora do VEF1 em até 270ml nos grupos
com eosinofilia > 400.
Comparados com placebo**

Benralizumabe

- Ac monoclonal humanizado anti receptor IL-5R
- Induz apoptose de eosinófilos através de citotoxicidade mediada por células dependente de Ac envolvendo cels NK
- Induz depleção de eosinófilos no sangue periférico
- Aprovado para pacientes > 12 anos
- Asma eosinofílica grave mal controlada
- Eosinófilos > 300/ μ l
- Dose : 30mg SC 4/4 semanas por 3 meses e após a cada 8 semanas

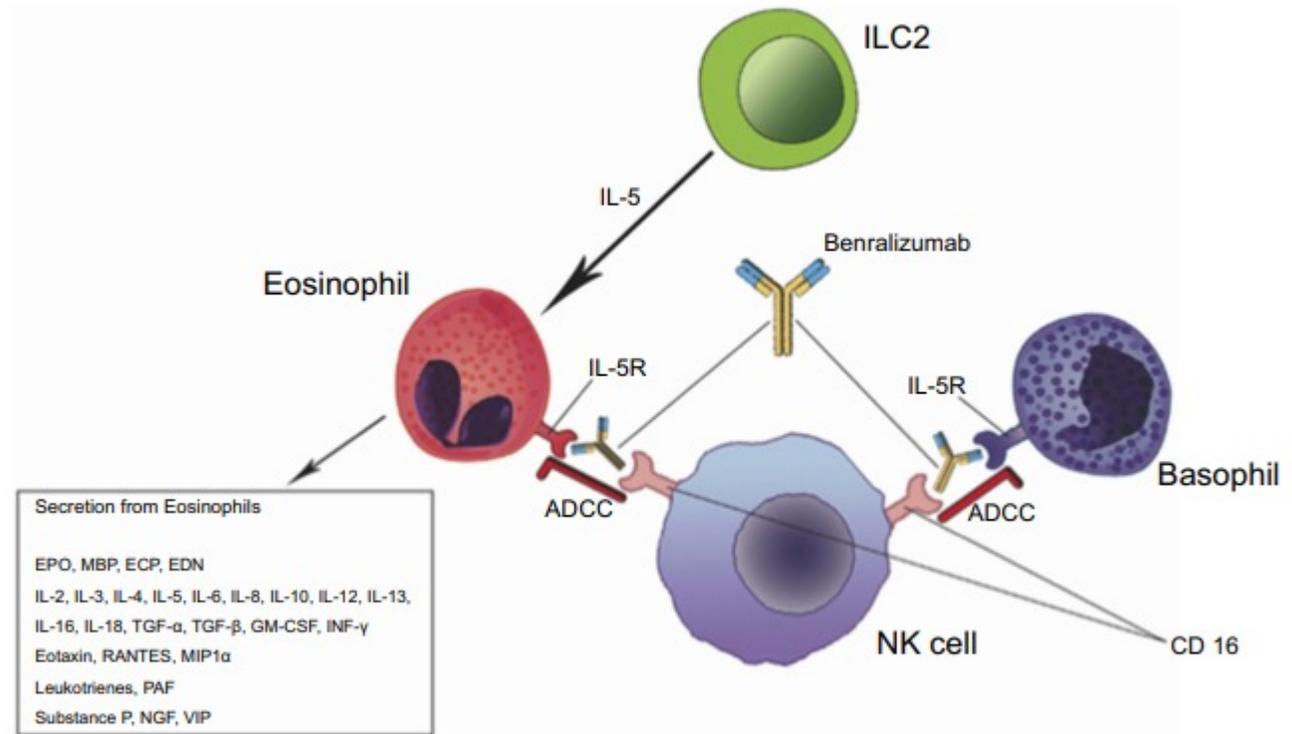


Figure 1 Benralizumab mechanism of action overview.

Benralizumab	IL-5R	SIROCCO study, NCT01928771 [53]	Reduction in annual asthma exacerbation rate (up to 51%) over 48 weeks in Q4W and Q8W regimens compared to placebo	Pre-bronchodilator FEV ₁ (up to 159 ml) improvement in Q4W and Q8W regimens compared to placebo	NA
		CALIMA study, NCT01914757 [54]	Lower annual exacerbation rates in the Q4W or Q8W regimens compared to placebo	Pre-bronchodilator FEV ₁ improvement in the Q4W and Q8W regimens	NA
		ZONDA study, NCT02075255 [55]			reduction in oral glucocorticoid dose in benralizumab dosage regimens vs. 25% reduction in placebo arm
		BORA study, NCT02258542 [56]			

Redução nas exacerbações anuais em até 55% nos diversos estudos.

Efeitos melhores em pacientes com eosinofilia > 300.

Discreta melhora VEF1 em um único estudo.

Redução de CE oral em até 75% X 25% no grupo placebo

requiring hospitalization was 0.06 in Q4W vs. 0.05 in Q8W regimens



Vendido e entregue por [Pharmed](#)

[Compra garantida](#)

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.

[Calcular método de entrega](#)

Quantidade

- 1 +

R\$ 17.367,54

12x de R\$ 1.447,30 [Saiba mais](#)

[Adicionar ao carrinho](#)



Vendido e entregue por [Drogaria Dinâmica](#)

[Compra garantida](#)

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.

[Calcular método de entrega](#)

Quantidade

- 1 +

R\$ 17.377,70

12x de R\$ 1.448,14 [Saiba mais](#)

[Adicionar ao carrinho](#)



Vendido e entregue por [Integralmed RJ](#)

[Compra garantida](#)

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.

[Calcular método de entrega](#)

Quantidade

- 1 +

R\$ 17.839,90

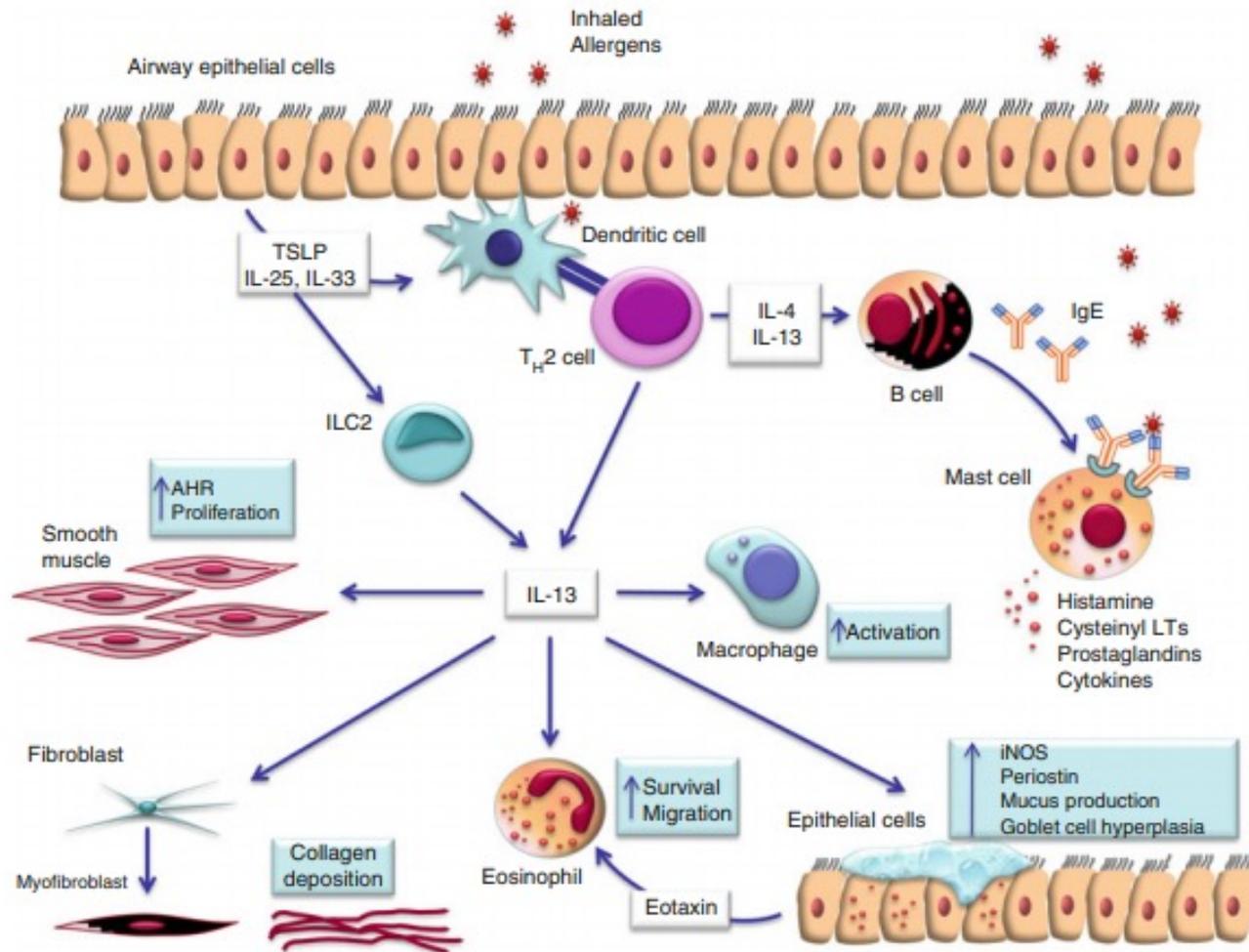
12x de R\$ 1.486,66 [Saiba mais](#)

[Adicionar ao carrinho](#)

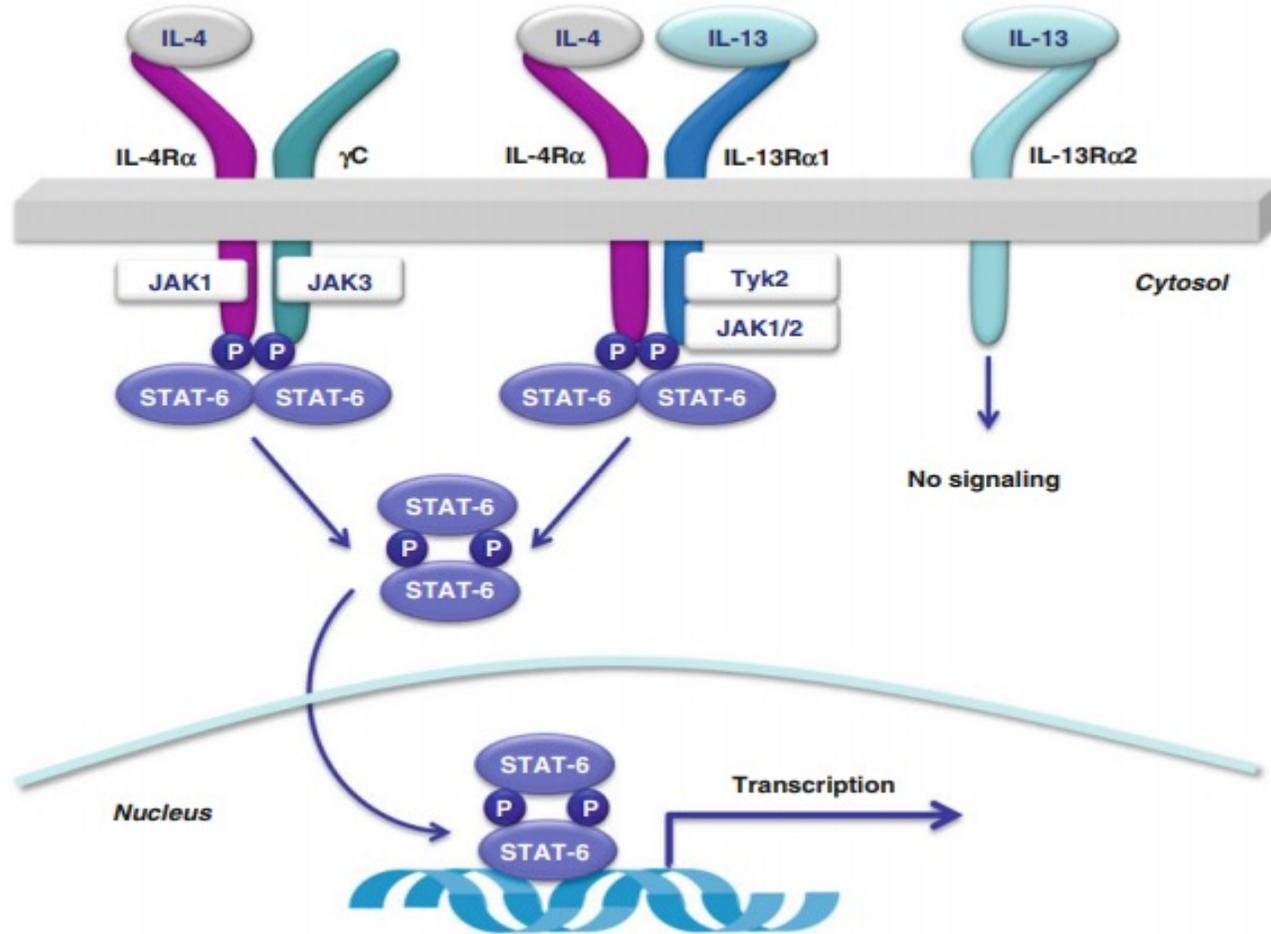
Anti IL-4/IL-13

Imunobiológicos

IL-4 / IL-13



- Secretados por cels Th2 e cels linfoides inatas (ILC-2) e baixas qtdes por mastócitos, eosinófilos, basófilos, CD8 e NK
- Desvio da produção de IgG e IgM pelas Cels B para IgE
- Estimula síntese de eotaxinas e up-regulation das molec de adesão do endotélio (VCAM1) ---- contratilidade do musc liso da VA e recrutamento de eosinófilos
- Produção de muco e síntese NO
- IL-13 estimula remodelamento da VA

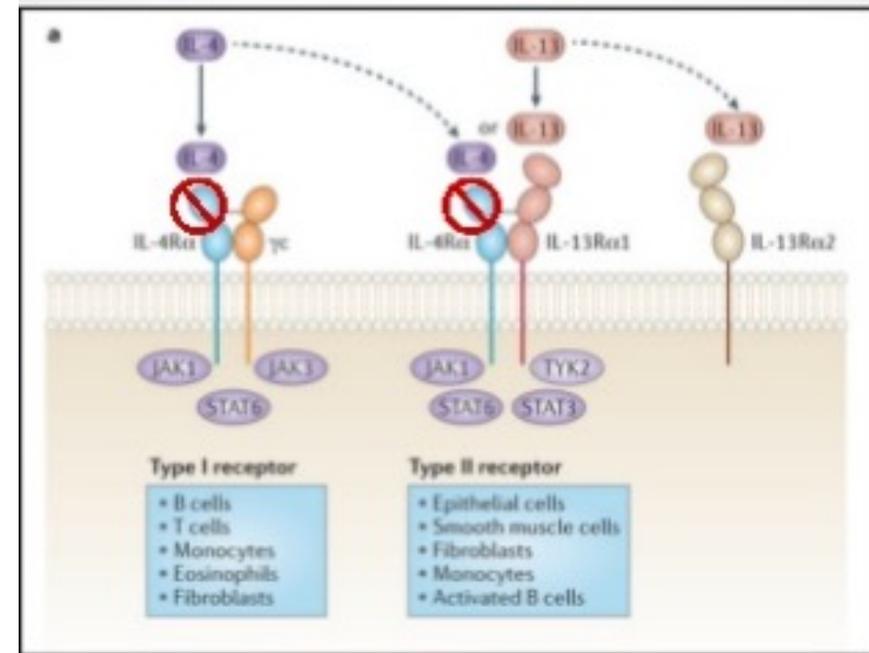


- Receptor complexo heterodinâmico
- Subunidade IL-4Rα e IL-13Rα1
- Expressos nos Linf B, Cels dendríticas, Macrófagos/monócitos, eosinófilos, basófilos, cels endoteliais, cels epiteliais brônquio, fibroblastos e cels musc lisas
- Estimulação de proteínas citoplasmáticas JAK1/JAK2 e TYk2
- Ativação destas enzimas de sinalização --
 --- Estimulação dependente de fosforilação e transdução de sinal e ativação de transcrição 6 (STAT-6) -----
 Expressão de vários genes ----- com produção de moléculas que são mediadores químicos

Imunobiológicos

Anti IL-4R α - Dupilumabe

- Ac monoclonal completamente humano
- Subunidade IL-4R α
- Bloqueia a transdução do sinal ativado por IL-4 e IL-13



Imunobiológicos

Dupilumabe

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 27, 2013

VOL. 368 NO. 26

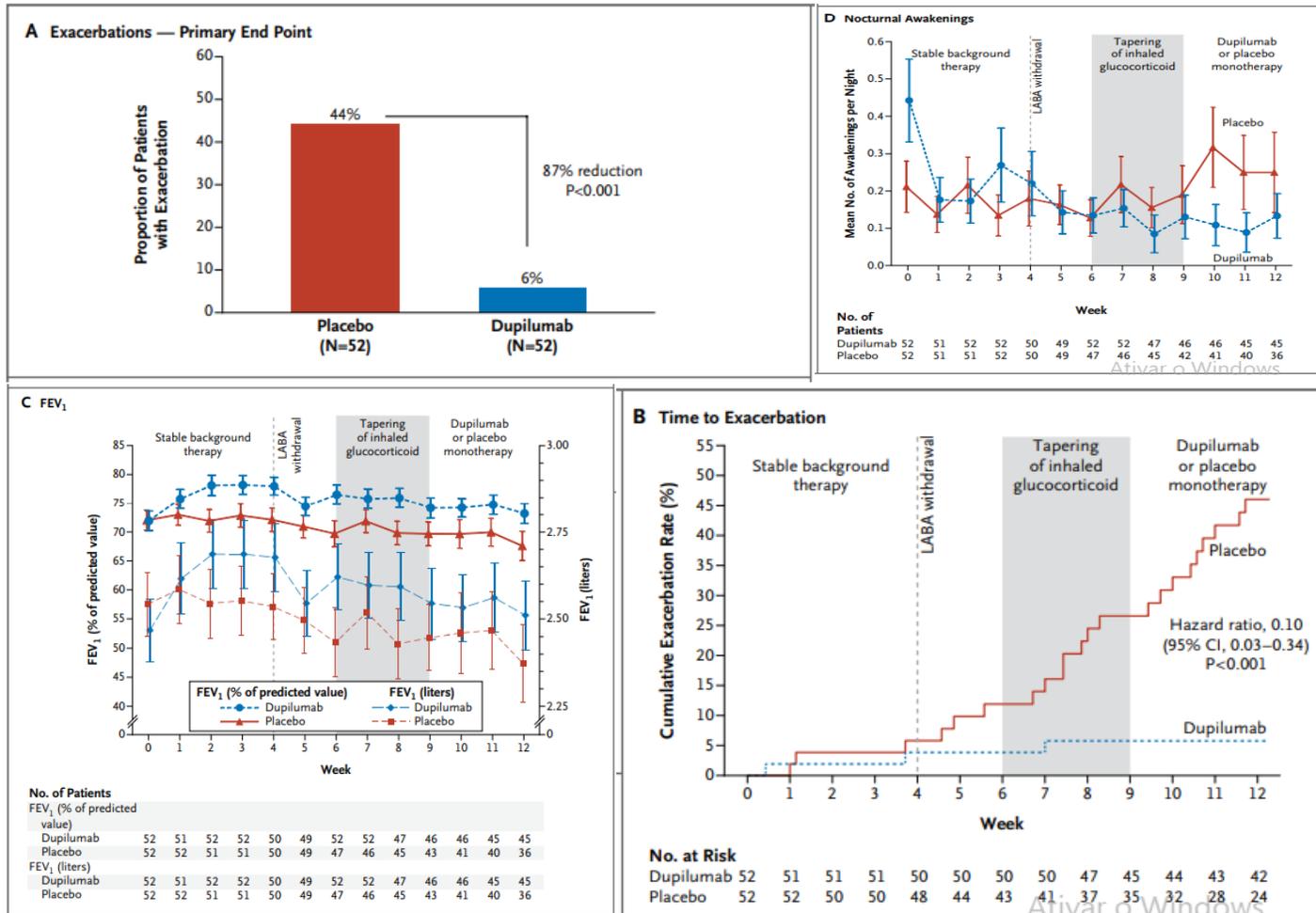
Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

Sally Wenzel, M.D., Linda Ford, M.D., David Pearlman, M.D., Sheldon Spector, M.D., Lawrence Sher, M.D., Franck Skobieranda, M.D., Lin Wang, Ph.D., Stephane Kirkesseli, M.D., Ross Rocklin, M.D., Brian Bock, D.O., Jennifer Hamilton, Ph.D., Jeffrey E. Ming, M.D., Ph.D., Allen Radin, M.D., Neil Stahl, Ph.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Neil Graham, M.D., and Gianluca Pirozzi, M.D., Ph.D.

DCPC, randomizado, grupo paralelo,
multicêntrico em 28 locais USA

- 104 pacientes, 18-65anos
 - Asma moderada-grave, persistente
 - Eosinofilia periférica > 300 e/ou no escarro > 3%
 - Sintomas não controlados com dose média-alta CE inal + LABA
- Dupilumab SC semanal por 12 semanas X Placebo
- Descontinuar LABA na semana 4 e reduzir/descontinuar CE inal semana 6-9

- 87% redução de exacerbações
- Melhora dos marcadores de função pulmonar e controle de asma
- Em pacientes com asma moderada a grave e eosinofilia em uso de CE inal+LABA, Dupilumab era associado com menos exacerbações quando foi retirado o profilático, com melhora das medidas de FP e redução dos marcadores inflamatórios



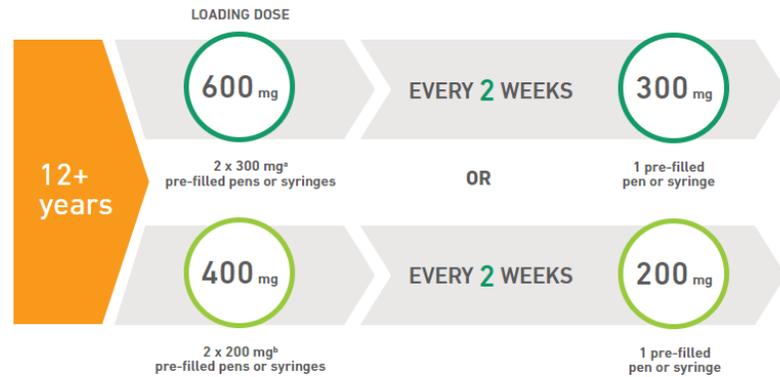
Imunobiológicos

Dupilumabe

Na Asma

Dosing for Adults/Pediatric Patients (12+ Years) With Moderate-to-Severe Asthma¹

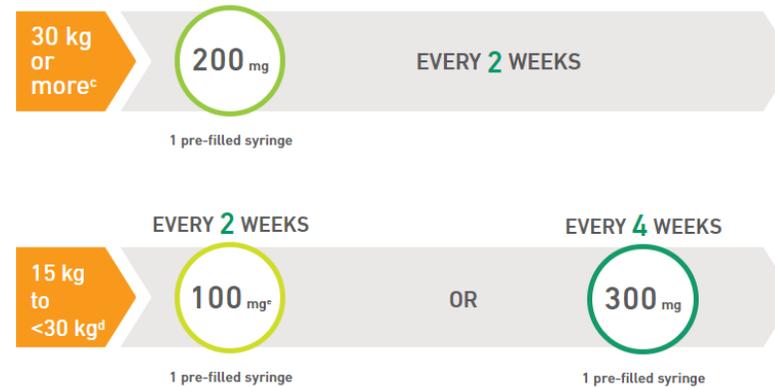
For patients with moderate-to-severe asthma with an eosinophilic phenotype



OCS-dependent asthma patients or patients with comorbid moderate-to-severe atopic dermatitis or adults with comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyposis¹



Dosing for Pediatric Patients (6-11 Years) With Moderate-to-Severe Asthma¹



No loading dose.

For pediatric patients (6-11 years) with asthma and comorbid moderate-to-severe atopic dermatitis, follow the recommended dosage for atopic dermatitis, which includes an initial loading dose.

Ativar o Windows



Dupixent 300mg, caixa com 2 seringas preenchidas com 0,67mL de solução de uso...

- B** Biológico
- Sem Ofertas
- Dupilumabe
- Sanofi



Dupixent 200mg, caixa com 2 seringas preenchidas com 1,14mL de solução de uso...

- B** Biológico
- 5 ofertas a partir de:
- R\$ 11.450,00**
- Dupilumabe
- Sanofi



Dupixent 300mg, caixa com 2 seringas preenchidas com 2mL de solução de uso...

- B** Biológico
- 7 ofertas a partir de:
- R\$ 11.600,00**
- Dupilumabe
- Sanofi



Dupixent 300mg, caixa com 2 seringas preenchidas com 2mL de solução de uso...

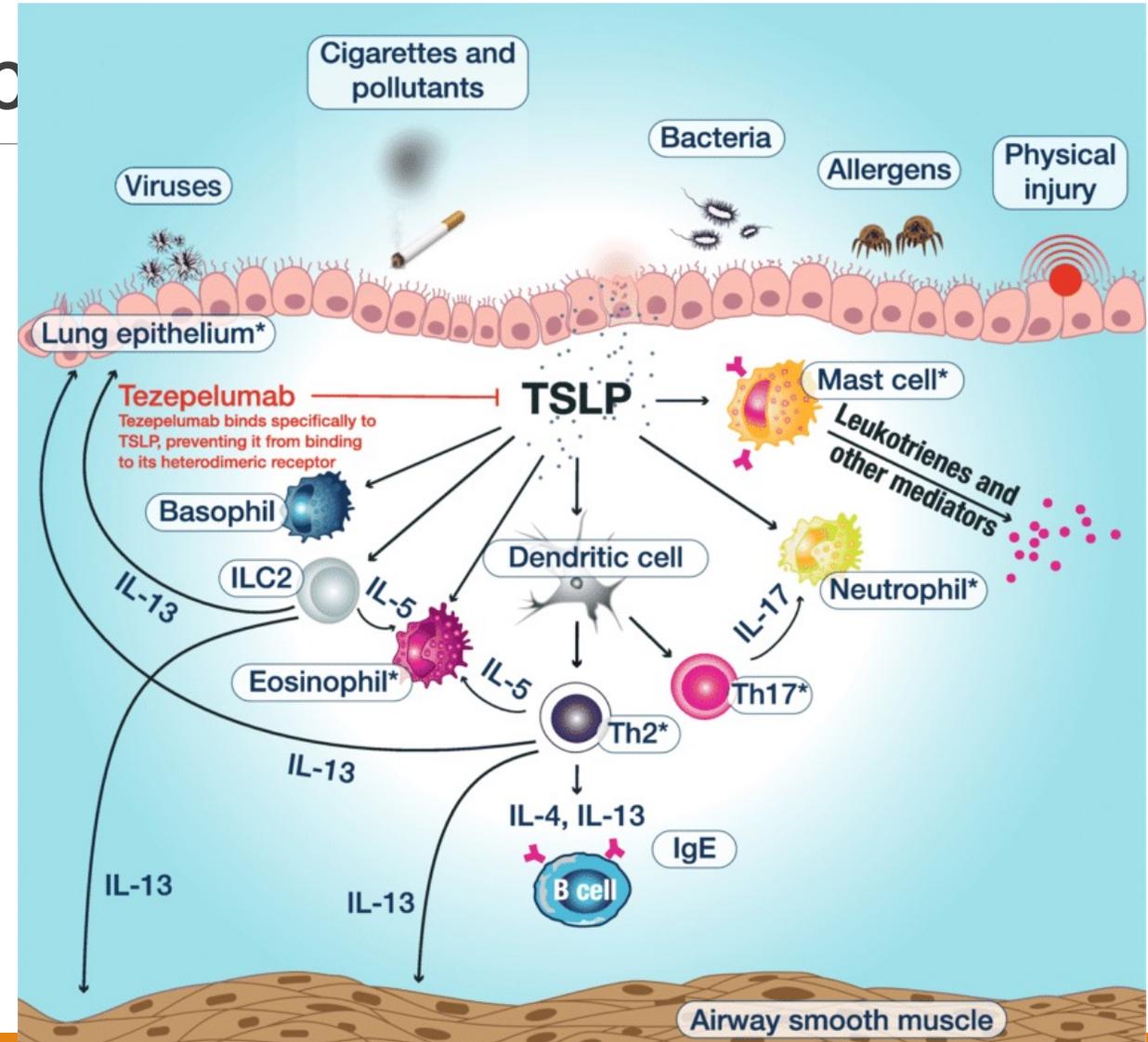
- B** Biológico
- 2 ofertas a partir de:
- R\$ 11.600,00**
- Dupilumabe
- Sanofi



Imunobiológicos

Anti TSLP - Tezepelumab

- TSLP é liberada do epitélio das vias aéreas em resposta a insultos como vírus, alérgenos e poluentes → desencadeia cascata inflamatória
- Anticorpo monoclonal humano (IgG2λ) anti TSLP → se liga especificamente à molécula do TSLP → bloqueio ligação com seu receptor heterodimérico



Imunobiológicos

Anti TSLP - Tezepelumab

- Redução das exacerbações e hospitalizações mesmo em pacientes não Eo (Eo < 300)
- Melhora VEF1
- Melhora no ACQ-6, AQLQ
- Score ASD
- Eventos adversos semelhantes entre os grupos
- Redução da contagem de Eo e níveis de FeNO e IgE → supressão de várias vias inflamatórias → reduz níveis de IL-5 e IL-13
- → Conceito de que a inibição da TSLP pode ter efeitos mais amplos do que apenas atingir e inibir itocinas Th2.

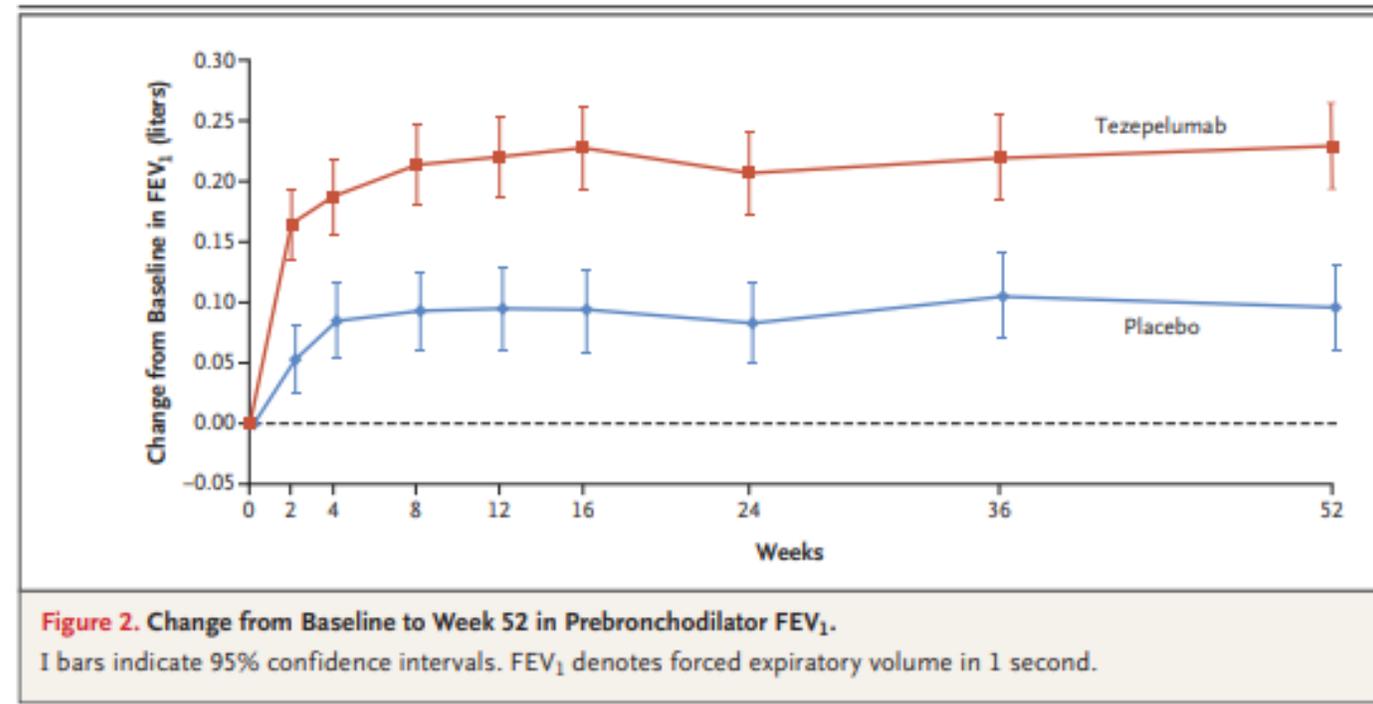


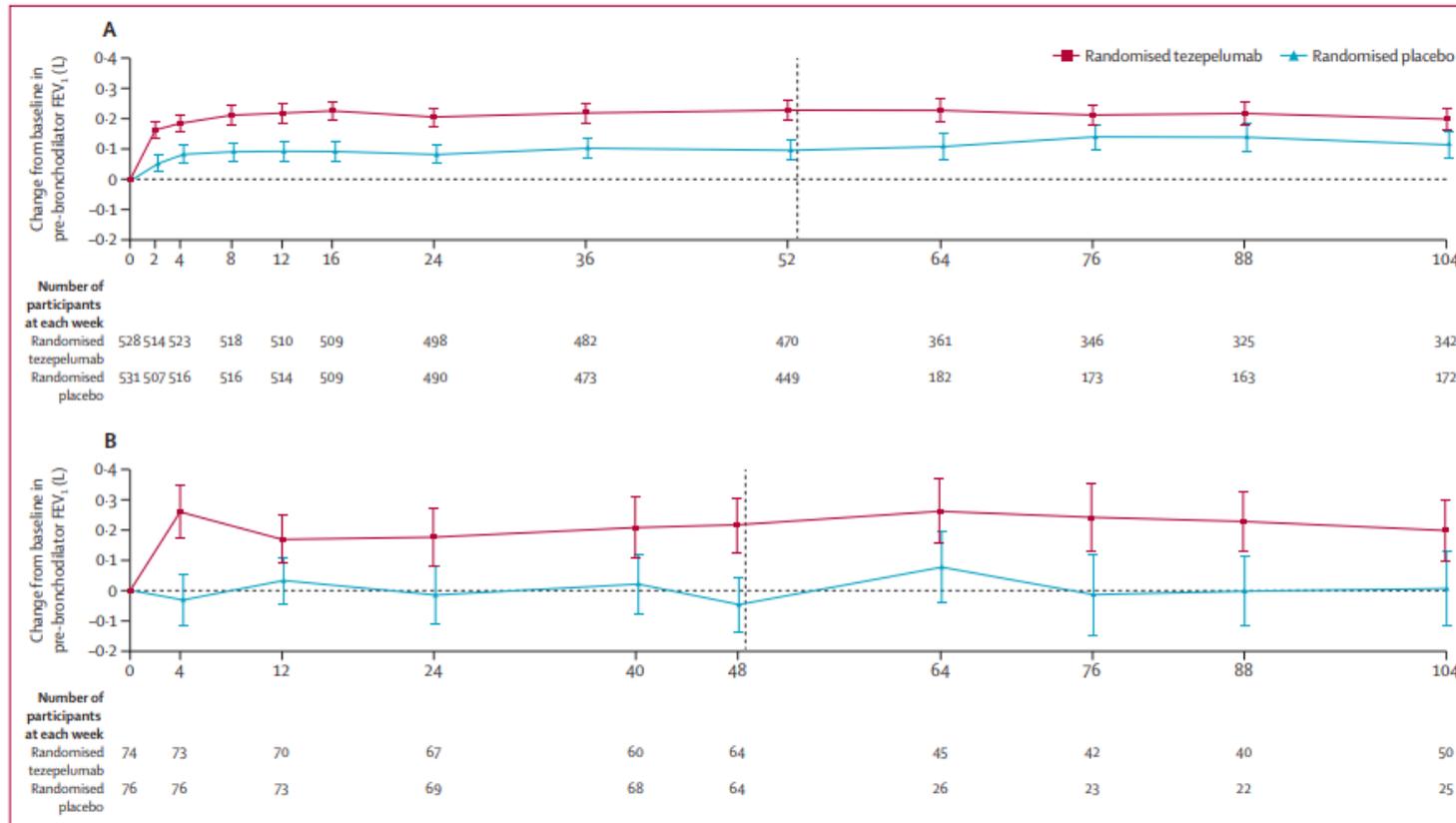
Table 2. Change from Baseline to Week 52 in Secondary End Points.*

Variable	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)
Key secondary end points†		
Prebronchodilator FEV₁‡		
Mean at baseline — liters	1.8±0.7	1.9±0.7
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	528	531
Least-squares mean — liters	0.23±0.02	0.09±0.02
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — liters	0.13 (0.08 to 0.18)§	
ACQ-6 score¶		
Mean at baseline	2.8±0.8	2.8±0.8
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	528	531
Least-squares mean	-1.55±0.05	-1.22±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.33 (-0.46 to -0.20)§	
AQLQ(S)+12 overall score¶		
Mean at baseline	3.9±1.0	3.9±1.0
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	527	529
Least-squares mean	1.49±0.05	1.15±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	0.34 (0.20 to 0.47)§	

ASD overall score		
Mean at baseline	1.4±0.7	1.4±0.7
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	528	531
Least-squares mean	-0.71±0.03	-0.59±0.03
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.12 (-0.19 to -0.04)**	
Other secondary end points^{††}		
FENO level		
Mean at baseline — ppb	41.4±36.3	46.3±44.7
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	440	426
Least-squares mean — ppb	-17.3±1.2	-3.5±1.2
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — ppb	-13.8 (-17.1 to -10.6)	
Blood eosinophil count		
Mean at baseline — cells/ μ l	327±293	353±488
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	458	451
Least-squares mean — cells/ μ l	-170±9	-40±9
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — cells/ μ l	-130 (-156 to -104)	
Serum total IgE		
Mean at baseline — IU/ml	515.7±959.8	614.1±1159.5
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	482	471

Imunobiológicos

Anti TSLP - Tezepelumab

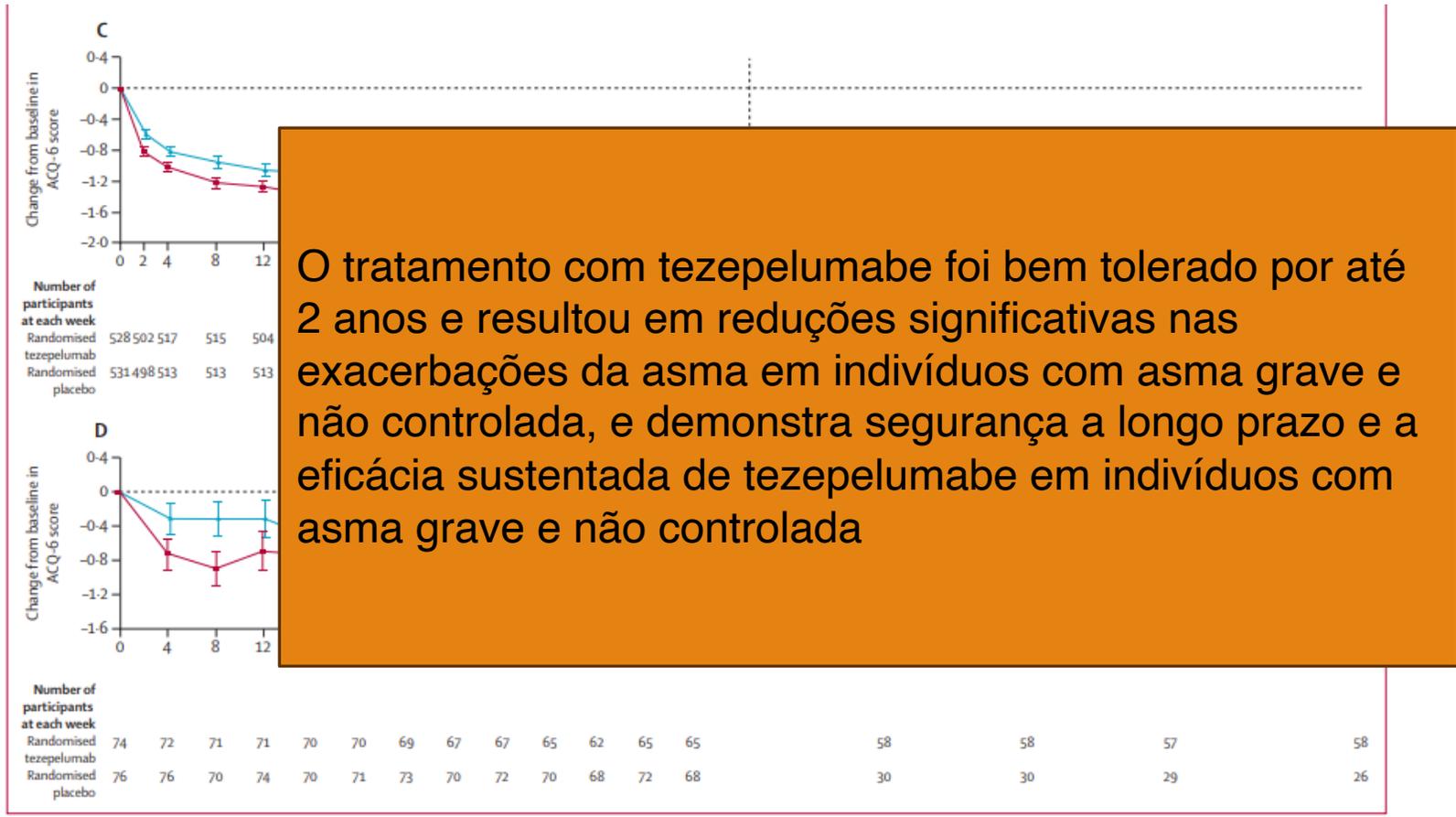


NAVIGATOR

SOURCE

Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. The Lancet. Jan 2023

Anti TSLP - Tezepelumab



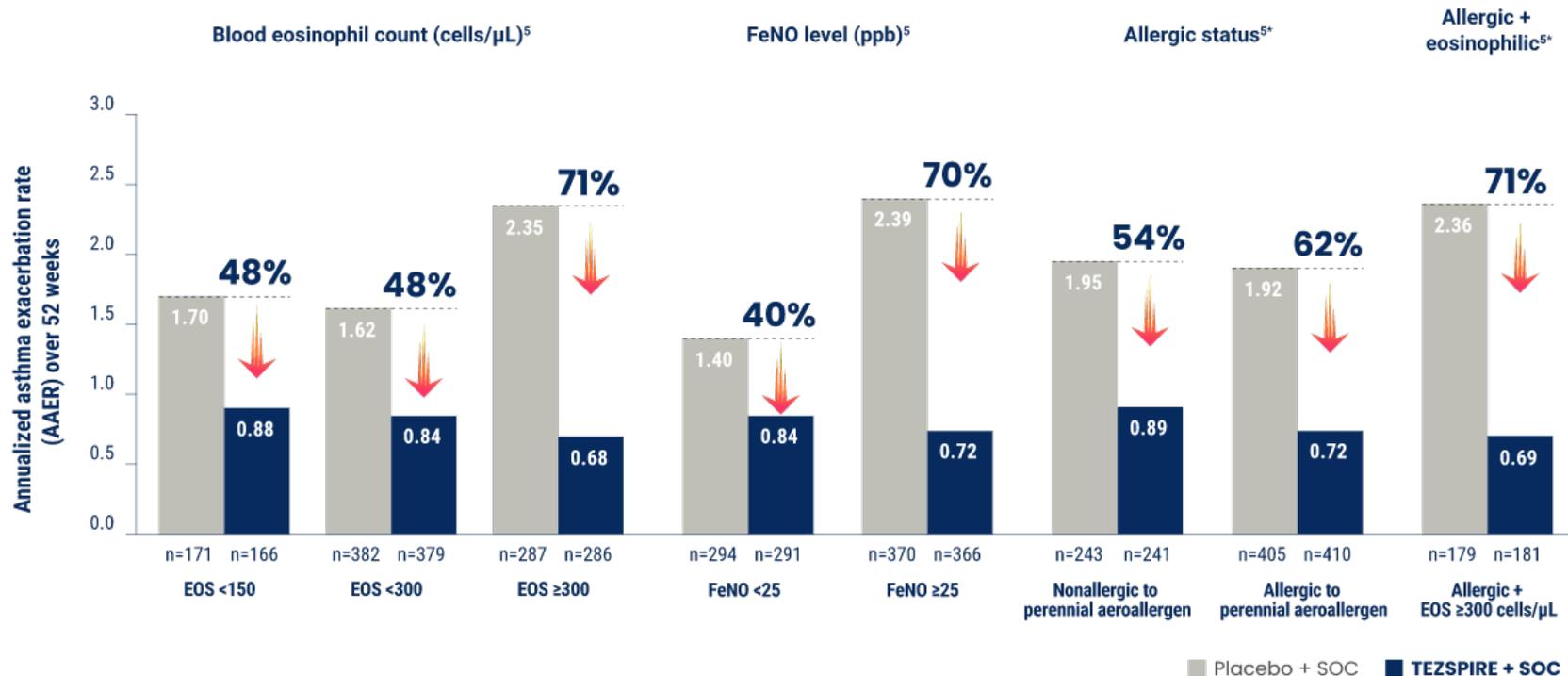
O tratamento com tezepelumabe foi bem tolerado por até 2 anos e resultou em reduções significativas nas exacerbações da asma em indivíduos com asma grave e não controlada, e demonstra segurança a longo prazo e a eficácia sustentada de tezepelumabe em indivíduos com asma grave e não controlada

NAVIGATOR

SOURCE

Imunobiológicos

Anti TSLP - Tezepelumab



Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. The Lancet. Jan 2023

Imunobiológicos

Anti TSLP - Tezepelumab

- Dose – 210mg – 4/4semanas
- Adolescentes >12 anos e adultos
- Asma grave refratária ao tratamento
- Registro na Anvisa em 07/2022

Alíria Vendido e entregue por Alíria Medicamentos Especiais Compra garantida

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.
[Calcular método de entrega](#)

Quantidade:

R\$ 12.900,05
12x de R\$ 1.075,00 Saiba mais

[Adicionar ao carrinho](#)

PHARMED Vendido e entregue por Pharmed Compra garantida

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.
[Calcular método de entrega](#)

Quantidade:

R\$ 12.957,43
12x de R\$ 1.079,79 Saiba mais

[Adicionar ao carrinho](#)

Sampharma Vendido e entregue por Sampharma Compra garantida

Informe seu endereço para calcular o frete!
Clique para calcular prazos e preços de entrega.
[Calcular método de entrega](#)

Quantidade:

R\$ 12.990,00
12x de R\$ 1.082,50 Saiba mais

[Adicionar ao carrinho](#)

TEZSPIRE offers in-office or at-home administration options with a pre-filled syringe^{1*} or pre-filled pen

Both the pre-filled syringe and pre-filled pen are available in a 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) solution



In-office
NDC #55513-112-01



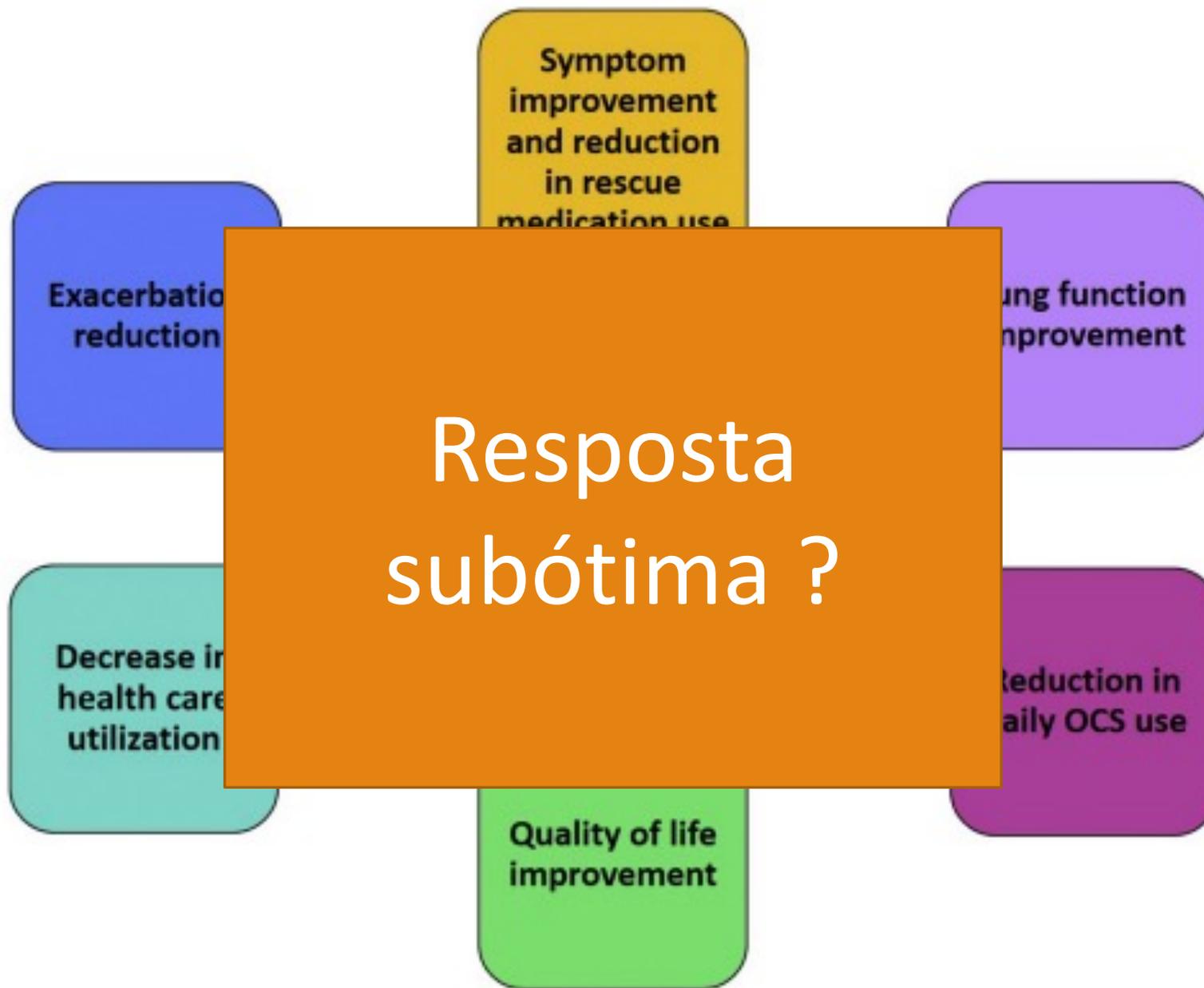
At-home
NDC #55513-123-01



	Omalizumabe	Mepolizumabe	Reslizumabe	Benralizumabe	Dupilumabe
Data liberação	Europa : 2005 (> 6 anos) FDA : 2003 (> 6 anos) Brasil :2009 (> 6anos)	Europa : 2015 (> 6) FDA : 2015 (>12) Brasil :2017 (> 12 anos) 2019 (> 6)	Europa : 2016 (>18) FDA : 2016 (>18) Brasil :2018 (> 18)	Europa : 2018 (adultos) FDA : 2017 (>12) Brasil : 2018 (adultos)	Europa: 2019 (>12) FDA : 2017 (>12) Brasil : 2020 (>12) 2021 (>6)
mAbAnti	IgE humanizada	Anti IL-5 humanizada	Anti IL-5 humanizada	Anti IL-5R α	Anti IL-4R α
Características da doença	EMA: asma mediada por TAC + para aeroalérgenos, sintomas diurnos ou despertares noturnos freqüentes, exacerbações graves de asma, apesar tratamento com altas doses de CE inal / LABA; função pulmonar reduzida (VEF1 \ 80% previsto) em pacientes com >12 anos FDA: asma moderada a grave persistente com TAC + para aeroalérgenos e sintomas que são inadequadamente controlado com ICS	Step 5 GINA adicionado ao tratamento habitual na asma eosinofílica grave refratária	Step 5 GINA adicionado ao tratamento habitual na asma eosinofílica grave refratária a outros tratamentos	Step 5 GINA adicionado ao tratamento habitual na asma eosinofílica grave refratária	Step-up na asma grave tipo II com eosinofilia periférica e/ou NO exalado alto não controlado com altas dose de CE inal + outro medicamento
Posologia	75-600mg 4/4semanas Dose máxima 600mg 2/2semanas SC	100mg SC 4/4semanas > 12 anos 40mg SC 4/4semanas (6-11anos)	3mg/kg IV 4/4semanas	30mgSC 4/4semanas 3 doses e após 8 semanas	400mg dose inicial SC - 200mg semanal

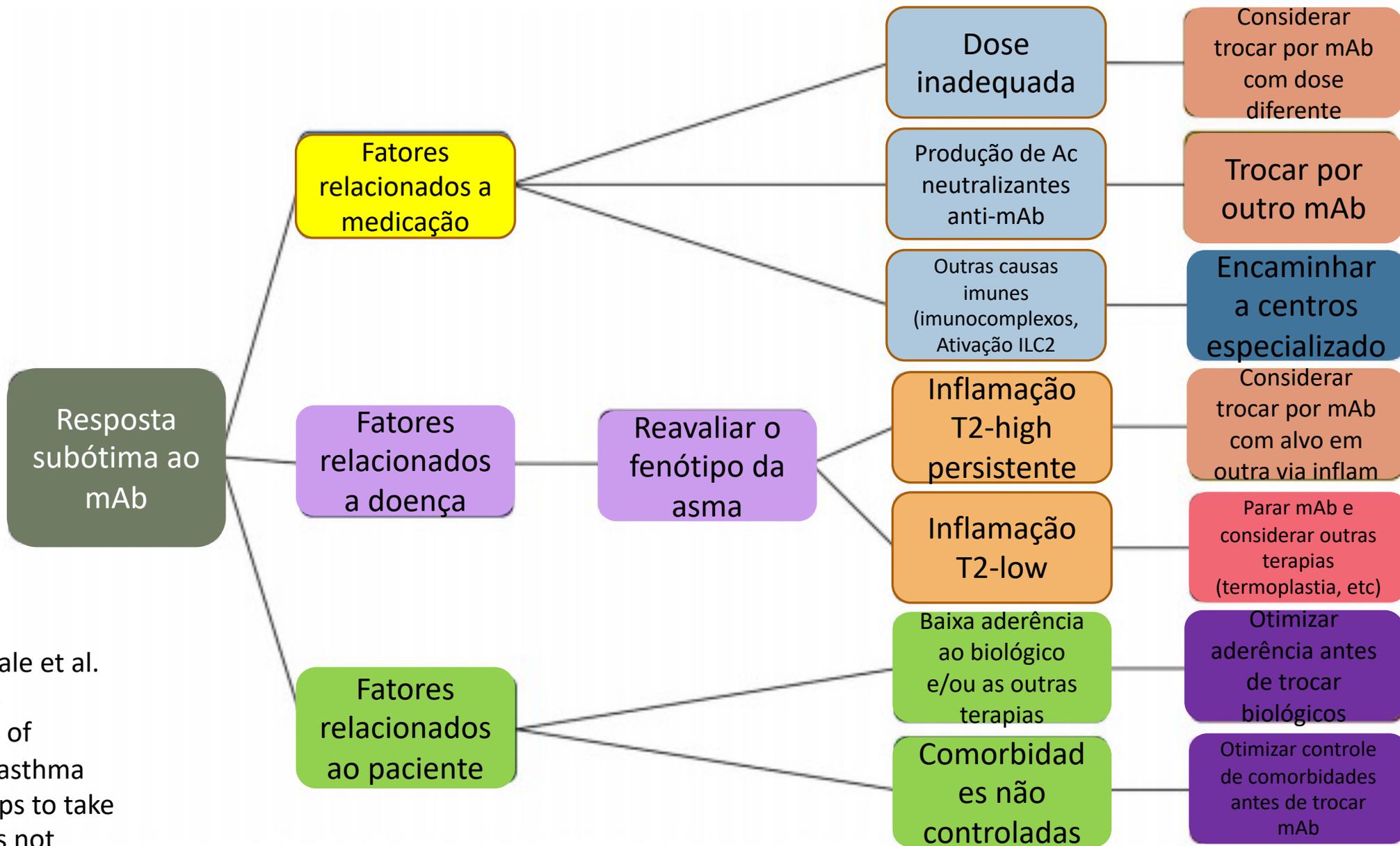
Adaptado de : Rogliani P. Calzetta L . Matera MG. Laitano R . Ritondo BL . Hanania NL . Cazzola M. Severe Asthma and Biological Therapy: When, Which, and for Whom. Pulm Ther. Out, 2019

	Omalizumabe	Mepolizumabe	Reslizumabe	Benralizumabe	Dupilumabe
Benefícios comprovados	50% redução no número de exacerbações, melhora QoLQ e redução de CE inal. Crianças – 20% redução número de exacerbações	50% redução numero de exacerbações, metade dos pacientes reduziram CE oral em mais de 50% Crianças – redução eosinofilia sérica comparável ao adulto	30% redução no número de exacerbações, melhora da FP e sintomas asma, redução da eosinofilia	50% redução das exacerbações, 50% redução na dose CE oral	50% redução no número de exacerbações, melhora da FP, 30% redução na dose de CE oral
Eventos adversos mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 12 anos : cefaleia e reações locais da injeção ➤ 6-12 anos : cefaleia e pirexia 	Cefaléia, reações locais, dor nas costas	Elevação CK sérica, por dano muscular. Anafilaxia em até 1% pacientes	Cefaléia, faringite	Infecções, conjuntivites e condições oculares relacionadas, reações locais



Thomas Cassale et al. How to assess effectiveness of biologics for asthma and what steps to take when there is not benefit. JACI, março 2021

FIGURE 1. Assessment of response to biologic asthma therapy. OCS, Oral corticosteroid.



Thomas Cassale et al.
 How to assess effectiveness of biologics for asthma and what steps to take when there is not benefit. JACI, março 2021

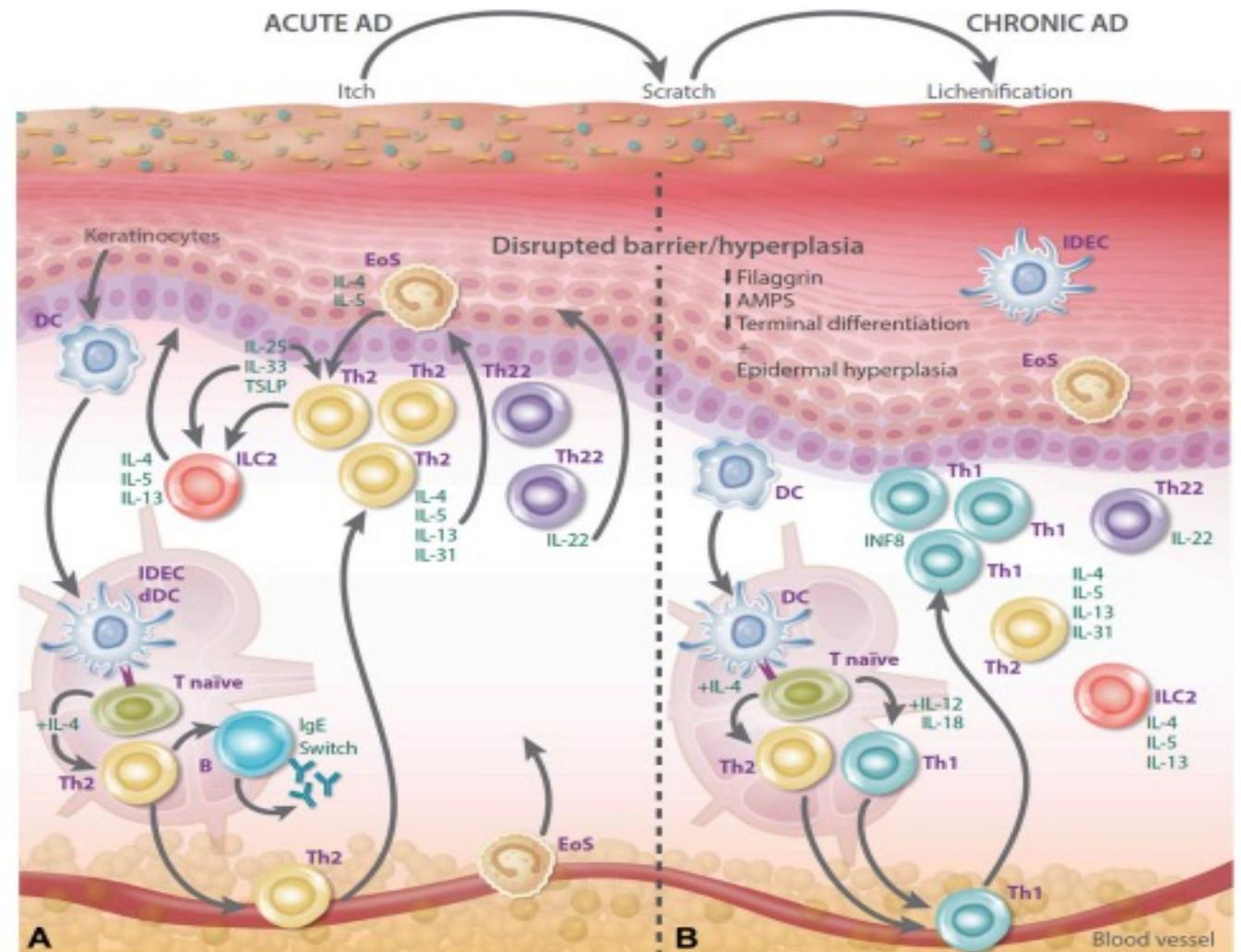
FIGURE 2. Suggested algorithm to assess suboptimal biologic response in asthma. Adapted from the 2020 EAACI guidelines for biologic use in severe asthma.³ EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ILC2, T2 innate lymphoid cell.

Imunobiológicos na Dermatite atópica

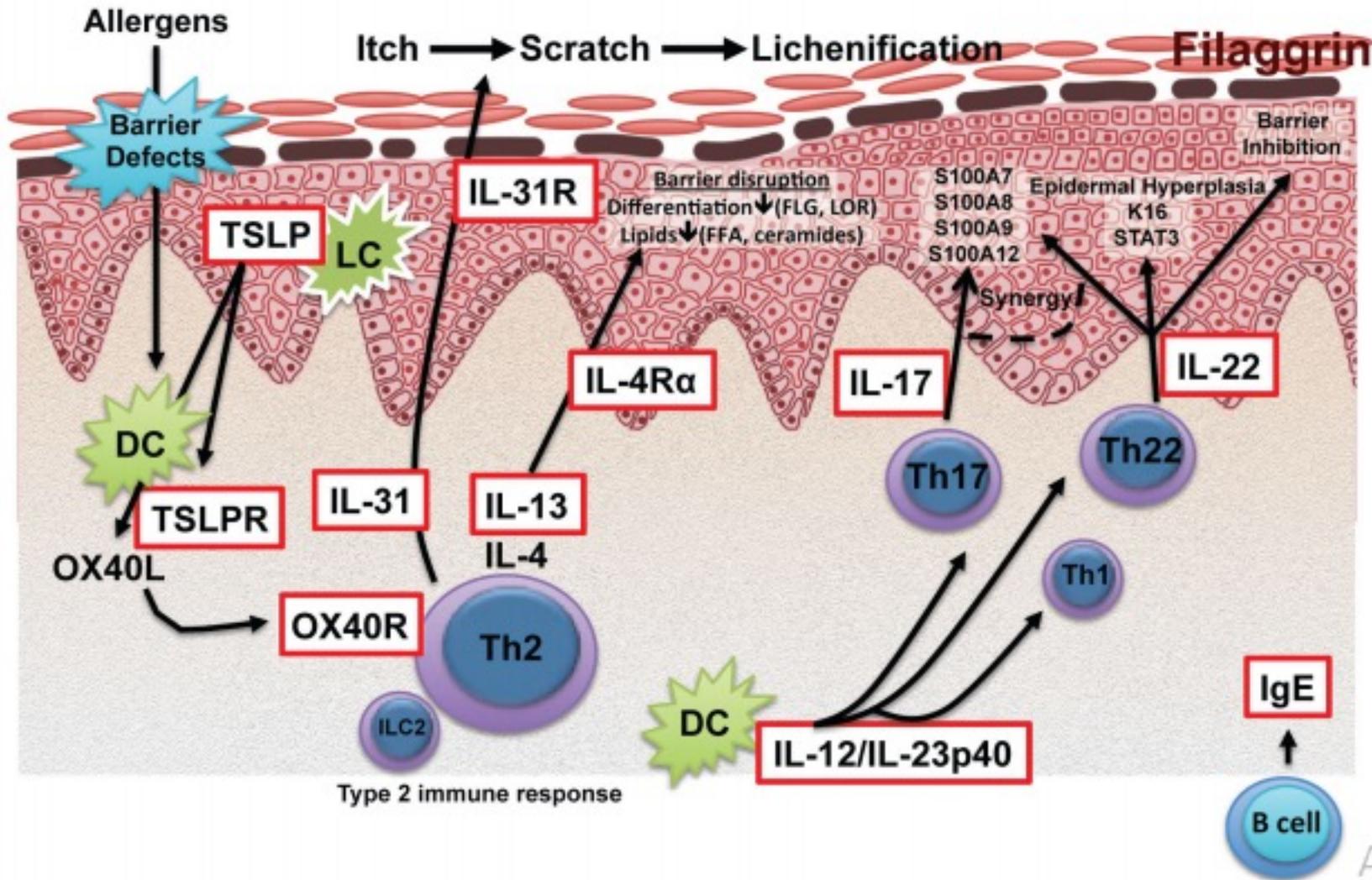
Imunobiológicos

Dermatite atópica

- Citocinas principais envolvidas na DA aguda e crônica – IL-4 e IL-13
- Estas inibem diferenciação epidérmica e aumenta produção de peptídeos antimicrobianos (AMPc)
- Células envolvidas – Cels dendríticas, eosinófilos, cels dendríticas epidérmicas inflamatórias
- Citocinas com expressão muito aumentadas:
 - IFN
 - IL
 - Linfócitos T helper
 - Linfopoetina estromal tímica - TSLP

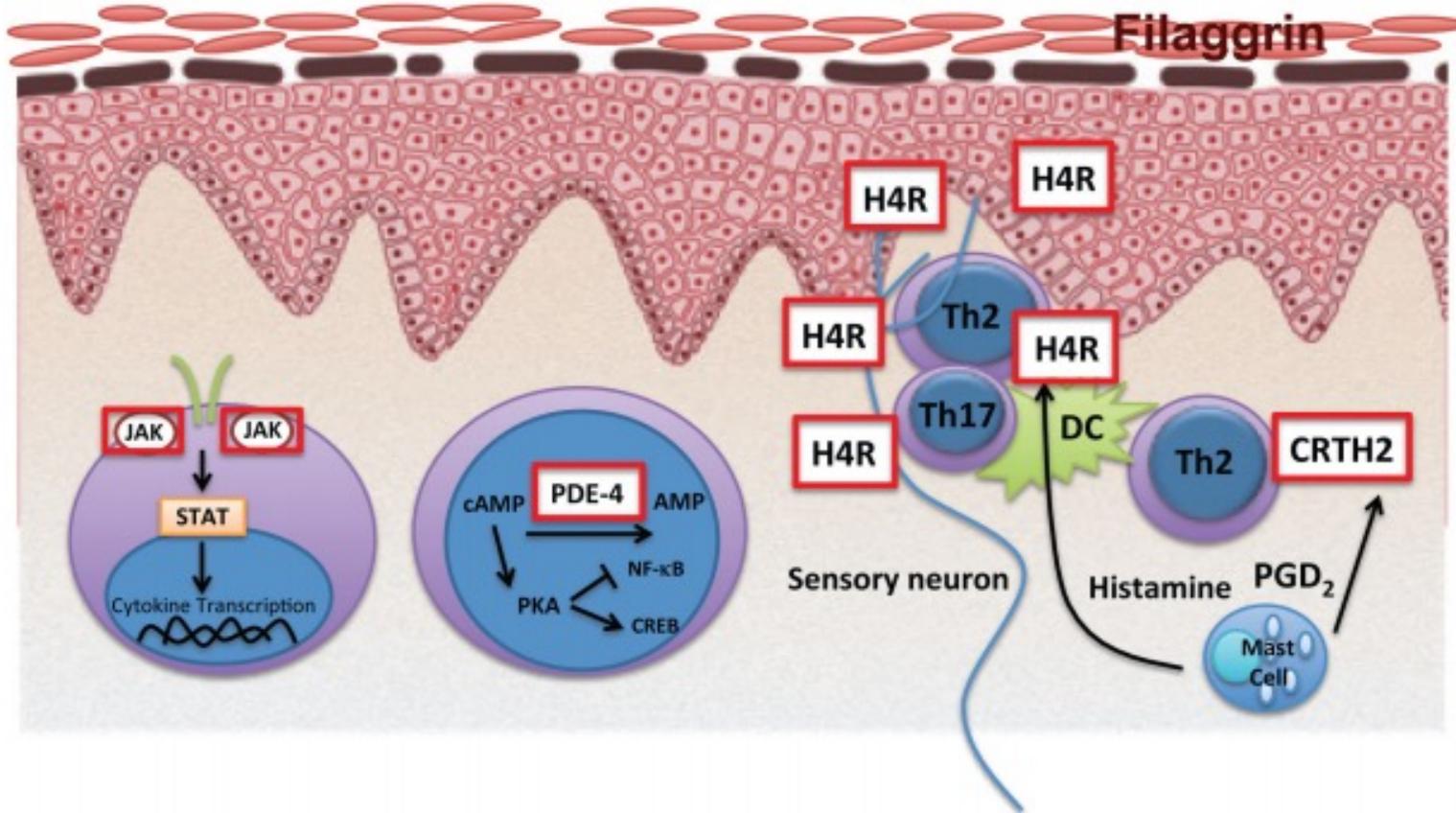


mAbs currently assessed in clinical trials



- Ensaio clínico com Omalizumabe, anti-IL5 tiveram resultados muito ruins

Small molecules currently assessed in clinical trials



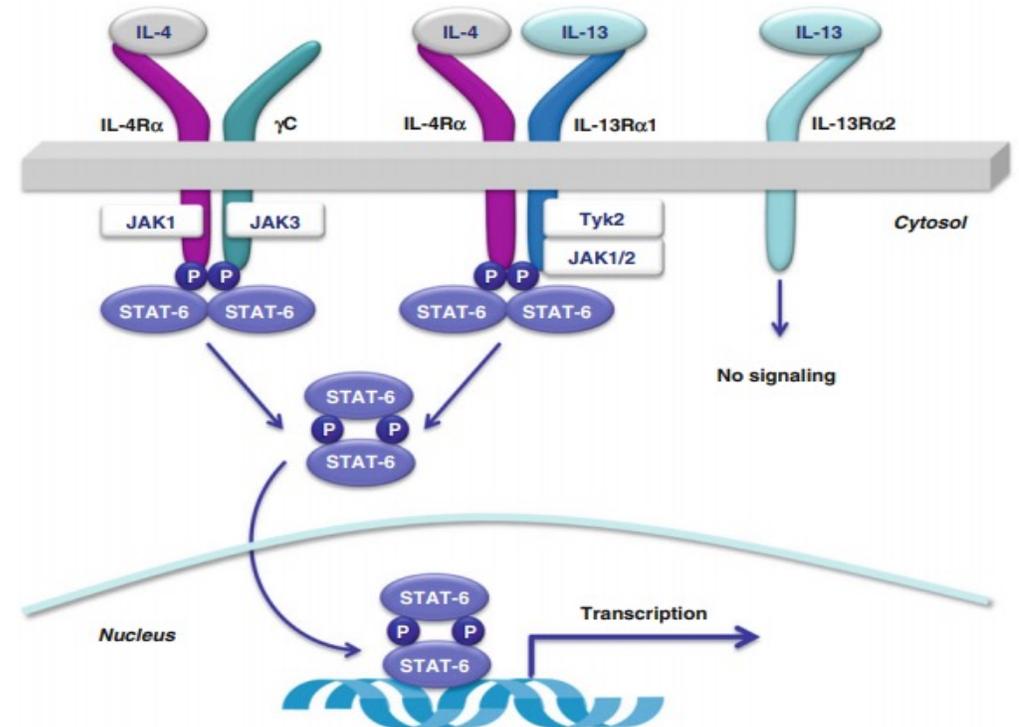
Novos alvos:

- H4R - Receptores de Histamina
- JAK – Janus Kinase
- CRTH2 – receptor DP2 de prostaglandina
- PDE-4 - Fosfodiesterase

Imunobiológicos

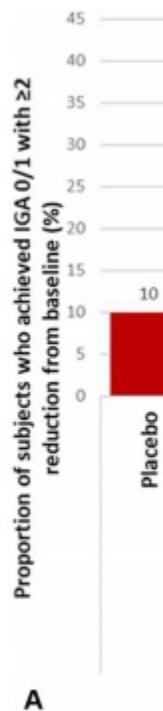
Dupilumabe

- Anti-IL4R α
- Inibe IL-4 e IL-13
- Aprovado no FDA para Dermatite atópica em março 2017
- Brasil – Dezembro 2017
- Bloqueio de IL-4 e IL-13
 - Aumenta expressão de filagrina
 - Aumenta produção de Defensinas
 - Reduz síntese de citocinas
 - Reduz produção de IgE
 - Diminui resposta Th2



Imuno

Dup



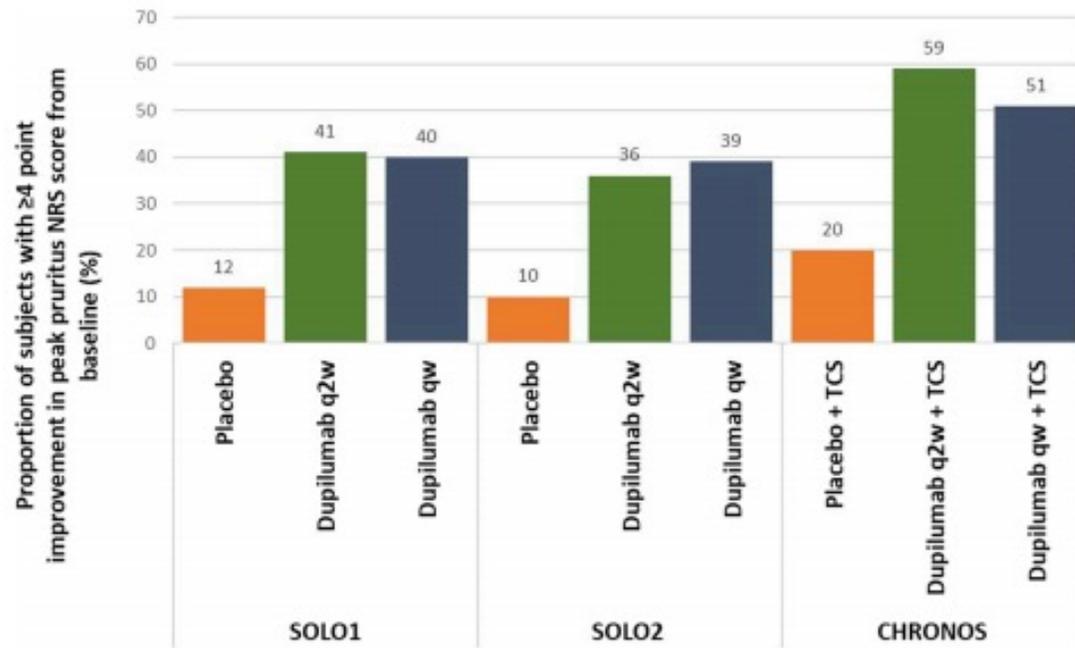
Resultados prim
– Investigator's
placebo.

- 0 – Pele limpa - Não há sinais inflamatórios de dermatite atópica (sem eritema, sem endurecimento / papulas, sem liquenificação, sem exsudação / crostas). Hiperpigmentação pós-inflamatória e / ou hipopigmentação pode estar presente.
- 1 - Eritema quase imperceptível, endurecimento / papulas quase imperceptíveis e / ou mínima liquenificação. Sem exsudatos ou crostas.
- 2 - Eritema leve, porém definido, endurecimento / papulas leve mas evidentes e / ou liquenificação leve mas evidente. Sem exsudatos ou crostas.
- 3 - Eritema claramente perceptível moderado (vermelho opaco), endurecimento / papulas claramente perceptível e / ou liquenificação claramente perceptível. Exsudação e crostas podem estar presentes.
- 4 - Eritema grave acentuado (vermelho escuro ou intenso), induração / papulas acentuada e / ou liquenificação. A doença é generalizada em áreas extensoras. Exsudação ou crostas podem estar presentes

a grave. IGA
com

Imunobiológicos

Dupilumabe



Dupilumabe – Eventos adversos

Table I. Common adverse events throughout phase III trials of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe AD

Adverse event	Week 16						Week 52		
	SOLO1			SOLO2			CHRONOS		
	Placebo (n = 222)	Dupilumab q2w (n = 229)	Dupilumab qw (n = 218)	Placebo (n = 234)	Dupilumab q2w (n = 236)	Dupilumab qw (n = 237)	Placebo + TCS (n = 315)	Dupilumab q2w + TCS (n = 110)	Dupilumab qw + TCS (n = 315)
Nasopharyngitis	8	10	11	9	8	8	19	23	19
Upper respiratory tract infection	2	3	5	2	3	4	10	10	14
Injection site reactions	6	8	19	6	14	13	8	15	19
Conjunctivitis	1	5	3	<1	4	4	8	14	19
Skin infections	8	6	6	11	6	6	18	11	8
Exacerbation of AD	30	13	10	35	14	16	41	14	13

Imunobiológicos

Dupilumabe

Na Dermatite atópica

One dosage regimen in adults¹



One dosage regimen in adults

18+ YEARS

Initial loading dose:

600 mg

2 x 300 mg

Followed by:

300 mg Q2W

1 x 300 mg

Weight-tiered dosage regimen in children and adolescents^{1,a}



6 TO 17 YEARS

≥60 kg

Initial loading dose:

600 mg

2 x 300 mg

Followed by:

300 mg Q2W

1 x 300 mg

30 to <60 kg

Initial loading dose:

400 mg

2 x 200 mg

Followed by:

200 mg Q2W

1 x 200 mg

15 to <30 kg

Initial loading dose:

600 mg

2 x 300 mg

Followed by:

300 mg Q4W

1 x 300 mg

Weight-tiered dosage regimen in infants to preschoolers^{1,a}



6 MONTHS TO 5 YEARS

15 to <30 kg

No initial loading dose recommended

Initial and subsequent dosage

300 mg Q4W

1 x 300 mg

5 to <15 kg

No initial loading dose recommended

Initial and subsequent dosage

200 mg Q4W

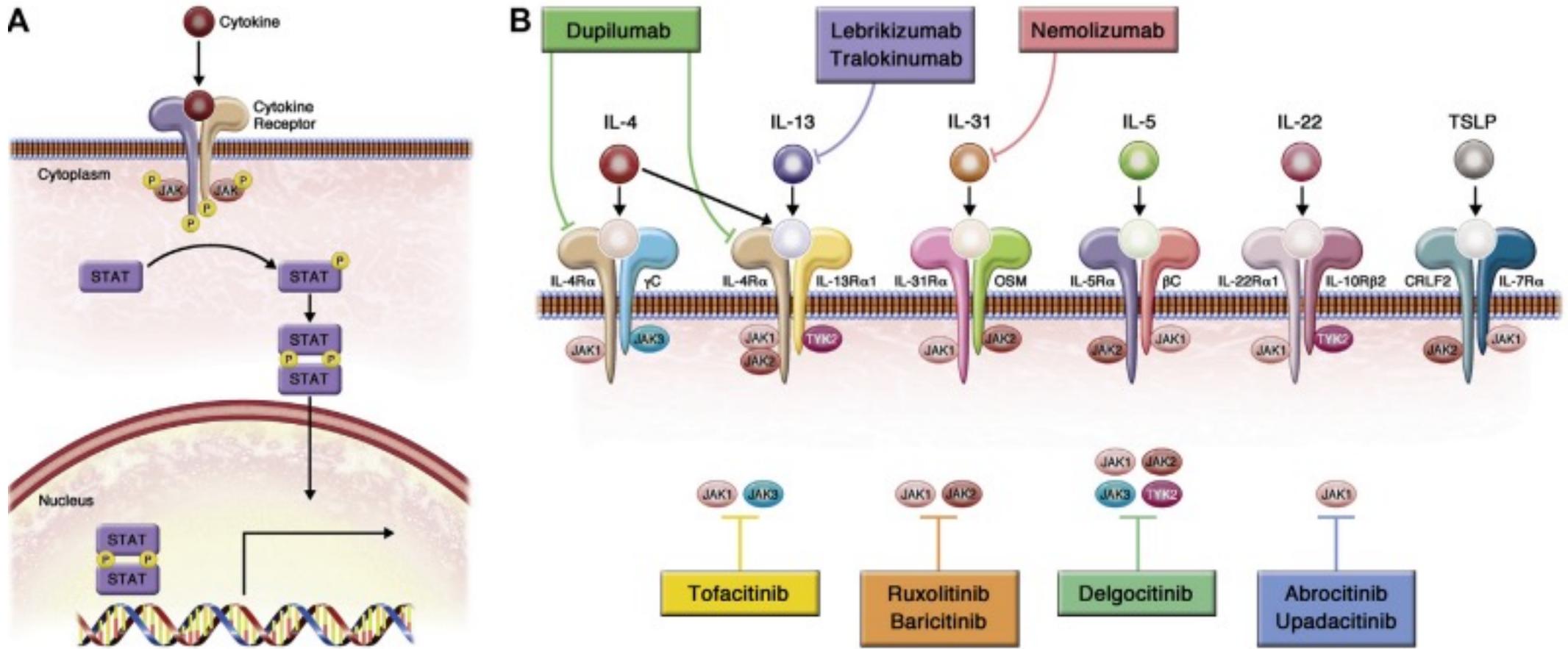
1 x 200 mg

Dermatite atópica

ANTI IL-31	ANTI IL-13	ANTI IL-13
NEMOLIZUMAB	LEBRIKIZUMAB	TRALOKINUMAB
Anti receptor A de IL-31	Anti IL-13	Anti IL-13
Porcentagem na mudança do prurido : -60% no grupo 0,5mg/kg X 21% no grupo placebo na semana 12 e – 80% no grupo 0,5mg/kg na semana 64	Na semana 12, EASI-50 alcançou 82,4% dos pacientes no grupo 125mg a cada 4 semanas X 62,3% no grupo placebo	Na semana 12, IGA \leq 1 alcançou 26,5% dos pacientes no grupo 300mg X 11,7% no grupo placebo (p não significativo)

Tratamentos direcionados a IL-22, Janus Kinase, TSLP e outros estão ainda em desenvolvimento, fase de liberação e liberado recentemente para uso

O futuro...



As citocinas se ligam a receptores dependentes de JAK-STAT para propagar inflamação e coceira na DA. IL-4 se liga a um heterodímero consistindo em IL-4Ra e subunidades de cadeia comum g (gc) e é dependente de JAK1 / 3. IL-13 se liga a um heterodímero que consiste em IL-4Ra e IL-13Ra1 (JAK1 / 2, TYK2), enquanto IL-31, IL-22 e TSLP se ligam a IL31Ra / OSM, IL-22Ra1 / IL-10Rb2 e heterodímeros CRLF2 / IL-7Ra , respectivamente (JAK1 / 2). IL-5, que tem menos claro significado funcional na DA, liga-se ao heterodímero comum da subunidade b (bc) do receptor de citocina IL-5Ra (JAK1 / 2). Os inibidores de JAK tópicos e orais inibem reversivelmente as proteínas JAK com seletividade variável: ABRO e UPA (JAK1); RUX e BARI (JAK1 / 2); TOFA (JAK1 / 3); e DELGO (JAK1 / 2/3, TYK2). Biológico As terapias com mAb inibem a sinalização de citocinas a montante. DUPI se liga à subunidade do receptor IL-4Ra compartilhada por IL-4 e IL-13. As novas terapias biológicas para a DA incluem lebrikizumabe e tralokinumabe (IL-13) e nemolizumabe (IL-31Ra)

Inibidores JAK

Tofacitinibe

- Inibidor seletivo JAK 1/3
 - Oral 5mg x 2
- Aprovado desde 2012 FDA para AR → Artrite psoriática, AIJ e Colite ulcerativa
- Boa resposta nos ensaios clínicos na DA – sem EA
- Aumento de eventos tromboembólicos, cardíacos e infecções graves com o uso na AR → cancelado novos estudos
- Estudos com TOFA tópico na DA leve –moderada
 - Melhora rápida – até 2 dias
 - Xeljanz® oral

Baricitinibe

- Olumiant®
- Liberado ANVISA 2021 em adultos com DA grave a moderada
 - Inibidor seletivo JAK 1 e 2
 - Já em uso na AR
- Aprovado 1/04/2022 para tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 em uso de O2
- Oral – 4mg/dia – 5800 reais com 30 comprimidos

Delgocitinibe tópico

- Inibidor Pan JAK (1/2/3/TYK2)
- 1º tópico aprovado – Japão → DA moderada a grave em adultos e crianças
 - Melhora clínica similar a Tacrolimus
- Melhora em todos endpoints. Melhora significativa do prurido em até 1 dia
 - Relatos de foliculite, herpes, acne em menos de 2%
 - Estudos de mais de 52 semanas

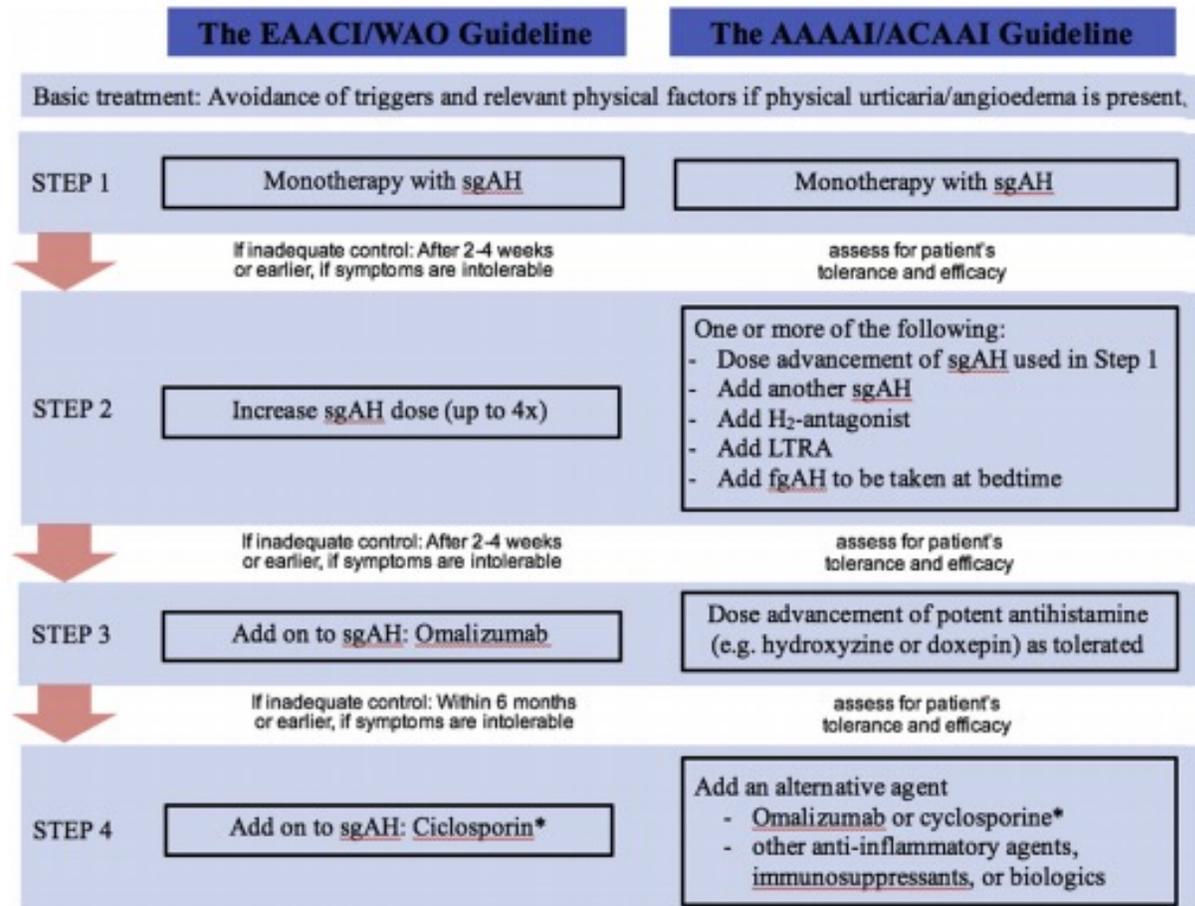
Upadacitinibe

- RINVOQ®
- 15mg/dia
- Aprovado pela ANVISA 02/05/2022 em adultos e adolescentes
 - Já usada AR
 - Inibidor JAK 1/2

- Os imunobiológicos tem um Importante papel no tratamento da DA moderada/grave
 - Base do tratamento em vários países ainda são os imunossupressores
 - Demonstra melhor risco-benefício, mas poucos dados a longo prazo
- Dupilumabe com estudos de vida real tem demonstrado eficácia a curto e médio prazo
 - Alguns com resultados promissores
 - Meta-análises e comparações de eficácia entre eles são necessárias

Imunobiológicos na UCE

Urticária crônica espontânea



Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria

A Meta-analysis of “Real-world” Evidence

Michael D. Tharp, MD; Jonathan A. Bernstein, MD; Abhishek Kavati, PhD; Benjamin Ortiz, MD; Karen MacDonald, PhD; Kris Denhaerynck, PhD; Ivo Abraham, PhD; Christopher S. Lee, PhD

2019

Table. Meta-analysis of Benefits and Harms Summary of Omalizumab Treatment

Characteristic	Patients, No.	Estimate (95% CI)	z Score	I ² , %
Change in UAS7	294	-25.6 (-23.0 to -28.2)	19.5	95.8
Change in UAS	245	-4.7 (-4.4 to -5.0)	27.6	75.1
Change in DLQI	84	-13.9 (-10.0 to -17.9)	6.9	94.8
Change in CU-Q ₂ oL	70	-42.3 (-18.9 to -65.8)	3.5	97.8
Complete response rate, %	1158	76.0 (70.0 to 82.0)	27.0	74.4
Partial response rate, %	908	15.0 (10.0 to 22.0)	7.6	73.8
Adverse events rate, %	1314	4.0 (1.0 to 7.0)	3.6	76.6

- Nesta meta-análise de 67 estudos de eficácia na prática clínica, Tratamento com Omalizumabe foi associado com uma média de melhora de 25,6 pontos no UAS7 (vs 14,9 a 22,1 pontos relatados no ensaios clínicos), uma melhora de 4,7 no UAS, resposta completa em 72,2%, uma resposta parcial em 17,8% e uma taxa de eventos adversos de 4% (vs 2,9 – 8% nos ensaios clínicos)
- **Benefícios e segurança do Omalizumabe no “mundo real” para o tratamento da UCE excede os resultados encontrados nos ensaios clínicos**

Taking antihistamines but
still have **CHRONIC HIVES**
with no known cause?

Model is for illustrative
purposes only. Individual
results may vary.



YOU CAN

TAKE CHARGE

TALK TO YOUR ALLERGIST ABOUT XOLAIR

When H1 antihistamines are not giving you
the relief you need, XOLAIR may help

Indicações : Maiores de 12 anos

Dose : 300mg a cada 4 semanas

Na falta de resposta pode ser aumentado a dose
em 450mg (vários estudos) e poucos estudos (até
600mg) 4/4semanas

Aprovado pela Anvisa em Dez/2015

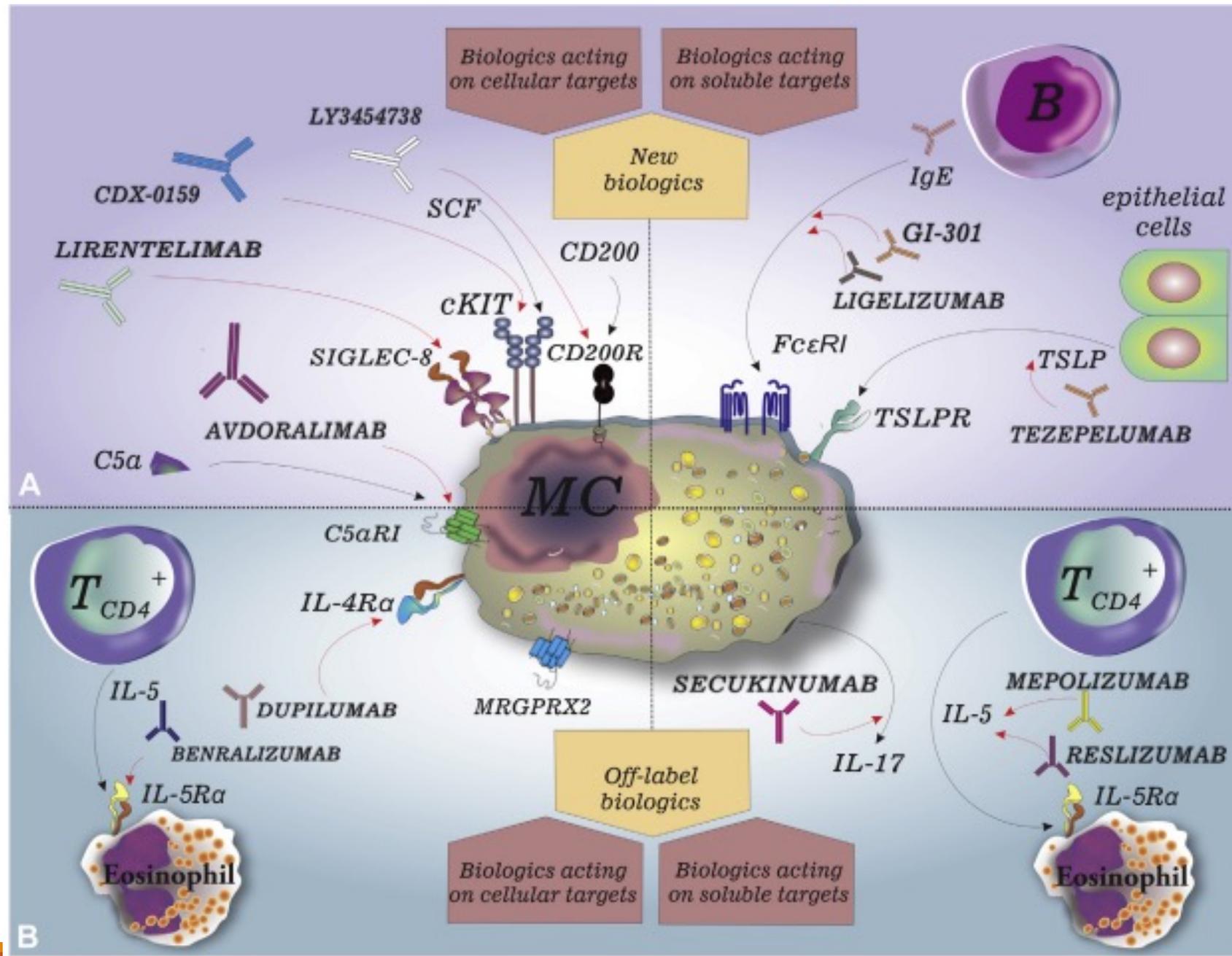


TABLE II. Approved, off-label, and novel biologics for chronic urticaria

Biologic	Cellular/pathway target of treatment	Approval status	Trial status	Ref.
Omalizumab (Novartis/ Genentech)	Reduction of free IgE	Approved for CSU since 2014	–	Kaplan et al, ²² Kikuchi and Kaplan, ²⁴ MacGlashan et al, ⁴⁰ Deza et al ⁴¹
	Reduction of FcεRI expression on MCs			
Off-label biologics under development for chronic urticaria				
Dupilumab (Sanofi/ Regeneron)	Targets IL-4Rα, inhibiting IL-4 and IL-13	Approved, but not for CSU	Phase III	Lee and Simpson ⁹⁴
	Reduces IgE levels in atopic individuals			
Benralizumab (Astra-Zeneca)	Targets IL-5R	Approved, but not for CSU	POC completed	Bergmann et al, ⁹⁵ Magerl et al, ⁹⁶ Maurer et al ⁹⁷
Secukinumab (Novartis)	Binds to Interleukin-17	Approved, but not for CSU	POC completed	Sabag et al ⁹⁸
Novel biologics under development for chronic urticarial				
Ligelizumab (Novartis)	Reduction of free IgE	Not approved	Phase III	Gasser et al, ⁹⁹ Maurer et al ¹⁰⁰
GI-301 (GI Innovation)	Reduction of free IgE	Not approved	Phase I	Lee et al ¹⁰¹
Tezepelumab (Amgen/Astra- Zeneca)	Binds TSLP	Not approved	Phase I	Corren et al ¹⁰²
Avdoralimab (Innate Pharma)	Targets C5aR1	Not approved	Phase II	Carvelli et al ¹⁰³
Lirentelimab (Allakos)	Binds to Siglec-8, an inhibitory receptor	Not approved	Phase II	Youngblood et a, ¹⁰⁴ Leonardi, ¹⁰⁵ Maurer, ¹⁰⁶ Siebenhaar et al ¹⁰⁷
	Silences mast cells, depletes eosinophils			
LY345473 (Lilly)	Binds to CD200R, an inhibitory receptor	Not approved	Phase II	Potter et al ¹⁰⁸
CDX-0159 (Celldex)	Binds to Kit, depletes mast cells	Not approved	Phase II	Maurer ¹⁰⁹

Allen Kaplan et al, Biologics for the use in CSU: When and Which. JACI março 2021

Late-breaking data at 2022 AAAAI Annual Meeting show Dupixent® (dupilumab) significantly improved signs and symptoms of eosinophilic esophagitis

Ativar o Windows

- Estudo com Dupilumabe 300mg Fase 3 mostrou na semana 24 comparado ao placebo :
 - 64% de redução nos sintomas da doença comparado a 41% no placebo (p 0,0008)
 - Melhora no QQV de 23,7 pontos X 13,8 no placebo
- 10x mais pacientes atingiram remissão histológica (59% X 6%) – média de eosinófilos prévio era 89 x

84

Novos estudos na Esofagite eosinofílica e ...

Liberação

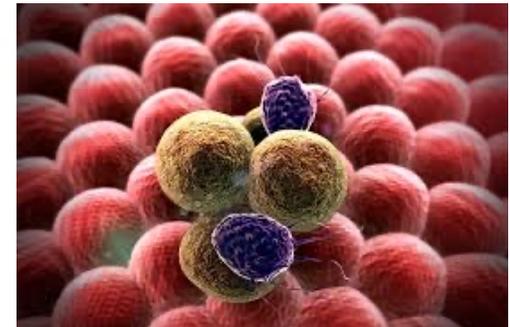
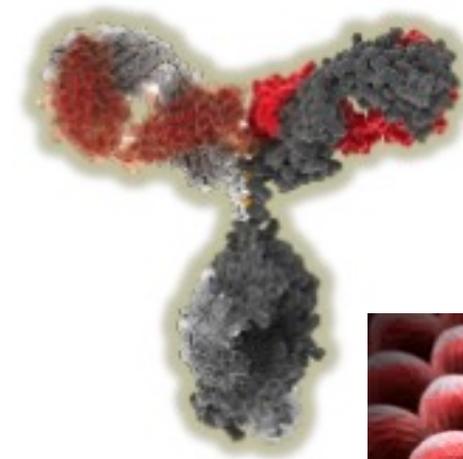
Dupilumabe na DA a partir de 6 meses

- Penfigóide bolhoso
- Prurigo nodular
- UCE
- UC induzida por frio
- Rinossinusite crônica com pólipos
- ABPA
- Alergia a amendoim
- Liberação na Anafilaxia

Agentes Bioterapêuticos

Requisitos para uso :

- Conheça a **doença**
- Conheça o **endótipo**
- Conheça o **biomarcador**
- **Personalize** a medicina



“Acreditar na medicina seria a suprema loucura se não acreditar nela não fosse uma maior ainda, pois desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades”

Marcel Proust

