

CYTOPOINT®
MONOGRAFIA
TÉCNICA

CYTOPOINT®

ANTICORPO MONOCLONAL PARA DERMATITE ATÓPICA CANINA

APRESENTANDO CYTOPOINT®

Avanço Científico no Tratamento da Dermatite Atópica Canina

DERMATITE ATÓPICA (DA) é uma condição de pele crônica e permanente que causa um grande impacto negativo na qualidade de vida de um cão – e de sua família.

A coceira... o cheiro...as arranhaduras...e a queda de pelos... tudo isso tem seus efeitos – e deixa todos infelizes e incomodados.

Mesmo quando a DA é devidamente diagnosticada e tratada, os tutores dos pets e os veterinários geralmente lutam para controlar esses cães. Suas frustrações são amplificadas pela necessidade de tratamento crônico, pela necessidade de tratar crises intermitentes e de customizar ou re-equilibrar o regime de tratamento multimodal periodicamente para controlar a doença de forma efetiva e segura em longo prazo.

CYTOPOINT®, a primeira terapia à base de anticorpos monoclonais (mAb) para cães com dermatite atópica, é uma ferramenta exclusiva para tratamento dos cães portadores desta condição de pele tão comum. CYTOPOINT® ajuda a proporcionar:

ALÍVIO DURADOURO SEM A NECESSIDADE DE ADMINISTRAR COMPRIMIDOS DIARIAMENTE

CYTOPOINT® é um imunoterapêutico injetável administrado pelo veterinário que ajuda a proporcionar alívio rápido e sustentado dos sinais clínicos associados à DA canina: prurido, arranhaduras e o subsequente ciclo de danos à pele. CYTOPOINT® começa a agir em um prazo de 1 dia e alivia efetivamente a coceira por 4 a 8 semanas após uma única injeção.¹





TERAPIA DIRECIONADA QUE NEUTRALIZA A INTERLEUCINA-31, UMA IMPORTANTE CITOCINA ENVOLVIDA NA ESTIMULAÇÃO DO PRURIDO EM CÃES



CYTOPOINT® é uma nova abordagem terapêutica na DA canina – terapia biológica. CYTOPOINT® é um mAb caninizado, não um produto farmacêutico tradicional. CYTOPOINT® age de maneira semelhante ao sistema imune e bloqueia a interleucina 31 (IL-31), uma importante citocina responsável pela transmissão do sinal do prurido em cães.

A terapia biológica pode ter vantagens distintas em relação à abordagem farmacêutica tradicional. O tratamento com um mAb imita os processos celulares naturais do corpo, e os complexos de anticorpos são decompostos lentamente com o tempo, da mesma forma que outras proteínas, através da degradação. Consequentemente, o efeito terapêutico de um mAb pode ser duradouro. E, diferentemente da terapia medicamentosa tradicional, o metabolismo não depende da função renal ou hepática do paciente, tornando a terapia com anticorpos uma consideração de tratamento para cães independentemente de suas idades ou comorbidades – casos em que a terapia medicamentosa pode não ser adequada.

UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA BASEADA EM CIÊNCIA E NO CONHECIMENTO DA PATOFISIOLOGIA DA DOENÇA



CYTOPOINT® foi desenvolvido por cientistas da Zoetis que trabalham para entender melhor por que cães alérgicos e atópicos têm prurido. Eles identificaram o importante papel desempenhado pela IL-31 na atopia canina enquanto realizavam uma pesquisa básica sobre o ciclo do prurido² durante o desenvolvimento de APOQUEL® (oclocitinib). Estes pesquisadores sabiam que a terapia biológica, no geral, poderia ter vantagens distintas em relação a uma abordagem farmacêutica mais tradicional. E eles começaram a se questionar: poderia um anticorpo monoclonal que imita a resposta imune natural do corpo (bloqueando este mediador único e específico na cascata bioquímica do prurido) oferecer uma forma segura e perfeitamente direcionada para ajudar a proporcionar alívio rápido, porém duradouro, dos sinais da DA em cães? Poderia uma abordagem não farmacêutica de interrupção do prurido evitar os efeitos colaterais dos corticosteroides e também ser naturalmente decomposta ao invés de metabolizada como um fármaco?

Os estudos apresentados e analisados nesta monografia demonstram que a resposta para esta pergunta é um categórico SIM!

CONTEÚDO

APRESENTANDO CYTOPOINT® <i>Avanço Científico no Tratamento da Dermatite Atópica Canina</i>	1
DESTAQUES DE CYTOPOINT	6
POR QUE E COMO UTILIZAR A TERAPIA COM ANTICORPOS <i>Explorando a Resposta Imune Natural para Desenvolver Novos Tratamentos</i>	11
DERMATITE ATÓPICA É UM DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO	19
CITOCINAS: DENOMINADORES COMUNS NA VIA DO PRURIDO <i>Por Que Objetivar a IL-31?</i>	23
FARMACOLOGIA DE CYTOPOINT® <i>O Primeiro Anticorpo Monoclonal para Tratamento de Cães com DA</i>	29

EFICÁCIA CLÍNICA DE CYTOPOINT® EM CÃES ATÓPICOS	35
SEGURANÇA DE CYTOPOINT® <i>Estudos de Laboratório</i>	45
ESTUDOS CONDUZIDOS EM RESPOSTA ÀS PERGUNTAS DOS MÉDICOS VETERINÁRIOS	49
O DIFERENCIAL DE CYTOPOINT®	52
VISÃO GERAL RESUMIDA DE CYTOPOINT®	54
APRESENTAÇÕES E QUADRO POSOLÓGICO	56
APÊNDICE 1	57
REFERÊNCIAS	61

DESTAQUES DE CYTOPOINT®

CYTOPOINT® (lokivetmab) é indicado como auxílio na redução dos sinais clínicos de dermatite atópica em cães. O produto é apresentado na forma de solução pronta para uso, embalada em frascos descartáveis de uso único contendo 10, 20, 30 ou 40 mg de lokivetmab.

CYTOPOINT®: UM ANTICORPO MONOCLONAL DIRECIONADO A UMA IMPORTANTE CITOCINA NA ESTIMULAÇÃO DO PRURIDO

- Uma nova abordagem não farmacêutica e não tradicional para a DA canina
- Primeira terapia biológica que demonstrou auxiliar na redução dos sinais clínicos da DA em cães
- Direcionado à IL-31, uma importante citocina que causa prurido nos cães. Este bloqueio bastante específico minimiza a possibilidade de efeitos não desejados

RÁPIDO ALÍVIO DO PRURIDO APÓS UMA ÚNICA INJEÇÃO

- Demonstrou começar a agir em 1 dia nos modelos laboratoriais de prurido induzido³
- Em um estudo clínico¹, as pontuações médias de prurido de acordo com a avaliação do tutor do cão utilizando a Escala Analógica Visual (EAV) caíram para “Leve” no Dia 2 após o tratamento, e continuaram nesta faixa por pelo menos um mês. Sete semanas após o tratamento, as pontuações médias da EAV começaram a retornar aos níveis pré-tratamento de prurido moderado a intenso.

A ADMINISTRAÇÃO MENSAL AJUDA A PROPORCIONAR ALÍVIO DURADOURO

- Uma única injeção normalmente tem duração mínima de 4 semanas
- As injeções podem ser repetidas a cada 4 a 8 semanas, conforme a necessidade, em cada paciente
- Em um estudo com cães de propriedade de clientes e com a doença de ocorrência natural¹, mais de 80% dos cães que receberam CYTOPOINT® foram bem sucedidos em termos de redução do prurido (definido como uma redução de ≥ 20 mm na pontuação da EAV em relação ao início do estudo) até 3 dias após o tratamento
- CYTOPOINT® permanece na circulação por várias semanas^{4,5,6}



AJUDA A MELHORAR AS LESÕES DE PELE ASSOCIADAS À DA

- A partir de uma semana após o tratamento com CYTOPOINT®, cães com DA de ocorrência natural começaram a demonstrar melhora das pontuações do Índice de Extensão e Intensidade da Dermatite Atópica Canina (CADESI-03) de acordo com as avaliações dos veterinários¹
- Foi observada uma melhora significativa ($p < 0,0001$) nas pontuações de condição da pele (CADESI-03) em 1 semana após o tratamento com CYTOPOINT® em relação ao placebo¹



ALÍVIO DOS SINAIS CLÍNICOS DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES SEM OS EFEITOS COLATERAIS DOS CORTICOSTEROIDES OU IMPACTO NEGATIVO EM OUTROS ÓRGÃOS SISTÊMICOS

- Cães tratados com CYTOPOINT® não apresentam os efeitos colaterais incômodos que podem estar associados aos corticosteroides, como polidipsia, poliúria ou polifagia⁷
- CYTOPOINT® não causa os efeitos multissistêmicos que normalmente ocorrem com vários corticosteroides e que afetam o fígado, pâncreas, rins, pele, metabolismo das gorduras ou função imune/suscetibilidade a infecções⁸

ADEQUADO PARA USO EM CÃES COM DA, COMORBIDADES OU MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

- Assim como os anticorpos de ocorrência natural, CYTOPOINT® é eliminado por meio de vias normais de degradação de proteínas; diferentemente dos produtos farmacêuticos tradicionais, a decomposição dos complexos de anticorpos não depende da função hepática ou renal do paciente



FOI USADO COM SEGURANÇA EM ESTUDOS DE CAMPO COM OUTROS MEDICAMENTOS E TERAPIAS BIOLÓGICAS COMUMENTE UTILIZADOS

- A eliminação do mAb não é afetada por terapias concomitantes com fármacos que são metabolizadas pelo fígado ou rins
- Nenhum impacto para a função imune normal, conforme observado em estudos laboratoriais de segurança^{8,9}
- CYTOPOINT® foi usado concomitantemente com vários medicamentos comuns, incluindo antiparasitários, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, anti-histamínicos, vacinas, imunoterapia alérgeno-específica e outros antipruriginosos^{1,10}

A TERAPIA APLICADA NO CONSULTÓRIO ESTREITA A PARCERIA COM OS TUTORES DOS CÃES POR MEIO DE CONSULTAS REGULARES À CLÍNICA

- A administração repetida na clínica oferece a oportunidade para os veterinários reavaliarem o paciente, analisar a resposta à terapia, tratar crises periódicas e fazer qualquer ajuste necessário em cada paciente



POR QUE E COMO UTILIZAR A TERAPIA COM ANTICORPOS

Explorando a Resposta Imune Natural para Desenvolver Novos Tratamentos

FUNDAMENTOS DA IMUNOLOGIA CLÍNICA: TIPOS DE REAÇÕES IMUNES

O sistema imune constitui-se da imunidade inata e da imunidade adaptativa, que trabalham juntas para proteger o corpo contra patógenos invasores.

Por exemplo, na ilustração contida na FIGURA 1¹¹ um antígeno doméstico é apresentado pela célula de Langerhans (LC) a um linfócito T auxiliar e se liga ao receptor do linfócito T. **O linfócito T é ativado, produzindo citocinas como a IL-4 e a IL-13.** Há a interação dos linfócitos B e T com o antígeno, e estas citocinas estimulam a ativação dos linfócitos B, que se diferenciam em plasmócitos que produzem IgE antígeno-específica. Os plasmócitos são “superfábricas de anticorpos” que produzem 10 mil anticorpos por segundo. Os linfócitos B ativados também se diferenciam em linfócitos B de memória que podem rapidamente responder a novas exposições ao alérgeno, produzindo IgE alérgeno-específica.

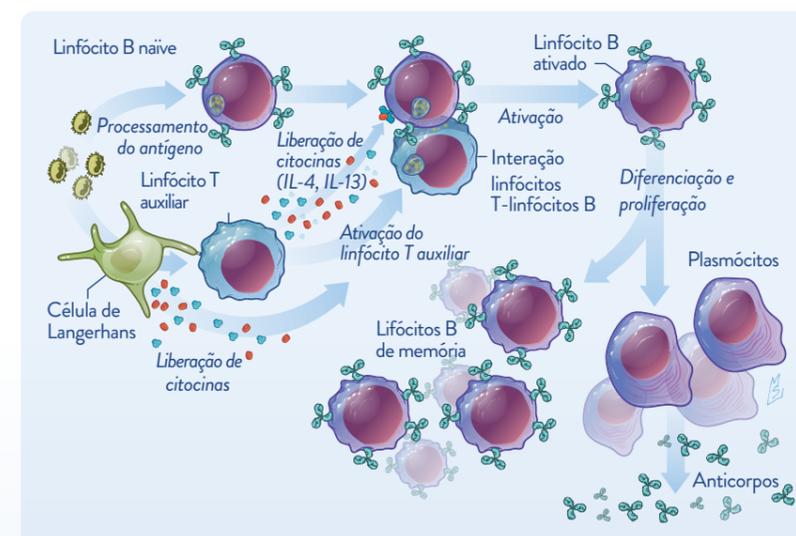


FIGURA 1 | Diagrama esquemático ilustrando como as células dos sistemas imunes inato e adaptativo podem trabalhar juntas na produção de anticorpos.

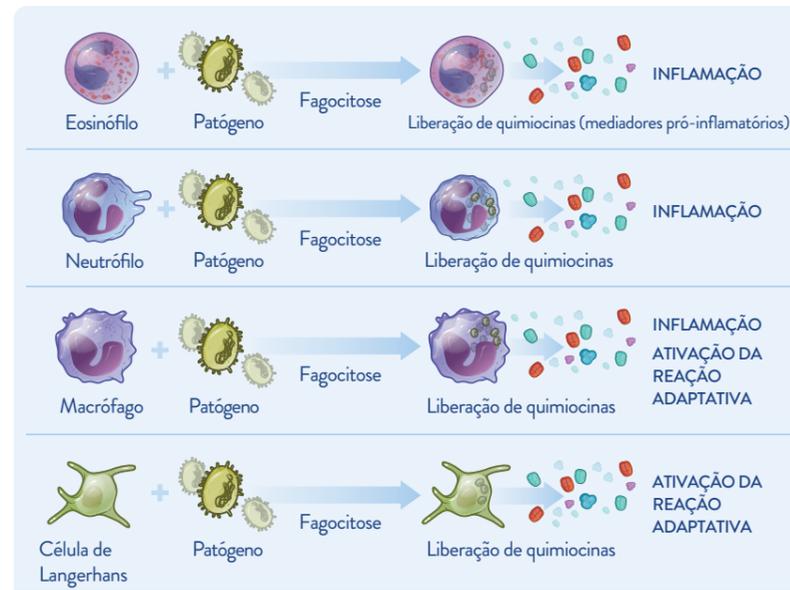


FIGURA 2 | Células do sistema imune inato.

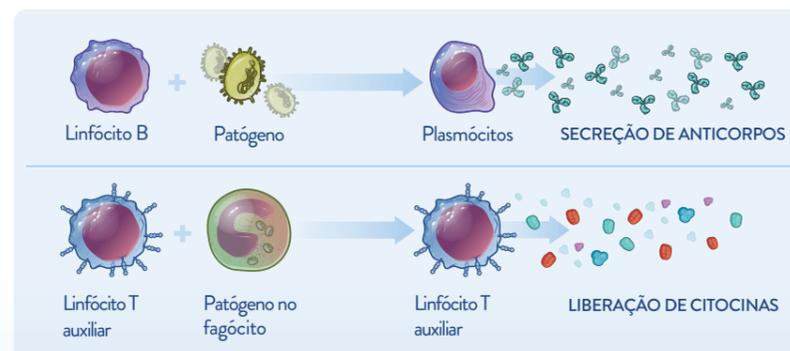


FIGURA 3 | Células do sistema imune adaptativo.

A reação imune inata (FIGURA 2) envolve células mieloides que reagem rapidamente a ameaças estranhas com uma resposta não específica que cria inflamação.¹¹

Em compensação, em resposta a infecções naturais, a imunidade adaptativa resulta em uma reação mais lenta e altamente especializada do sistema imune (FIGURA 3).¹¹ Orquestrado pelas células linfoides, este tipo de reação se destina a transmitir imunidade para toda a vida, um tipo de memória imunológica que pode ser reativada caso ocorram novas infecções com o mesmo patógeno no futuro.

ESTRUTURA DOS ANTICORPOS – DESIGNADA EXCLUSIVAMENTE A CRIAR A DINÂMICA DE CHAVE E FECHADURA DA REAÇÃO IMUNE

Anticorpos são proteínas em formato de Y que são naturalmente produzidas pelos linfócitos B (plasmócitos). Os anticorpos circulam no sangue e em outros fluidos teciduais, e realizam monitoramento contínuo para identificar, ligar-se a e neutralizar substâncias estranhas.

Os anticorpos são produzidos para serem estruturalmente específicos à única proteína antigênica que eles neutralizam com pontos de ligação de antígeno que são exclusivos àquele antígeno. Este encaixe é tão específico que, na verdade, é chamado de ‘chave e fechadura’ (FIGURA 4). Para combater as infecções, os anticorpos (Ac) circulantes se ligam a um antígeno (Ag) causador de doença, como a superfície de uma proteína em uma bactéria ou vírus. O complexo anticorpo-antígeno (Ac-Ag), criado quando um ou mais anticorpos se ligam à proteína estranha (FIGURA 5), deixa a proteína-alvo estruturalmente incapaz de desempenhar o papel biológico – o antígeno se torna desativado ou ‘neutralizado’. Eventualmente, o complexo Ac-Ag é decomposto através das vias normais de catabolismo de proteínas e eliminado do corpo sem causar prejuízos.

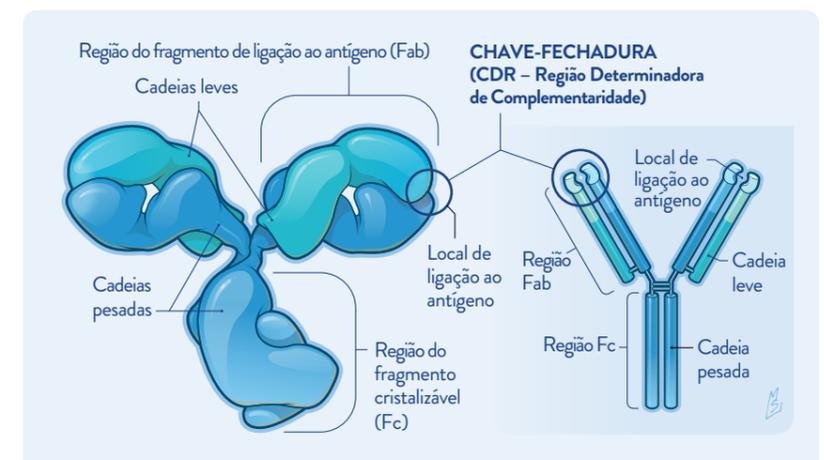


FIGURA 4 | Estrutura dos anticorpos.

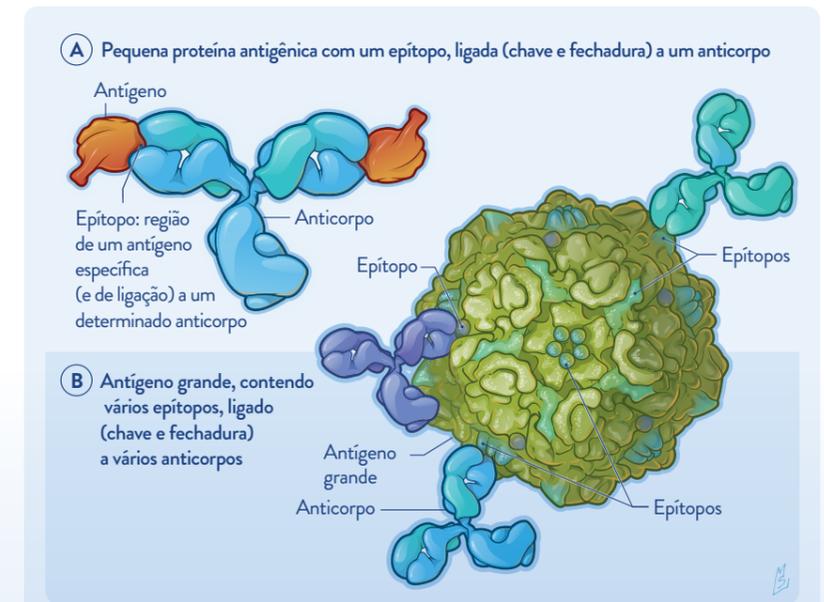


FIGURA 5 | Os antígenos podem conter vários diferentes epítopos.

**TERAPIA COM ANTICORPOS:
UMA NOVA FRONTEIRA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS**

No século XX, os cientistas perceberam que a natureza específica e altamente direcionada da reação imune normal do corpo a uma doença poderia ser aplicada ao desenvolvimento de um novo tipo de abordagem terapêutica. Anticorpos direcionados a proteínas específicas envolvidas em um determinado processo patológico poderiam

ser produzidos fora do paciente, e então injetados de volta ao mesmo para complementar sua imunidade natural. Ou, em uma perspectiva até mais visionária, utilizados para interromper um processo patológico ao neutralizar proteínas que desempenham um papel fundamental na patogênese de doenças crônicas (FIGURA 6).

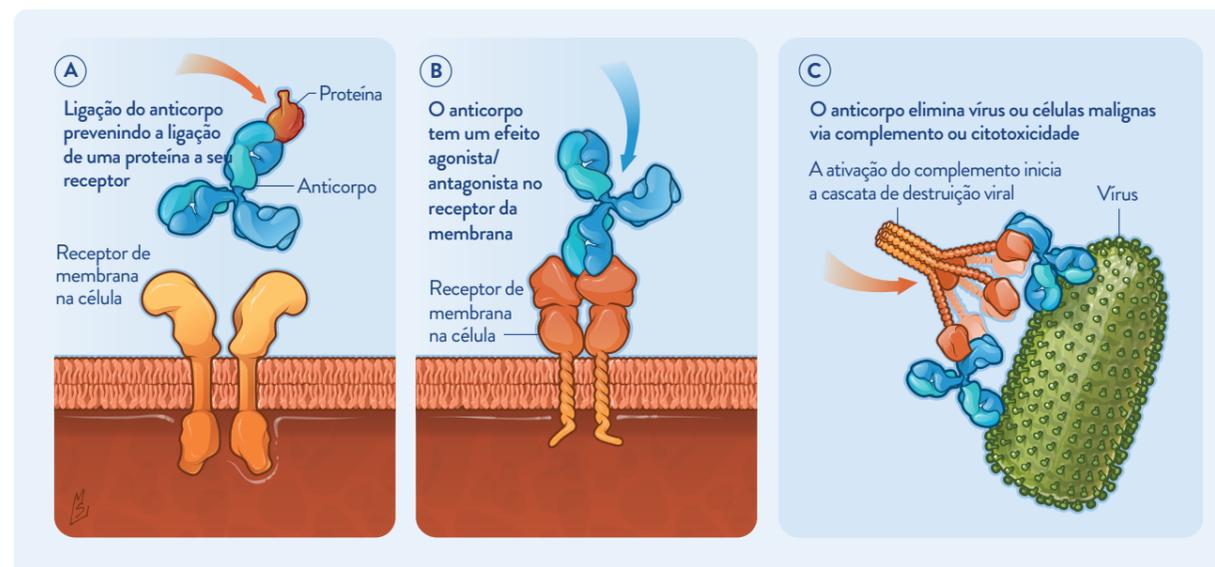


FIGURA 6 | Anticorpos naturais e mAbs terapêuticos exercem atividade biológica por meio de diversos mecanismos.

Em seu nível mais simples, isto é exemplificado pela forma como os médicos trataram os pacientes agudamente infectados pelo vírus Ebola quando retornaram aos Estados Unidos. Utilizando soro rico em anticorpos de pacientes que haviam sido expostos ao Ebola e que se recuperaram, os médicos injetaram nos pacientes doentes anticorpos já formados contra o agente específico da doença.

Em uma aplicação ligeiramente mais sofisticada, podem ser fabricados anti-

corpos contra um antígeno de uma célula cancerosa específica. Quando injetados no paciente com câncer, estes anticorpos se ligam às células cancerosas. O complexo Ac-Ag torna mais fácil para o sistema imune do paciente identificar, objetivar e, por fim, eliminar a célula cancerosa. Um exemplo disto na medicina humana é o uso de Rituxan® (rituximab)* em pacientes com linfoma não Hodgkin de linfócitos B.

Uma abordagem inovadora é exemplificada pelos cientistas que perceberam

que se eles conseguissem identificar uma proteína específica que fosse a chave para um determinado processo patológico, como a citocina IL-31 é na DA canina, eles poderiam produzir anticorpos para esta proteína, injetá-los em um paciente e, ao neutralizá-la, eles poderiam minimizar as manifestações clínicas, reduzindo o impacto da doença.

Vários mAbs já foram desenvolvidos para tratar condições crônicas, como asma alérgica (Xolair®, Genentech/Novartis), artrite reumatoide (Humira®, AbbVie, Inc.), Doença de Crohn (Exemptia™, Cadila Healthcare Ltd) e psoríase (Taltz®, Lilly).**

* Rituxan® é marca comercial registrada de Biogen.

** Xolair® é marca comercial registrada de Genentech USA, Inc. e Novartis Pharmaceuticals Corporation; Humira® é marca comercial registrada de AbbVie Inc.; Exemptia™ é marca comercial de Cadila Healthcare Ltd; e Taltz® é marca comercial registrada de Eli Lilly and Company.

A TERAPIA COM ANTICORPOS AMPLIA AS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS PARA ALÉM DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Atualmente, existem dois tipos de terapia: a terapia com anticorpos (também chamada de terapia biológica) e a terapia farmacêutica tradicional (fármacos) utilizando pequenas moléculas (TABELA 1).^{12,13} A adição de uma terapia não farmacológica baseada em anticorpos ao nosso arsenal para o tratamento de doenças expande os alvos medicamentosos além daqueles que podem ser alcançados com pequenas moléculas. Terapias com anticorpos também tendem a requerer administrações menos frequentes devido à sua meia-vida prolongada ($T_{1/2}$) e podem ser produzidas em laboratório em grandes quantidades e congeladas para uso futuro. Talvez a diferença mais importante entre os dois tipos de terapia está na forma por meio da qual elas são eliminadas do corpo: anticorpos monoclonais passam pelo mesmo processo biológico de envelhecimento, degradação e eliminação que os anticorpos naturais e outras proteínas endógenas. Eles não são metabolizados por enzimas do fígado (como o citocromo P450) ou dos rins, como as terapias farmacêuticas típicas, e não têm metabólitos tóxicos. Este fator aumenta potencialmente seu uso

TABELA 1 | Produtos farmacêuticos tradicionais comparados à terapia com anticorpos

PARÂMETROS	PRODUTOS FARMACÊUTICOS TRADICIONAIS	TERAPIA COM ANTICORPOS
Definição	• Macromoléculas de proteínas de alto PM	• Anticorpos policlonais ou monoclonais
Dimensão	• Pequenas moléculas (p.ex., aspirina)	• Macromoléculas de proteínas de alto PM
Via / Frequência de administração	• Principalmente comprimidos orais • Geralmente, administração diária	• Injetável (SC) • Mensal ou menos frequente
MdA e Especificidade	• Interação com o receptor do fármaco – tamanho, formato	• Imita a interação natural • Extrema especificidade
Alvos	• Alvos intracelulares (p.ex., paredes das células das bactérias, enzimas JAK)	• Alvos extracelulares e 'autólogos' (p.ex., citocinas, receptores)
Metabolismo, Eliminação	• Metabolismo e eliminação hepática ou renal	• Catabolismo proteico; mínima eliminação hepática ou renal

MdA: mecanismo de ação; PM: peso molecular; SC: subcutâneo

em pacientes nos quais os produtos farmacêuticos tradicionais podem ser mais arriscados, como os portadores de comorbidades ou naqueles submetidos a terapias concomitantes conflitantes. Além disso, o excesso de anticorpos na circulação não causa eventos adversos, pois o

corpo necessita que os anticorpos tenham efeitos duradouros para combater as doenças. Uma vez que os alvos estejam saturados, mAbs em excesso não causam efeitos fisiológicos em nenhum lugar do corpo.

MAIS DE 90% DOS AMINOÁCIDOS CONTIDOS EM CYTOPOINT® são idênticos aos encontrados em anticorpos caninos de ocorrência natural, desta forma minimizando o risco de desenvolvimento de imunogenicidade nos cães tratados.¹⁴

A ESPECIAÇÃO DOS ANTICORPOS MINIMIZA A POSSIBILIDADE DE IMUNOGENICIDADE

Especiação é o processo pelo qual os anticorpos terapêuticos originalmente derivados de uma espécie podem ser deixados menos imunogênicos para as espécies a que eles são destinados a tratar. No caso de CYTOPOINT®, o anticorpo foi ‘caninizado’: sequências de proteínas derivadas de uma cobaia foram inseridas em um anticorpo canino de ocorrência natural. Consequentemente, o sistema imune do paciente

canino fica menos propenso a desencadear a produção de anticorpos antifármacos (AAF) que podem levar a uma redução da eficácia terapêutica. Mais de 90% dos aminoácidos contidos em CYTOPOINT® são idênticos aos encontrados em anticorpos caninos de ocorrência natural, desta forma minimizando o risco de desenvolvimento de imunogenicidade nos cães tratados.¹⁴

No total, em 3 estudos de laboratório e 2 estudos de campo nos quais a formação de AAF foi verificada, 1,2% dos cães (4/321) tratados com CYTOPOINT® desenvolveram AAF.^{1,8,9,10,15} Outros fatores que destacam o perfil de segurança de CYTOPOINT® são sua especificidade ou alta afinidade de ligação com a IL-31 sem reações cruzadas conhecidas, além de sua pureza.

Avanços em técnicas de bioengenharia levaram a uma redução da imunogenicidade. A FIGURA 7 mostra um anticorpo quimérico no qual apenas as regiões variáveis de ligação do antígeno com o anticorpo, exibidas em verde, são de origem murina (25%), enquanto que as restantes, exibidas em azul, são de origem canina (75%). O quadro mais à direita (FIGURA

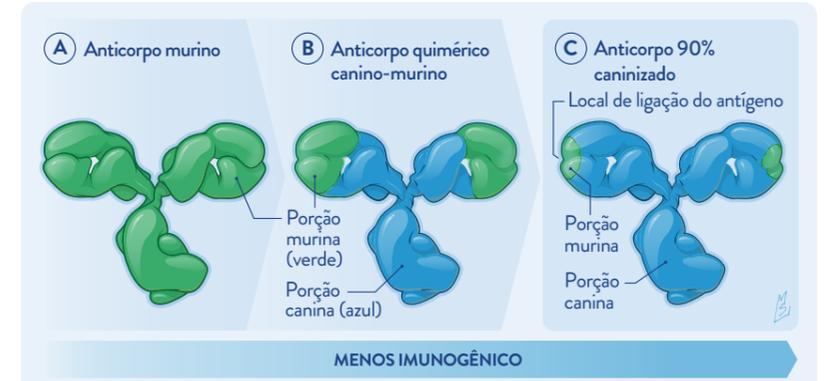


FIGURA 7 | Engenharia genética de anticorpos para torná-los menos imunogênicos.

7C) mostra um anticorpo ‘caninizado’ no qual apenas as alças CDR de ligação ao antígeno são murinas (10%, em verde), sendo o restante canino (90%, em azul).

NOSSO CONHECIMENTO sobre como poderíamos imitar a resposta natural dos anticorpos e aplicá-la terapêuticamente evoluiu lentamente, a princípio. Mas isto se acelerou rapidamente nos últimos 50 anos, levando a diversas terapias com mAbs utilizadas no tratamento de condições crônicas em humanos. Agora, a primeira terapia com mAb está disponível para cães com DA: CYTOPOINT®.

Anos 1000

DESCOBERTA DE UMA INFECÇÃO PROTETORA

China

Material (crostas secas) extraído de pacientes infectados com varíola e colocados em outra pessoa para criar uma leve, porém protetora infecção – a chamada varíolação.

Anos 1760

VERIFICAÇÃO DA PROTEÇÃO PROPORCIONADA PELA VARIOLA BOVINA CONTRA A VARIOLA HUMANA

Edward Jenner observou que funcionários de fazendas de leite não contraíam varíola, por já terem sido infectados com o vírus da varíola bovina. Jenner inoculou pus de uma pústula de varíola bovina em um menino. Ao ser infectado com o vírus da varíola humana, o menino não contraiu a doença.



1879

PRIMEIRA VACINA CRIADA EM LABORATÓRIO

Louis Pasteur

Louis Pasteur fez uma série de descobertas importantes nas áreas de vacinação e pasteurização. Ele produziu a primeira vacina desenvolvida em laboratório: a vacina para cólera aviária, em 1879.



1890

ANTICORPOS USADOS PELA PRIMEIRA VEZ NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

Shibasaburo Kitasato

Emil von Behring

Kitasato e von Behring demonstraram que eles poderiam curar a difteria em porcos ao injetar nestes animais o sangue de um animal imunizado.



Anos 1920

PROTEÍNAS IDENTIFICADAS COMO OS ELEMENTOS CONSTITUTIVOS DOS ANTICORPOS

Michael Hiedelberger

Oswald Avery

Demonstraram que os anticorpos são constituídos de proteínas.



Anos 1940

DEMONSTRADA A IMPRESSIONANTE ESPECIFICIDADE DOS ANTICORPOS – MECANISMO CHAVE E FECHADURA CONFIRMADO

Linus Pauling

Confirma a teoria do mecanismo de chave e fechadura sugerido por Paul Ehrlich nos anos 1890, provando que a ligação dependida do formato e não da composição química.



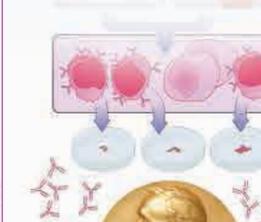
1975

ANTICORPOS MONOCLONAIS DESENVOLVIDOS PELA PRIMEIRA VEZ EM LABORATÓRIO

César Milstein

Georges J. Köhler

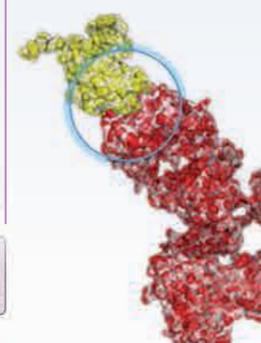
A técnica utiliza linhagens de células híbridas, que crescem em cultura, para produzir anticorpos monoclonais de especificidade única (a um antígeno específico). Milstein e Köhler foram os vencedores do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1984 por terem desenvolvido as técnicas de hibridoma para a produção de anticorpos com especificidade única.



Anos 1990

APERFEIÇOAMENTO DOS ANTICORPOS TERAPÊUTICOS

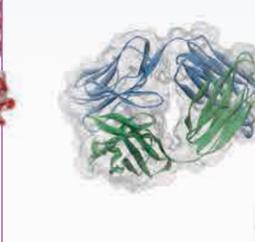
A engenharia de anticorpos leva a modificações moleculares para aumentar o potencial terapêutico dos anticorpos (meias-vidas mais longas, ligação mais intensa, menor risco de imunogenicidade)



Anos 2000

AVANÇOS DAS TERAPIAS COM ANTICORPOS HUMANOS

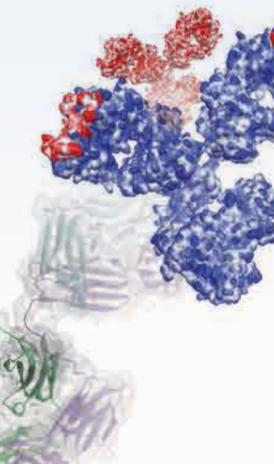
Novas tecnologias são usadas para a descoberta de anticorpos para terapias humanas. Anticorpos produzidos para neutralizar proteínas causadoras de doenças em diversas áreas terapêuticas. Exemplos de novos medicamentos: Xolair® (omalizumab) – desenvolvido para controle de asma moderada a severa. Humira® (adalimumab) – desenvolvido para o tratamento de artrite reumatoide.



Anos 2010

DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS COM ANTICORPOS PARA MEDICINA VETERINÁRIA

Anticorpos caninos estão sendo desenvolvidos para diversas aplicações terapêuticas em doenças veterinárias.



DERMATITE ATÓPICA É UM DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO

A DERMATITE ATÓPICA CANINA (DA) é uma doença multifacetada que se apresenta com o sinal clássico de prurido. A dermatite atópica é um diagnóstico de exclusão. Sempre que um cão com prurido se apresenta ao veterinário, é importante realizar um exame diagnóstico completo: descartar causas parasitárias de prurido, como sarnas ou pulgas; depois, descartar possíveis causas infecciosas, como piodermite estafilocócica ou infecções por *Malassezia*; e finalmente, se o cão ainda tiver prurido, descartar condições que possam causá-lo, como alergias alimentares ou ambientais.

Prurido é o motivo mais comum pelo qual os tutores levam seus cães alérgicos ao veterinário. Controlar o prurido – mesmo enquanto se realiza o exame diagnóstico – é importante por vários motivos. O traumatismo por arranhadura que resulta do prurido pode causar inflamação da pele e escoriações, que podem danificar ainda mais a barreira cutânea, predispor o cão a infecções e desencadear um ciclo interminável de sinais clínicos que frustram tutores e médicos veterinários.

No final, contudo, os regimes de tratamento para DA são geralmente multimodais a fim de tratar os vários



Crédito da imagem: Michele Rosenbaum, VMD

aspectos da patogênese da doença que contribuem para a síndrome clínica, p.ex., xampus e outros produtos tópicos para anormalidades da barreira epidérmica; dietas de eliminação ou outras formas de controle da exposição ambiental a possíveis alérgenos; anti-infecciosos para controle de infecções concomitantes ou colonizações por patógenos como *Staphylococcus pseudintermedius* ou *Malassezia*; e imunoterapia alérgeno-específica para controlar as reações imunes a estímulos alérgicos, bem como controlar a reação ao prurido.

A ilustração na FIGURA 8 é uma representação gráfica do ciclo do prurido e inflamação que ocorre em cães com doença alérgica e atópica de pele.

- Mediante novas exposições ao mesmo alérgeno, as células de Langerhans (CL) epidérmicas com superfícies de ligação de IgE

alérgeno-específica (ASIgE) ligam-se eficientemente ao alérgeno e migram para a derme

- Uma vez na derme, as células ASIgE+CL 'apresentam' o alérgeno aos linfócitos T auxiliares e continuam polarizando-os em direção ao fenótipo Th2, responsável pela resposta humoral.

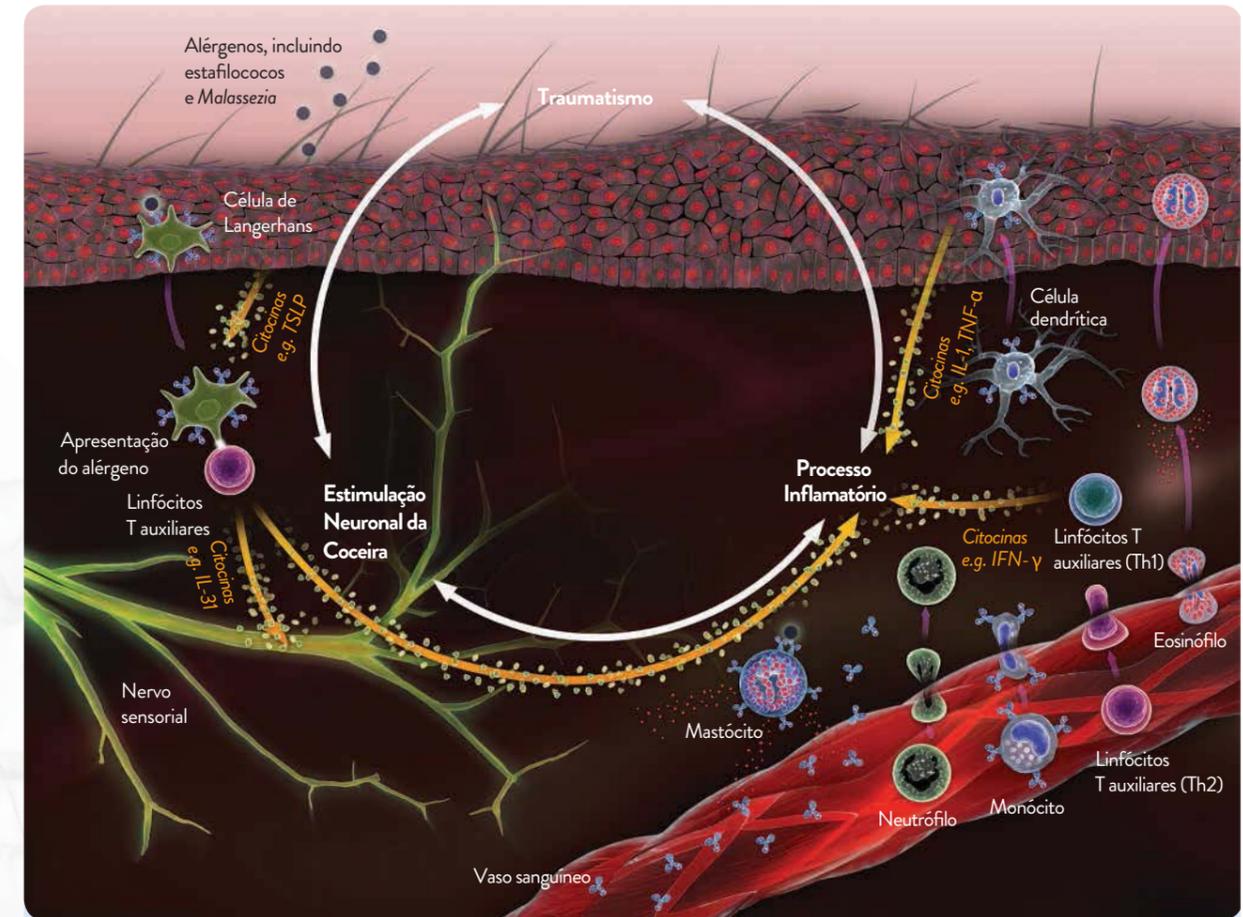


FIGURA 8 | Ciclo da progressão do prurido na dermatite atópica canina.²

- Outras citocinas Th2, como a IL-31, podem ser liberadas e ativar os neurônios sensoriais para a indução do prurido.
- Os alérgenos também podem fazer uma ligação cruzada com o ASiGE ligado à superfície dos mastócitos dérmicos e estimular a liberação de mediadores inflamatórios pré-formados, como histamina, serotonina e substância P, juntamente com citocinas como o fator quimiotático para eosinófilos.
- Ferimentos cutâneos por arranhadura, resultando na liberação de toxinas microbianas de estafilococos e *Malassezia* ou alérgenos ambientais, ativam os queratinócitos e outras células imunes inatas a liberar citocinas pró-inflamatórias (p.ex., IL-12) e quimiocinas que podem polarizar os linfócitos T auxiliares em direção ao fenótipo Th1, resultando na produção de citocinas como o interferon-gama (IFN- γ).
- Por sua vez, o IFN- γ promove a ativação de monócitos/macrófagos.
- Os queratinócitos, monócitos e mastócitos ativados produzem mais citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), dessa forma suprarregulando a expressão de P-selectina e E-selectina nas células endoteliais, assim recrutando mais leucócitos do sangue.
- A epiderme fica mais espessa, assim como a camada córnea, deteriorando a função barreira. Isto permite a penetração dos alérgenos e a perpetuação do prurido.

CITOCINAS: DENOMINADORES COMUNS NA VIA DO PRURIDO

Por que Objetivar a IL-31?

INDEPENDENTEMENTE das causas subjacentes e desencadeadoras, as citocinas são denominadores comuns nas condições alérgicas e atópicas. Em cães, diversos mediadores de citocinas secretados pelos linfócitos T estão implicados na doença cutânea alérgica, entre eles a IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, e IL-31 (FIGURA 9).

O maior acervo de dados envolve a associação da IL-31 à cascata bioquímica que resulta na sinalização do prurido associado a condições pruriginosas de pele, como a DA em humanos e animais.



FIGURA 9 | Várias citocinas implicadas na doença cutânea alérgica (p.ex., dermatite atópica) são secretadas por linfócitos T ativados.

Nos laboratórios da Zoetis, os cientistas desenvolveram um modelo que demonstra o efeito pruriginoso direto da IL-31 em cães.^{16,17} Cães injetados com

IL-31 por via intravenosa ou intradérmica demonstram comportamentos significativamente mais pruriginosos do que cães que receberam placebo (FIGURAS 10 e 11).

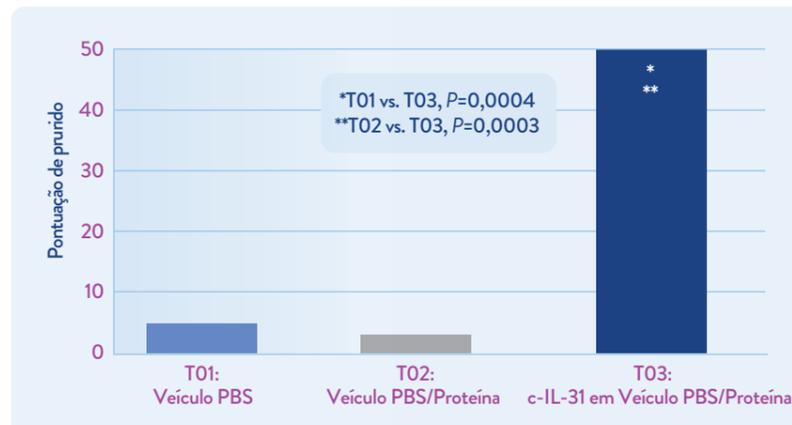


FIGURA 10 | Interleucina 31 canina (c-IL-31) administrada por via intravenosa induziu o prurido em cães.

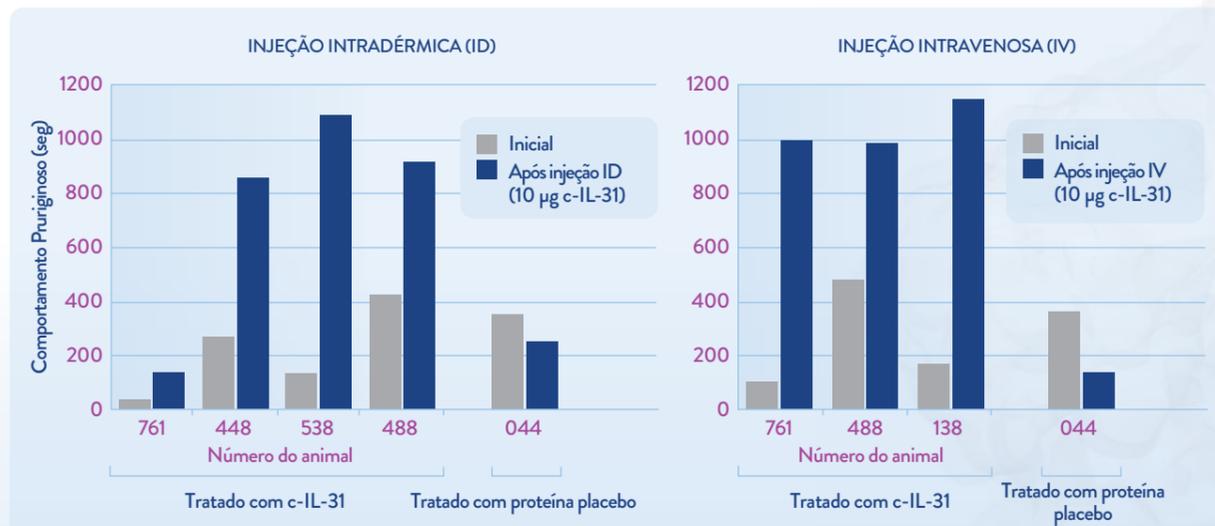


FIGURA 11 | Efeitos da administração, por diferentes vias, de interleucina 31 canina (c-IL-31) sobre o comportamento pruriginoso em cães.

ENTÃO, POR QUE OBJETIVAR A IL-31?

- Entre as citocinas envolvidas na DA canina, a IL-31 tem o papel mais bem documentado, tendo sido definitivamente comprovada como fator de estimulação de prurido em cães.
- A IL-31 demonstrou ter um efeito pruriginoso direto em cães segundo estudos de laboratório (FIGURAS 10 & 11)^{16,17}; e este efeito é bloqueado com o tratamento com CYTOPOINT®.
- IL-31 é uma citocina inicial na cascata bioquímica que resulta em prurido e estimula o cão a começar a se arranhar.
- O bloqueio de mediadores ainda mais precoces na cascata oferece terapias direcionadas que têm menor potencial de causar efeitos indesejados.
- Um mAb anti-IL-31, como CYTOPOINT®, neutraliza a citocina IL-31 antes de ela se ligar ao seu receptor na superfície celular (FIGURA 18, PÁGINA 30). Conseqüentemente, a sinalização intracelular da citocina não é desencadeada. Em comparação, o oclacitinib, uma pequena molécula, se liga a enzimas Janus quinase (JAK) depois de a IL-31 se ligar ao seu receptor na superfície celular.
- Embora a IL-31 seja encontrada em outras partes do corpo, nenhum efeito além do objetivado foi observado quando a IL-31 era bloqueada em cães usando múltiplas doses de CYTOPOINT® recomendada em bula (vide estudos de segurança, na página 45).
- Demonstrou-se que mais de 50% dos cães com DA de ocorrência natural apresentam níveis séricos mensuráveis de IL-31 circulante¹⁶.
- O bloqueio da IL-31 com CYTOPOINT® reduz o prurido em cães com DA de ocorrência natural¹.
- O bloqueio da IL-31 ocorre quando os cães são tratados com APOQUEL® (oclacitinib), uma terapia bem sucedida para tratamento do prurido e das lesões cutâneas em cães com DA de ocorrência natural^{18,19}.

A IL-31 DESEMPENHA UM PAPEL IMPORTANTÍSSIMO na indução do prurido em cães com doença cutânea alérgica, com

efeitos nos queratinócitos e nas células inflamatórias que contribuem para a fisiopatologia da DA em cães (FIGURA 12).²

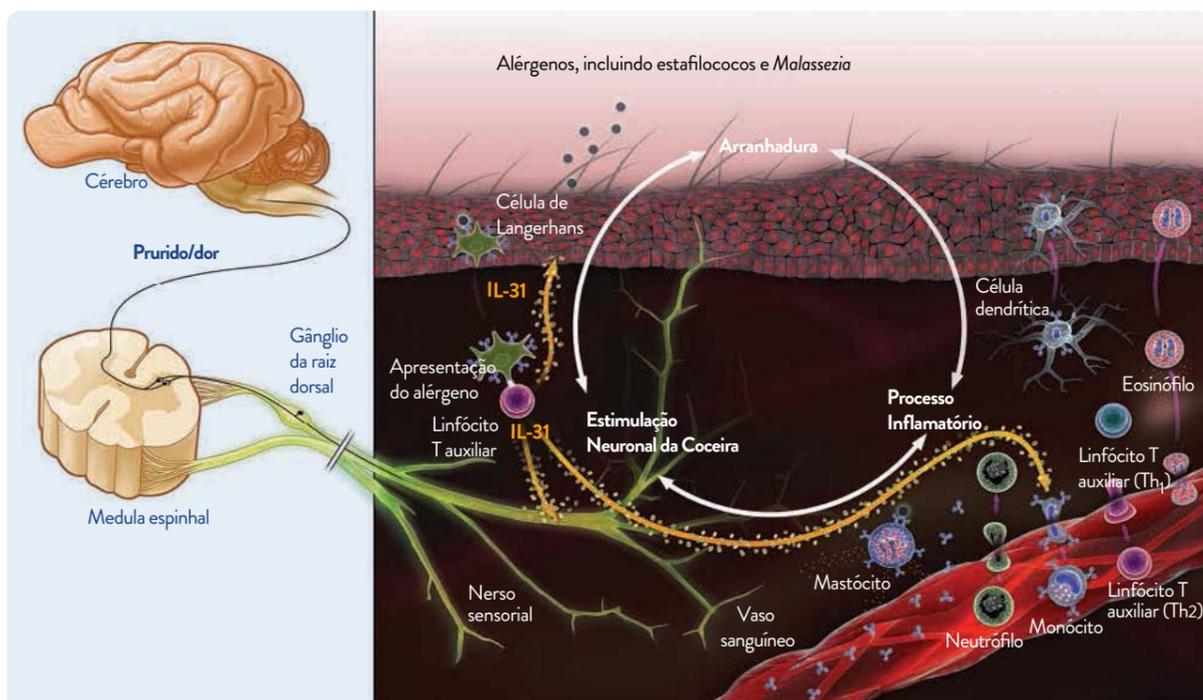


FIGURA 12 | A IL-31 é um importante mediador no estímulo do prurido.

Em um experimento in vitro, os cientistas da Zoetis também demonstraram que os receptores da IL-31 são expressos em tecidos-alvos de cães: 3 relevantes linhas de células caninas [monócitos (DH82), células cutâneas (CPEK) e nervos periféricos (DRG)], bem como receptores corados nos tecidos neurais periféricos (FIGURAS 13 e 14).

E, em estudos de laboratório com Beagles, terapias como oclacitinib demonstraram inibir o prurido induzido pela IL-31 (FIGURAS 15 e 16).^{18,19}

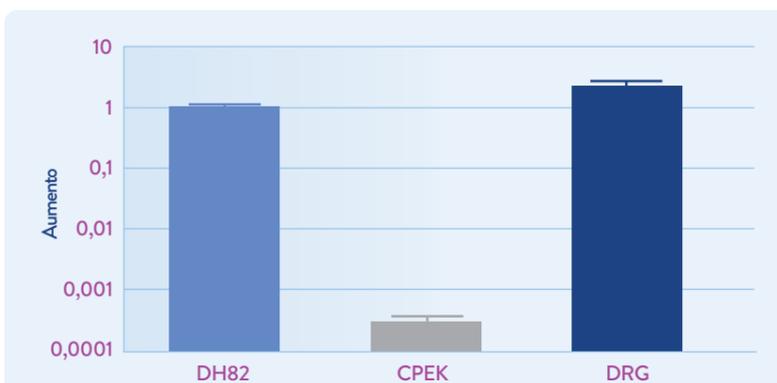


FIGURA 13 | Aumento da expressão do receptor de c-IL-31Rα conforme avaliado por RT-PCR. Expressão relativa de mRNA de c-IL-31Rα nas células progenitoras de queratinócitos (CPEK) tratadas com IFN-γ (24 horas) e RNA isolado do tecido dos gânglios da raiz dorsal (DRG) comparados a DH82 sem tratamento, onde n=3.²⁰

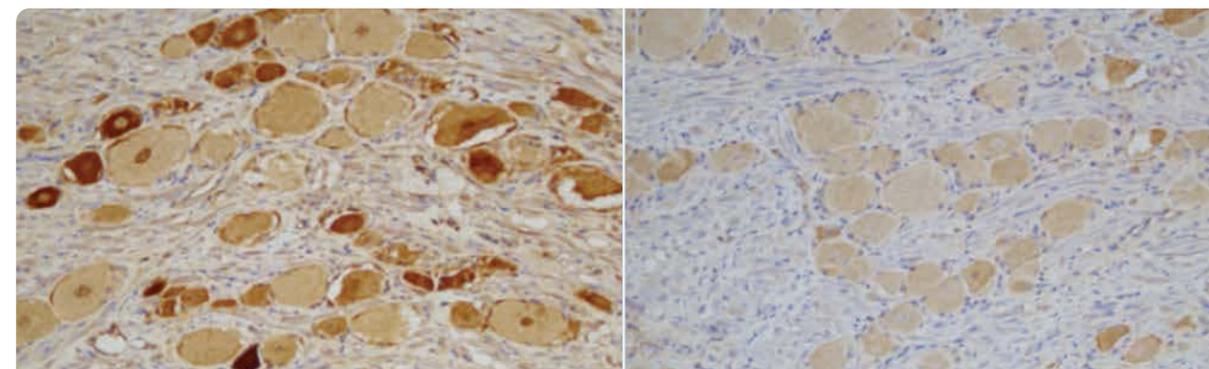


FIGURA 14 | Células dos gânglios da raiz dorsal (DRG) de cães exibindo coloração positiva dos receptores de IL-31 nos corpos neuronais e axônios (esquerda) comparados ao tecido de controle (direita). Ampliação de 20X em ambos os painéis.²¹

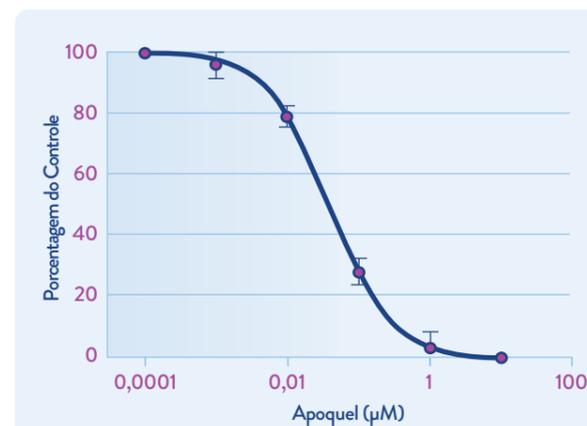


FIGURA 15 | Oclacitinib inibe o funcionamento e a produção de IL-31 nas células.

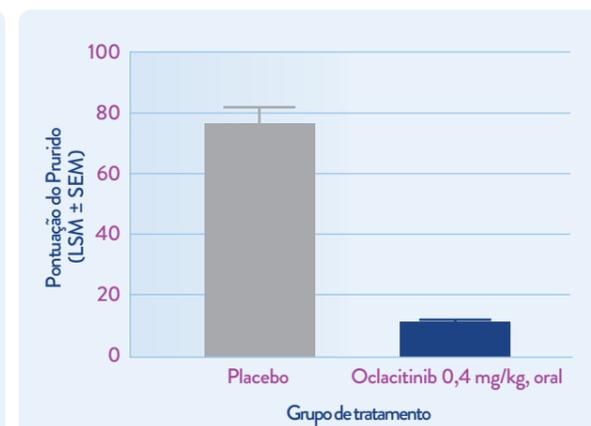


FIGURA 16 | Oclacitinib potencialmente inibe o prurido induzido pela IL-31 em cães.

FARMACOLOGIA DE CYTOPOINT®

O Primeiro Anticorpo Monoclonal para o Tratamento de Cães Portadores de DA

CYTOPOINT® é um mAb anti-interleucina-31 canina (anti-c-IL-31) caninizado aprovado para uso como auxílio na redução dos sinais clínicos da DA em cães de qualquer idade ou peso.

PONTOS PRINCIPAIS

- CYTOPOINT® é uma terapia biológica – e não um medicamento tradicional ou tratamento de pequena molécula.
- Ele exerce seu efeito terapêutico ao se ligar²² e neutralizar a c-IL-31 solúvel e ajudando a inibir o prurido (e as lesões cutâneas resultantes).
- CYTOPOINT® permanece na circulação por várias semanas,^{4,5,6} permitindo intervalos de dosagem de pelo menos 4 semanas,¹⁵ e eliminando a necessidade de administrar comprimidos diariamente.
- Sua eliminação se dá por meio das vias normais de degradação de proteínas, não sendo metabolizado por enzimas hepáticas ou renais, como as pequenas moléculas normalmente são. Cães com função hepática e renal anormais são possíveis candidatos à terapia.
- Não há formação de metabólitos tóxicos em consequência da degradação de CYTOPOINT®.
- O potencial para interações medicamentosas é muito baixo.
- Uma vez saturados os alvos, o excesso de mAb não causa impactos fisiológicos em nenhum outro lugar do corpo.
- A duração do bloqueio da IL-31 canina proporcionado pela molécula candidata a anticorpo monoclonal anti-IL-31 que viria a se tornar CYTOPOINT® e que foi utilizada em estudos de laboratório é dose-dependente^{15,23}.

FARMACOLOGIA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

A farmacologia dos anticorpos monoclonais difere da das tradicionais pequenas moléculas. Para CYTOPOINT® isto é importante para:

- **Absorção** – Moléculas grandes como as de CYTOPOINT® são transportadas do local da injeção subcutânea para o sangue principalmente através do sistema linfático.
- **Os níveis terapêuticos no sangue persistem por semanas** – Uma única injeção de uma dose terapêutica de CYTOPOINT® oferece a possibilidade de reduzir o prurido por um mês ou mais em cães. A meia-vida de CYTOPOINT® é potencializada pelo mesmo processo de reciclagem que prolonga a meia-vida de anticorpos de ocorrência natural.

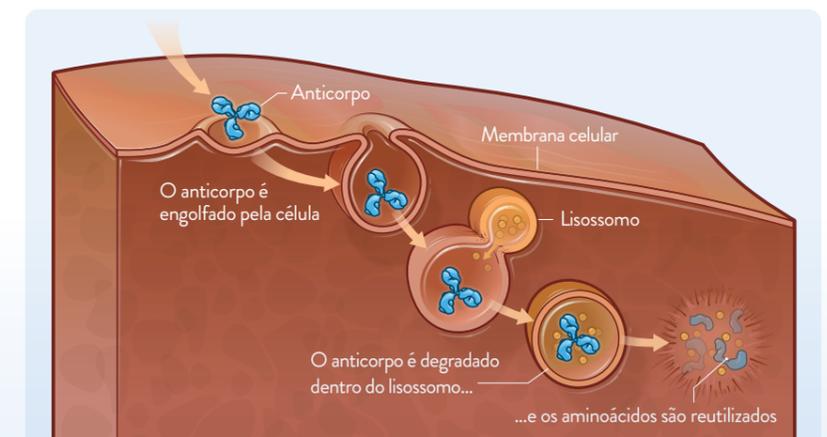


FIGURA 17 | Via da degradação e eliminação de anticorpos. Os anticorpos podem ser decompostos por vários tipos de células. Dentro das células, os anticorpos são degradados em aminoácidos, que são reutilizados pelo corpo.

CYTOPOINT® torna-se uma pequena parte do banco de anticorpos endógenos – a quantidade de CYTOPOINT® administrada é de menos de 1% do total de imunoglobulinas séricas circulantes e, portanto, não afeta as concentrações ou o funcionamento dos anticorpos endógenos²⁴

A eliminação ocorre por meio do catabolismo normal das proteínas - CYTOPOINT® é degradado pelo mesmo processo dentro das células que naturalmente decompõe as proteínas em peptídeos e aminoácidos (FIGURA 17). Estes aminoácidos podem ser incorporados em novas proteínas ou utilizados como fonte de energia. Diferentemente dos medicamentos farmacêuticos clássicos (pequenas moléculas), a eliminação é menos dependente do funcionamento hepático e renal normal, interações medicamentosas são improváveis, e não há perigo de produzir metabólitos tóxicos.

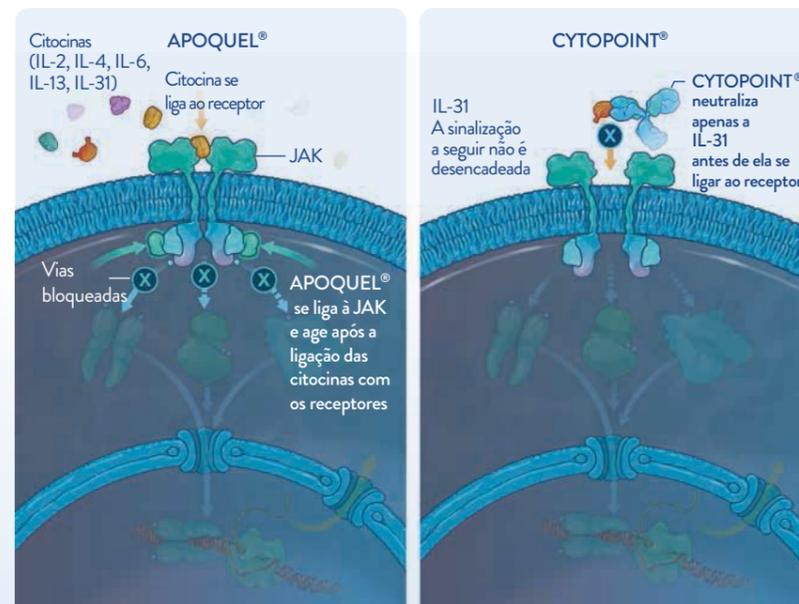


FIGURA 18 | Mecanismo de ação de APOQUEL® comparado ao de CYTOPOINT®.

COMO CYTOPOINT® AGE: O NÍVEL MOLECULAR

Ao inibir a atividade intracelular das enzimas JAK 1, APOQUEL® bloqueia todas as vias que são desencadeadas pelas citocinas pruritogênicas e pró-inflamatórias (FIGURA 18).

CYTOPOINT® não é difundido na célula para fins de ligação, como APOQUEL®, mas se associa à citocina, assim impedindo sua ligação com o receptor. CYTOPOINT® neutraliza a IL-31 circulante antes que ela se ligue aos receptores na superfície das células e bloqueia a sinalização adiante (FIGURA 18).

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS COM CYTOPOINT®

Várias pesquisas laboratoriais foram realizadas com uma molécula candidata a anticorpo monoclonal anti-IL-31, demonstrando que:

1 A inibição da IL-31 aumenta conforme as doses aumentam

Em um ensaio celular, os cientistas da Zoetis demonstraram que, com maiores concentrações de CYTOPOINT®, a inibição da formação de pSTAT3 mediada pela c-IL-31 aumentava (FIGURA 19).²³

2 O anticorpo monoclonal anti-IL-31 se liga firme e consistentemente à c-IL-31 *in vitro*, conjecturando que seu efeito neutralizador sobre o prurido poderia durar por várias semanas (FIGURA 20)²³

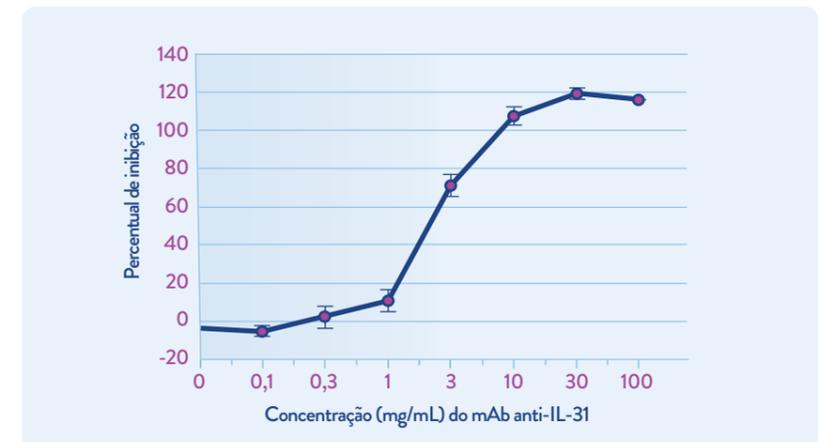


FIGURA 19 | Com o aumento da dose, diminui a formação de pSTAT3 mediada pela c-IL-31 em monócitos DH82 caninos.

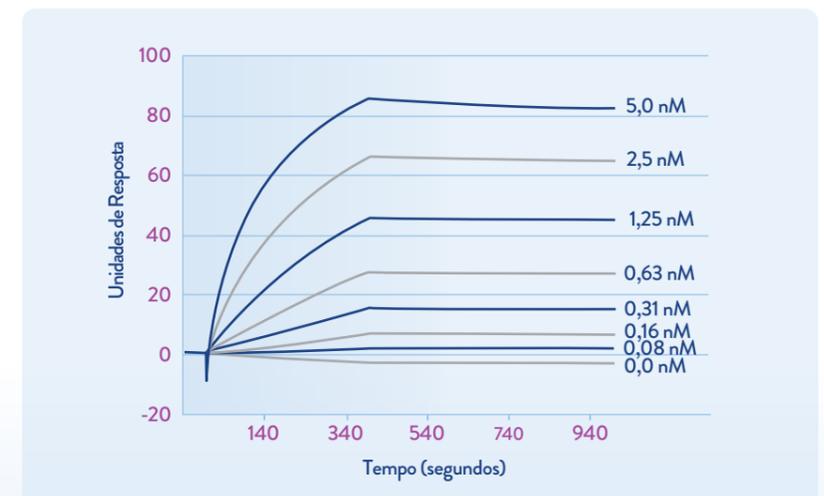


FIGURA 20 | O mAb anti-IL-31 (lokivetmab) se liga firme e consistentemente à IL-31.

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO LABORATORIAL DE MODELAGEM COM CYTOPOINT®

Antes de iniciarem estudos principais em cães naturalmente afetados pela DA, os cientistas da Zoetis conduziram uma série

de estudos utilizando um modelo laboratorial de prurido induzido por IL-31 para entender a relação entre a dose de CYTOPOINT® administrada, a farmacocinética/níveis de medicamento livre no plasma e a duração do efeito farmacológico.

Um estudo pré-clínico explorou a duração da eficácia em uma faixa de doses incluindo 0 mg/kg e 2,0 mg/kg.¹⁵ Nesta investigação, todas as doses testadas apresentaram rápido início do efeito antipruriginoso de magnitude e duração variadas. Neste estudo, a dose de 2 mg/kg testada proporcionou alívio do prurido induzido por IL-31 por pelo menos um mês (FIGURA 21).

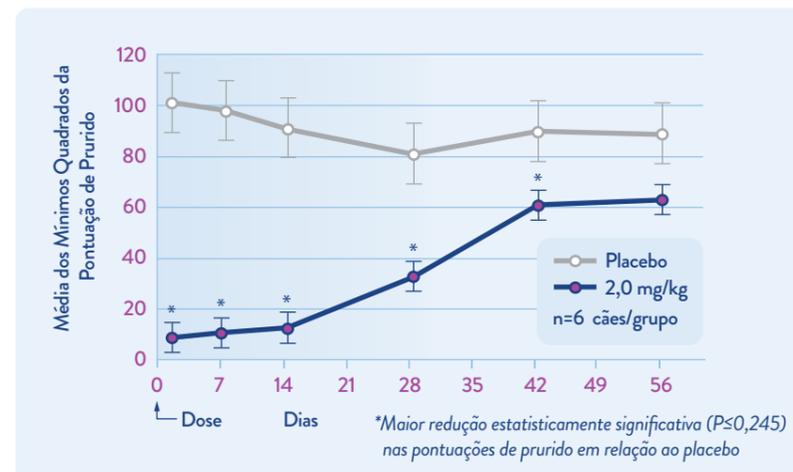


FIGURA 21 | Média das pontuações de prurido por grupo de tratamento.

Cães Beagle foram randomizados em grupos (n=6 por grupo) e tratados uma vez com 0 mg/kg ou 2,0 mg/kg por via subcutânea no Dia 0. Foi induzido prurido nos Dias 1, 7, 14, 28, 42 e 56 com uma provocação em bolus IV de 1,75 µg/kg de IL-31. Parâmetro exclusivo de eficácia (prurido) classificado utilizando as alternativas sim/não categóricas em intervalos de 1 minuto durante 30 minutos, tendo sido calculada uma pontuação de prurido (máxima de 30).

EFICÁCIA CLÍNICA DE CYTOPOINT® EM CÃES ATÓPICOS

PONTOS PRINCIPAIS

- A eficácia de CYTOPOINT® foi demonstrada em estudos clínicos de campo envolvendo 535 cães com doença de ocorrência natural que foram levados a consultas com veterinários nos Estados Unidos.^{1,6,10,25} Juntos, estes estudos demonstraram que:
 - CYTOPOINT® apresenta um rápido início de eficácia – são observadas reduções significativas ($P \leq 0,0230$) do prurido em questão de 24 horas
 - CYTOPOINT® mantém sua robusta eficácia por pelo menos 4 semanas após uma única dose de 2 mg/kg.
 - A eficácia de CYTOPOINT® permanece quando são administradas injeções repetidas a cada 4 a 8 semanas, conforme a necessidade, em cada paciente.
 - CYTOPOINT® pode ser repetido com segurança a cada 4 a 8 semanas, conforme a necessidade, para ajudar a controlar os sinais da DA.
- CYTOPOINT® tem sido usado com segurança sob condições reais em cães:
 - Tão jovens quanto de 6 meses de idade.
 - Que tomam vários medicamentos concomitantes comumente prescritos.
- CYTOPOINT® auxilia na redução os sinais clínicos da DA sem os efeitos colaterais associados aos corticosteroides.
- Os eventos adversos observados com CYTOPOINT® foram semelhantes aos do placebo em termos do tipo e índice de ocorrência em estudos com controle negativo.

DERMATITE ATÓPICA DE OCORRÊNCIA NATURAL em cães apresenta uma complexa miríade de manifestações clínicas. **Cada paciente com dermatite atópica apresenta pequenas diferenças entre si, com base na combinação e intensidade destes sinais, bem como em fatores individuais de crises.** Cada um vive em ambientes ligeiramente diferentes e conseqüentemente com exposições a alérgenos diferentes. Um cão pode ter uma doença alérgica severa em São Paulo, mas não no Rio de Janeiro – ou vice-versa. Por este motivo, nenhum agente terapêutico causará exatamente o mesmo efeito clínico em todos os pacientes. **Para ser útil para um veterinário em sua clínica, uma abordagem terapêutica deve ser eficaz em uma variedade de apresentações e intensidade de doença nos pacientes.** Ao desenhar programas de estudos clínicos para registro de um produto, esta variação deve ser levada em conta no que diz respeito aos parâmetros selecionados para avaliação do produto, critérios de inclusão e exclusão para os estudos e vários outros elementos.

Diversas pesquisas clínicas multicêntricas e controladas por placebo com CYTOPOINT® foram conduzidas em pacientes veterinários no decorrer do processo de registro de CYTOPOINT® mundialmente. Um desenho semelhante foi utilizado para todos os estudos. Para serem elegíveis à admissão no estudo, os cães precisavam: ter histórico documentado de DA não sazonal^{26,27,28} em muitos casos, por pelo menos um ano*; apresentar-se à clínica veterinária com prurido leve a moderado de acordo com a avaliação do proprietário utilizando a EAV de 0 a 10; e ter uma pontuação mínima no CADESI entre 25 e 30, de acordo com a avaliação do veterinário, e; com exceção de sua condição de

pele, nenhuma outra doença aparente. Uma vez atendidos estes critérios, não havia restrições quanto a idade, raça ou gênero. Os cães precisavam estar livres de pulgas no momento da admissão e ser tratados com as devidas prevenções ou tratamentos durante o estudo. Medicamentos e tratamentos concomitantes foram permitidos desde que não confundissem a avaliação de eficácia, e incluíram (porém não se limitaram a): imunoterapia alérgeno-específica, dietas de prescrição, xampus, fórmulas à base de ácidos graxos, preparações otológicas, preparações antibióticas tópicas, suplementação para tireoide, anti-helmínticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), sedativos/analgésicos e vacinas.

* No estudo C863R-US-12-018, ≥ 5 dos critérios identificados por Favrot; no Estudo 4962R-60-11-277, ≥ 3 critérios baseados na modificação de Prelaud dos critérios de Wilemse; no Estudo C961R-US-13-051, baseado nos sinais clínicos e histórico compatível de acordo com o pesquisador.

PESQUISAS DE CAMPO PRELIMINARES EM PACIENTES VETERINÁRIOS

Uma pesquisa de eficácia de campo foi conduzida anteriormente à realização dos estudos considerados principais para registro do produto em várias regiões do mundo. Neste estudo de prova de eficácia,⁶ 78 cães foram tratados com placebo (n=25) ou 2 mg/kg de CYTOPOINT® (n=53) injetados por via subcutânea duas vezes, a um intervalo de 2 semanas. Os parâmetros de avaliação primária de eficácia eram o percentual de alteração

no prurido em relação ao início do estudo de acordo com a avaliação do tutor utilizando a EAV e melhora de pele de acordo com a avaliação do veterinário usando o CADESI-02. Neste estudo, houve uma redução significativa ($P < 0,1$) do prurido (EAV- tutor) em todos os pontos de tempo avaliados do Dia 1 ao Dia 42; e uma redução significativamente grande das pontuações do CADESI-02 em relação à linha de base nas avaliações do Dia 14 e 28 (FIGURA 22).

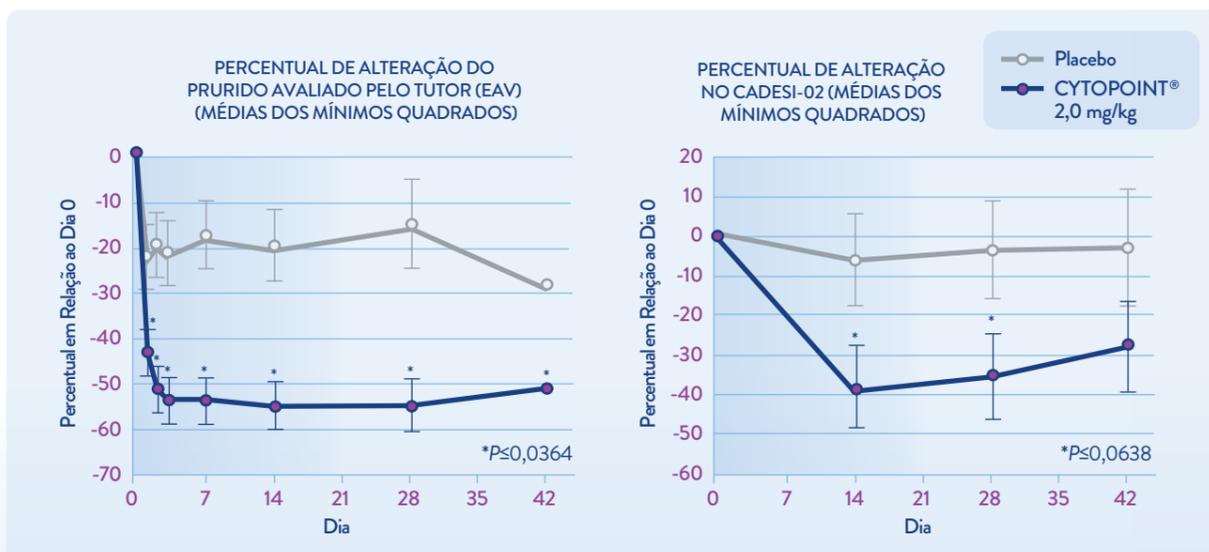


FIGURA 22 | Rápida melhora das pontuações de prurido e lesões observada em pacientes com DA canina.

- rápido início de eficácia antiprurido permaneceu durante todo o período de duração do estudo
- Redução significativa ($P < 0,0364$) do prurido avaliado pelo tutor a partir do Dia 1
- Placebo, n=9-19; CYTOPOINT®, n=38-52
- O prurido em cães tratados com placebo demonstra diminuição em parte devido ao fato de que os cães mais gravemente afetados começaram a abandonar o estudo
 - Redução significativa nas pontuações de lesões ($P < 0,0638$) nos Dias 14 e 28

Resumidamente, este estudo demonstrou que:

- 2 mg/kg de CYTOPOINT® administrados a intervalos de 2 semanas proporcionaram melhora tanto das pontuações de prurido quanto de lesões.
- Houve um rápido início de eficácia com redução do prurido e a melhora foi mantida durante todo o período de duração do estudo.
- Redução significativa ($P \leq 0,0364$) do prurido de acordo com a avaliação dos tutores a partir do Dia 1 e continuando por 42 dias.
- A resposta ao tratamento conforme avaliação dos tutores no final do estudo foi significativamente melhor no grupo de CYTOPOINT® do que no grupo controle ($P = 0,0013$).
- Melhoras significativas na EAV e no CADESI-02 de acordo com a avaliação dos pesquisadores foram observadas nos Dias 14 e 28, mas não no Dia 42.
- Uma maior porcentagem de cães tratados com CYTOPOINT® atendeu aos critérios de sucesso de tratamento referentes às pontuações de prurido e lesões em comparação aos cães tratados com placebo.
- Não houve relatos de eventos adversos fatais ou potencialmente fatais durante o estudo, e não foram relatadas reações de hipersensibilidade imediatamente após a aplicação da dose.
- Não foi detectada imunogenicidade após 2 injeções de CYTOPOINT® administradas a um intervalo de 2 semanas.

Um segundo estudo¹⁰ foi projetado com um desenho de estudo de campo de segurança envolvendo 245 cães (83 tratados com placebo, 162 tratados com CYTOPOINT® a doses que variavam de 1,0 a 3,3 mg/kg com base no quadro posológico fornecido). Os cães receberam duas doses dos tratamentos, a um intervalo de 28 dias. As conclusões deste estudo foram as seguintes:

TABELA 2 | Frequência dos EA mais comuns (>2,0%)

EVENTO ANORMAL DE SAÚDE *	PERCENTUAL (n)	
	PLACEBO (n=83)	CYTOPOINT® 2,0 mg/kg (n=162)
Otite externa	12,0% (10)	13,0% (21)
Dermatite e eczema	13,3% (11)	9,9% (16)
Infecção bacteriana de pele	12,0% (10)	9,3% (15)
Eritema	4,8% (4)	8,0% (13)
Vômito	10,8% (9)	7,4% (12)
Anorexia	4,8% (4)	6,2% (10)
Letargia	6,0% (5)	5,6% (9)
Prurido	19,3% (16)	4,9% (8)
Diarreia	4,8% (4)	3,7% (6)
Anormalidades de urina NE	2,4% (2)	3,7% (6)
Resultado anormal de teste	3,6% (3)	3,1% (5)
Alopecia	7,2% (6)	2,5% (4)
Parasita externo	2,4% (2)	2,5% (4)
Conjuntivite	3,6% (3)	1,9% (3)
Anemia NE	2,4% (2)	1,9% (3)
Febre	2,4% (2)	1,2% (2)
Fraqueza	2,4% (2)	1,2% (2)
Alterações de pelo	2,4% (2)	0,0% (0)
Transtorno de pele NE	2,4% (2)	0,0% (0)

NE, Não especificado(a).

* Ocorrência calculada caso a caso – independentemente de quantas observações do mesmo evento anormal de saúde tivesse o cão, apenas uma observação era considerada para cálculo de ocorrência.

O índice de relatos de prurido (4,9% vs. 19,3%) e alopecia (2,5% vs. 7,2%) como eventos adversos relacionados ao medicamento foi menor entre os cães tratados com CYTOPOINT® do que nos tratados com placebo.

Outras avaliações adversas de saúde comuns foram relatadas com uma frequência semelhante entre os cães tratados com CYTOPOINT® e os cães tratados com placebo.

Não houve alterações clinicamente importantes observadas nos parâmetros patológicos clínicos (hematologia, bioquímica sérica, urina tipo 1).

Não foram observadas reações relacionadas a hipersensibilidade (pápulas, vômito, anafilaxia etc.) imediatamente após a administração de qualquer uma das 487 doses aplicadas durante o estudo.

CYTOPOINT® foi administrado com segurança em cães que tomavam uma variedade de medicamentos de uso comum, incluindo antiparasitários, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, vacinas, imunoterapia alérgeno-específica, anti-histamínicos, oclacitinib e ciclosporina.

Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados (em >2% dos cães) em cada grupo de tratamento estão relacionados na TABELA 2.¹⁰

Uma lista completa de medicações concomitantes administradas durante o estudo pode ser encontrada no Apêndice 1.

ESTUDO PRINCIPAL DE CAMPO - EUA¹

Este estudo pivotal de campo avaliando a eficácia e a segurança do CYTOPOINT® foi conduzido em 211 cães pacientes de 15 clínicas veterinárias distribuídas pelos Estados Unidos (FIGURA 23). Os cães foram tratados com uma única injeção SC de CYTOPOINT® (2,0 mg/kg) ou placebo. As variáveis primárias de eficácia foram o sucesso do tratamento (sim ou não) definido como uma redução de ≥20 mm em relação ao início do estudo na

escala EAV de 0 a 10, e uma redução de 50% da pontuação do CADESI-03 referente às lesões de pele, avaliadas pelo dermatologista veterinário em 2, 4, 6 e 8 semanas após o tratamento. Parâmetros adicionais de eficácia secundária incluíram as pontuações de prurido da EAV, as pontuações do CADESI e a avaliação geral da resposta de acordo com a avaliação do tutor do pet e do dermatologista veterinário. Variáveis farmacocinéticas e de segurança também foram avaliadas.

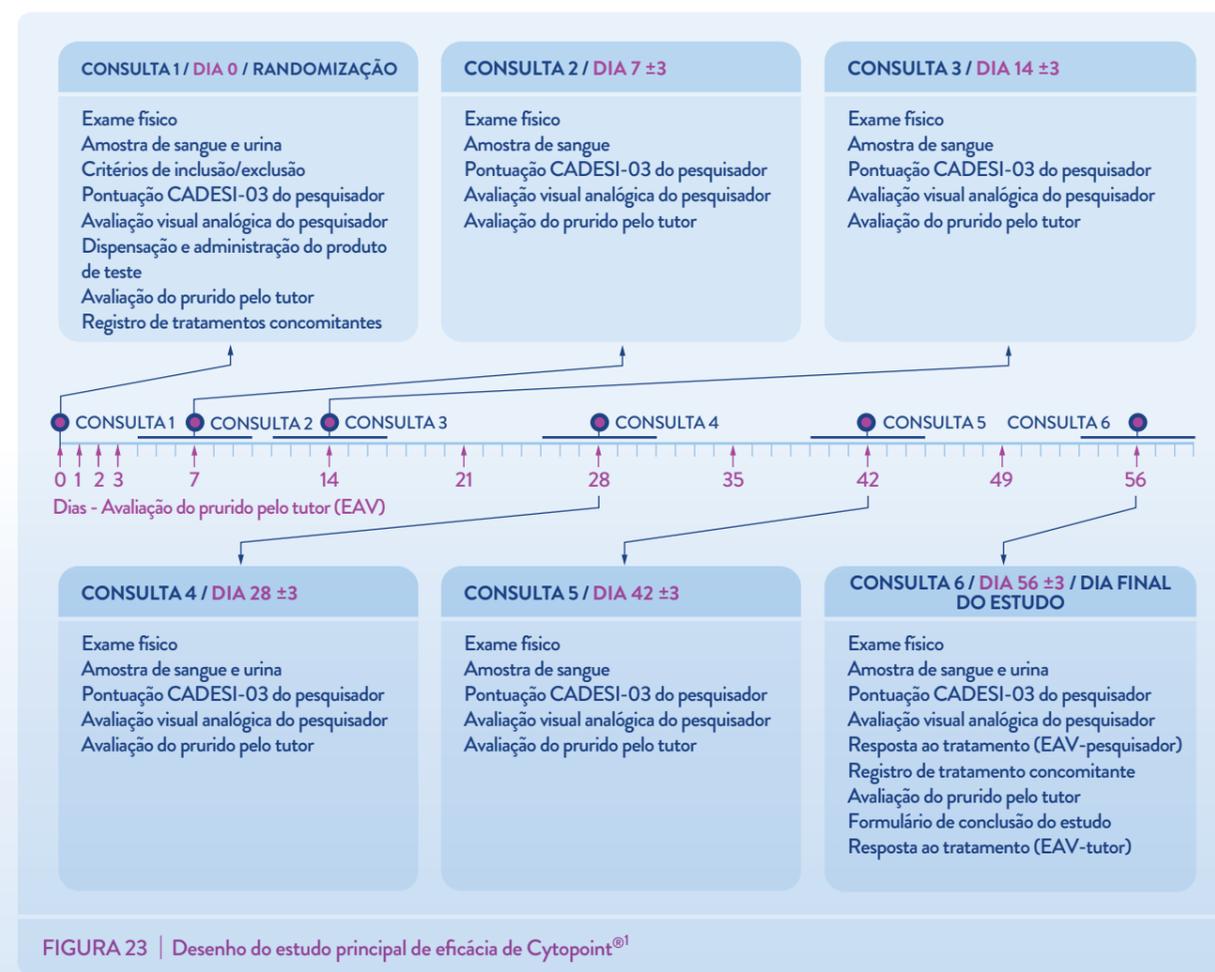


FIGURA 23 | Desenho do estudo principal de eficácia de Cytopoint®¹

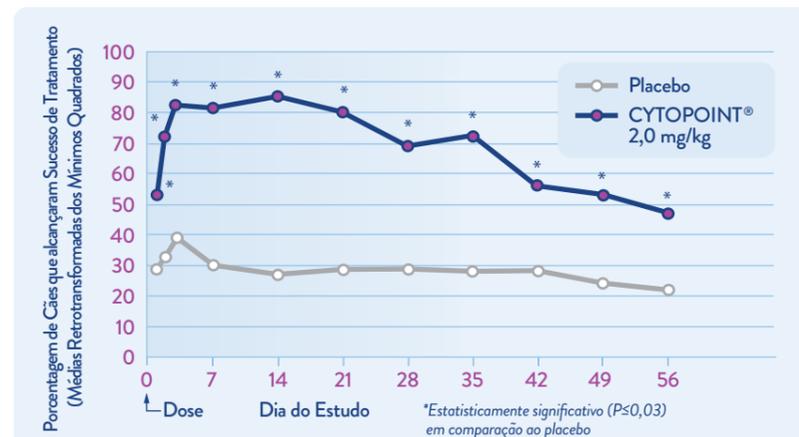


FIGURA 24 | Proporção de cães que alcançaram sucesso de tratamento com base em uma redução de 20 mm (em relação ao início do estudo) de acordo com a avaliação de prurido feita por tutor utilizando a EAV, em comparação ao Dia 0, por ponto de tempo.

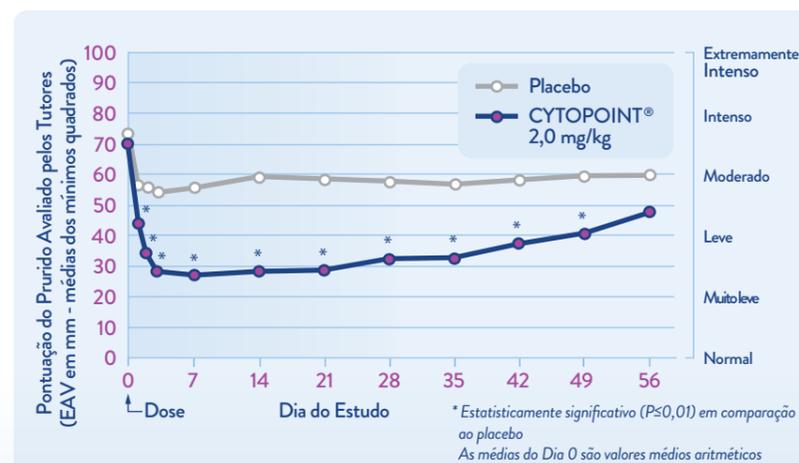


FIGURA 25 | Média das pontuações de prurido segundo a avaliação dos tutores de cães tratados com placebo e CYTOPOINT®, por ponto de tempo.

Os resultados deste estudo demonstraram que:

1 Os cães tratados com a dose recomendada em bula de CYTOPOINT® obtiveram alívio do prurido em um prazo de 1 dia de tratamento, que perdurou por até 8 semanas após uma única injeção.¹

Uma proporção significativamente maior ($P \leq 0,05$) de cães tratados com CYTOPOINT® a 2 mg/kg alcançou sucesso do tratamento (definido como uma redução de ≥ 20 mm na EAV de acordo com a avaliação do tutor) em comparação aos cães tratados com placebo em todos os pontos de tempo avaliados no estudo. A duração deste efeito antiprurido aumentava conforme a dose testada era também aumentada (0 mg/kg e 2,0 mg/kg de CYTOPOINT®); durando 56 dias em cães tratados com 2 mg/kg, conforme ilustrado na **FIGURA 24**

Uma proporção significativamente maior ($P \leq 0,05$) de cães tratados com CYTOPOINT® obteve uma melhora significativa da pontuação de prurido, com as médias das pontuações EAV caindo para a faixa leve a muito leve até o Dia 2, e permanecendo nessa faixa até o Dia 42 (6 semanas) após uma única injeção de CYTOPOINT®, conforme mostra a **FIGURA 25**

2 Os cães tratados com a dose recomendada na bula de CYTOPOINT® obtiveram melhora da condição cutânea por até 8 semanas (avaliação final) após um único tratamento.¹

Uma proporção significativamente maior ($P \leq 0,05$) de cães tratados com 2 mg/kg de CYTOPOINT® alcançou sucesso do tratamento definido como uma redução de 50% em relação ao início do estudo nos valores do CADESI-03 conforme avaliação do veterinário em comparação aos cães tratados com placebo a partir da avaliação do Dia 14 e persistindo por 56 dias, conforme mostra a **FIGURA 26**

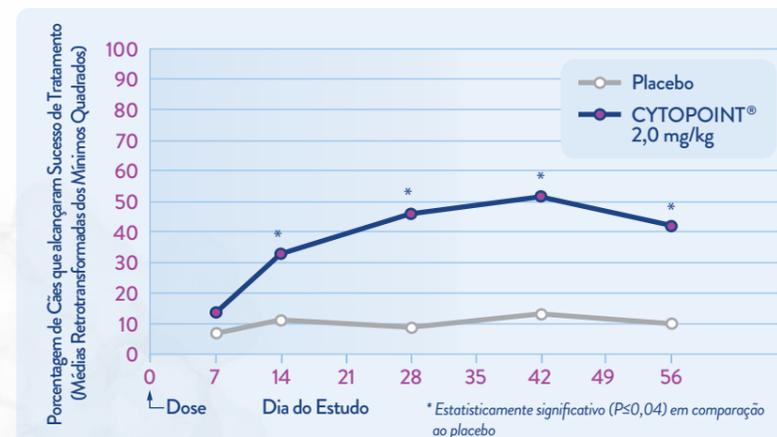


FIGURA 26 | Proporção de cães que alcançaram sucesso do tratamento com base em uma redução de 50% na avaliação dos pesquisadores utilizando o CADESI-03 em comparação ao Dia 0, por ponto de tempo.

Sinais clínicos anormais observados em ≥4% dos cães tratados com a dose recomendada em bula (2 mg/kg) comparados ao grupo de placebo são mostrados na TABELA 3.¹

Neste contexto, a TABELA 4 resume os resultados do programa laboratorial destinado a avaliar a segurança de CYTOPOINT®.

TABELA 3 | Eventos anormais de saúde em ordem decrescente relatados em >= 4% dos cães tratados com CYTOPOINT®

EVENTO ANORMAL DE SAÚDE *	PERCENTUAL (n)	
	PLACEBO (n=52)	CYTOPOINT® 2,0 mg/kg (n=50)
Vômito	1,9%(1)	8,0% (4)
Diarreia	0,0% (0)	6,0% (3)
Piodermite	3,8% (2)	4,0% (2)
Letargia	0,0% (0)	4,0% (2)
Anorexia	0,0% (0)	4,0% (2)

* Tabulado individualmente por cão (Dias 0-56); ocorrência em ≥4% dos cães tratados com 2,0 mg/kg de CYTOPOINT®

TABELA 4 | Resumo das avaliações de segurança de CYTOPOINT®

CONSEQUÊNCIAS FARMACOLÓGICAS DA TERAPIA		
	POSSÍVEIS EFEITOS MONITORADOS NO PROGRAMA	PROGRAMA DE SEGURANÇA DE CYTOPOINT®
Relacionadas ao alvo	Perda de funções essenciais da IL-31 para função constitutiva normal em cães?	Nenhuma detectada ^{8,9}
	Prejuízo da função imune relacionada aos linfócitos T	Nenhum advento adverso na morfologia ou função imune ⁹
CONSEQUÊNCIAS IMUNOLÓGICAS DA TERAPIA		
Imunogenicidade	Medição da formação de AAF após múltiplas doses	Nenhum AAF detectado ^{1,6,8,9,10,15,29,30,31,32}
	Redução do efeito clínico com múltiplos tratamentos	Nenhuma redução do efeito em estudos-modelo de laboratório com múltiplas doses ⁹
Idiossincrásicas	Febre, inchaço ou reações de hipersensibilidade pós-administração	Nenhuma alteração anormal na temperatura do corpo ou edema generalizado observados ^{8,10}
Formação de complexo imune	Impacto para a função orgânica ou doença associada a depósitos de imunocomplexos nos tecidos	Nenhuma observação na patologia clínica ou geral ⁸
Reações no local da injeção	Inchaço, vermelhidão ou dor no local após a administração	Nenhuma anormalidade observada nos locais de injeção ^{6,8}
Imunopatologia	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais clínicos • Macropatologia dos tecidos imunes • Anormalidades nos exames de hemograma/bioquímica sérica • Anormalidades nas respostas mediadas por células 	Nenhuma observação na patologia clínica ou geral ^{8,9}

SEGURANÇA DE CYTOPOINT®

Estudos de Laboratório

PONTOS PRINCIPAIS

- CYTOPOINT® demonstrou ser seguro em doses de até 10 mg/kg.
- Em um estudo de segurança, superdoses de CYTOPOINT® demonstraram ser seguras quando administradas mensalmente em um total de 7 doses consecutivas.
- A formação de anticorpos antifármaco (AAF) ocorre raramente. No estudo laboratorial de segurança em animais-alvo⁸ a administração repetitiva de CYTOPOINT® por até 7 doses mensais não resultou no desenvolvimento de imunogenicidade.
- Em um estudo de laboratório, um múltiplo da dose recomendada na bula de CYTOPOINT® (10 mg/kg) não causou nenhum efeito na função dos linfócitos T e não foram detectados AAF.

FORAM REALIZADOS DOIS ESTUDOS em ambiente laboratorial para demonstrar a segurança de CYTOPOINT® em cães. O primeiro deles foi um estudo de laboratório *in vivo* com cães saudáveis para avaliar a segurança de múltiplas doses mensais de CYTOPOINT®.⁸ O segundo estudo avaliou o impacto de CYTOPOINT® nas reações imunológicas dependentes de linfócitos T.⁹ Não foram observados efeitos adversos de CYTOPOINT® em nenhum dos estudos.

ESTUDO DE SEGURANÇA EM CÃES TRATADOS COM 7 DOSES MENSIS CONSECUTIVAS⁸

RESULTADOS: Nenhum efeito do tratamento foi observado durante os 6 meses de estudo em quaisquer dos parâmetros avaliados.

- Nenhum impacto no peso corporal/consumo de alimentos.
- Nenhuma reação de hipersensibilidade ou febre pós-tratamento.
- Nenhum anticorpo anti-CYTOPOINT® formado.
- Nenhum impacto na avaliação patológica de tecidos imunes.
- Exames de patologia clínica dentro dos limites normais.

- Observações clínicas dentro dos limites normais para cães de laboratório.

- Alterações no local da injeção/histopatológico típicos de qualquer produto injetável.

OBJETIVO - Avaliar a margem de segurança de CYTOPOINT® em Beagles saudáveis quando administrado por via subcutânea a doses de 3,3 mg/kg e 10 mg/kg uma vez ao mês por 7 meses consecutivos comparada a injeções de cloreto de sódio a 0,9% como controle negativo (n=12 cães por grupo; 6 machos/6 fêmeas).

PARÂMETROS AVALIADOS

– observações clínicas, patologia clínica, farmacocinética, anticorpos anti-CYTOPOINT®.

DESENHO – 12 cães (6 de cada sexo; ~ 4 meses de idade) em cada grupo de

tratamento receberam placebo, 3,3 mg/kg ou 10 mg/kg de CYTOPOINT® na forma de 7 injeções SC mensais sequenciais nos Dias 0, 28, 56, 84, 112, 140 e 168.

ESTUDO DA FUNÇÃO IMUNE DOS LINFÓCITOS T⁹

RESULTADOS: Nenhum efeito do tratamento foi observado na resposta dos anticorpos dependentes dos linfócitos T quando cães Beagle foram tratados com até 10 mg/kg de CYTOPOINT® duas vezes, a um intervalo de 3 semanas.

A função imune dependente dos linfócitos T permaneceu normal

- O tratamento com CYTOPOINT® não prejudicou as respostas mediadas por anticorpos nos cães.
- O tratamento com CYTOPOINT® não prejudicou ensaios ELISpot ou de proliferação celular.
- Nenhuma evidência clínica ou laboratorial de imunossupressão ou saúde debilitada em quaisquer dos cães.

OBJETIVO – Avaliar a reação imune montada por cães normais naive de laboratório em resposta a 2 concentrações de doses de um antígeno modelo, a Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH 0,1 mg e 1 mg), administradas com e sem a presença de CYTOPOINT® (10 mg/kg).

PARÂMETROS AVALIADOS –

Observações/sinais clínicos, patologia clínica, farmacocinética, anticorpos anti-CYTOPOINT®, títulos séricos ao antígeno KLH e 2 ensaios celulares ex vivo específicos para a IL-2 para avaliar função dos linfócitos T (ELISpot e ensaios de linfoproliferação de células mononucleares do sangue periférico).

DESENHO – 8 cães (4 de cada sexo; faixa etária: 15,4 – 16,3 meses) em cada grupo de tratamento receberam doses de 10 mg/kg de CYTOPOINT® ou placebo (solução salina a 0,9%) por injeção SC nos Dias 0 e 21. O antígeno KLH foi administrado em doses de 0,1 mg e 1 mg, nos Dias 5 e 26, respectivamente. O desfecho primário foi o título de anticorpos anti-KLH, e os desfechos secundários foram os resultados dos 2 ensaios celulares ex vivo específicos para avaliar função dos linfócitos T.

ESTUDOS CONDUZIDOS EM RESPOSTA ÀS PERGUNTAS DOS MÉDICOS VETERINÁRIOS

OS ESTUDOS A SEGUIR foram conduzidos na tentativa de oferecer respostas com respaldo técnico a algumas das perguntas mais frequentes de médicos veterinários quanto ao uso de CYTOPOINT®.

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO COM CYTOPOINT® E PREDNISOLONA NO EXAME CUTÂNEO INTRADÉRMICO EM BEAGLES SENSIBILIZADOS COM

*Dermatophagoides farinae*⁷

RESULTADOS:

- CYTOPOINT® e placebo não afetaram negativamente a reatividade de Beagles alérgicos ao exame intradérmico (IDT).
- A prednisolona reduziu a reatividade de Beagles alérgicos ao IDT.
- Os cães tratados com prednisolona apresentaram volumes diários de urina significativamente maiores em comparação aos cães tratados com CYTOPOINT® (P=0,0003) e placebo (P=0,0004). Além disso, os cães tratados com prednisolona apresentaram maiores volumes cumulativos de urina durante o período de 13 dias de tratamento em comparação aos grupos de placebo e CYTOPOINT®.

OBJETIVO – Entender o impacto do tratamento com 3,3 mg/kg de CYTOPOINT® administrado uma vez por via subcutânea e prednisolona administrada em doses de 0,5 mg/kg duas vezes por dia por via oral (a um intervalo de 9 horas) no IDT em Beagles alérgicos.

DESENHO – Este estudo de laboratório foi conduzido em 24 Beagles sensibilizados com *D. farinae* (ácaro doméstico) utilizando uma série de 3 injeções de ácaros domésticos formulados com Rehydragel®, administradas em intervalos de 2 semanas a partir de 6 semanas antes do tratamento com CYTOPOINT®, prednisolona ou placebo. O IDT foi realizado 1 semana antes do início do tratamento e após a administração da dose no Dia 14.

O IDT demonstrou uma redução média da sensibilidade de 0,37 logs em cães tratados com prednisolona em relação a uma redução de 0,12 log tanto nos animais tratados com placebo quanto nos tratados com CYTOPOINT®. Estes resultados comprovam que CYTOPOINT® não interfere no IDT ou nos níveis de IgE circulantes neste modelo. Cães tratados com prednisolona

apresentaram volumes diários de urina significativamente maiores do que os cães tratados com CYTOPOINT® (P=0,0003) e placebo (P=0,0004). Além disso, os cães tratados com prednisolona apresentaram maiores volumes acumulativos de urina durante o período de 13 dias de tratamento em comparação aos grupos de placebo e CYTOPOINT®.

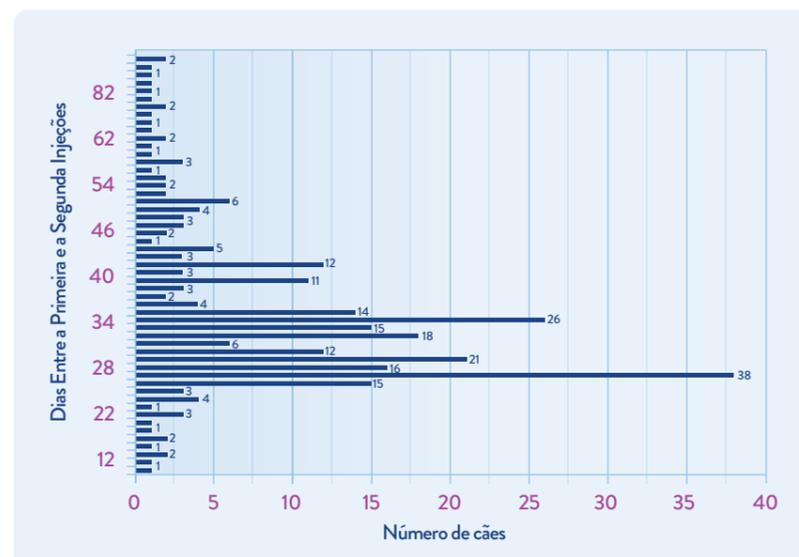


FIGURA 27 | Dados retrospectivos do número de dias entre as primeiras 2 injeções de CYTOPOINT®

COMPILAÇÃO DE DADOS RETROSPECTIVOS DURANTE USO CONDICIONAL DE CYTOPOINT® NOS EUA (1º DE DEZEMBRO DE 2015 - 1º DE MARÇO DE 2016)³³

RESULTADOS:

- A duração entre as injeções variou de 28 a 56 dias (4 a 8 semanas) em 80,2% dos cães.
- O número médio de dias entre as primeiras 2 injeções foi de 36,8 dias (variação: 12 a 101 dias).
- Entre os medicamentos concomitantes mais comuns administrados estavam: xampus, imunoterapia alérgeno-específica, oclacitinib e medicamentos antibióticos tópicos e sistêmicos.

OBJETIVO – Entender os padrões de uso com CYTOPOINT® sob condições de campo nas clínicas veterinárias.

DESENHO – Uma avaliação retrospectiva envolvendo 181 veterinários (70 veterinários de clínica geral e 111 dermatologistas veterinários certificados) que haviam feito pedidos de pelo menos 20 frascos do produto mostrou os padrões de uso, incluindo: intervalo entre as injeções e tipos de cães tratados.

O resumo incluiu 293 registros individuais de pacientes. O peso médio dos pacientes era de 17,7 kg e a idade média dos pacientes era de 7 anos. Machos e fêmeas foram igualmente representados na amostra. As raças mais comuns tratadas foram Labradores Retrievers, Shih Tzus e Pastores

alemães. CYTOPOINT® foi administrado de acordo com o quadro posológico fornecido. A avaliação da duração entre a primeira e a segunda injeção incluiu 92 prontuários; e a avaliação da duração entre a terceira e a quarta injeção incluiu 18 prontuários.

IMUNOGENICIDADE DE CYTOPOINT® EM GATOS DE LABORATÓRIO³⁴

RESULTADOS (FIGURA 28):

- Conforme esperado, CYTOPOINT®, um mAb caninizado para uso exclusivamente em cães, causou imunogenicidade em gatos.
- Gatos tratados com CYTOPOINT® desenvolveram AAF que definitivamente anulariam qualquer possível efeito farmacológico ou suposto benefício clínico caso o produto fosse utilizado em gatos.

OBJETIVO – Determinar a farmacocinética e a imunogenicidade de CYTOPOINT® em gatos.

DESENHO – Neste estudo de laboratório, 8 gatos receberam CYTOPOINT® a uma dose de 2 mg/kg por via subcutânea no Dia 0 e no Dia 28, e então 2 mg/kg por via intravenosa no Dia 46. Três dos 8 gatos tratados desenvolveram AAF que resultaram em uma redução substancial da exposição ao mAb anti-IL-31 livre.

A recomendação de NÃO USAR CYTOPOINT® EM GATOS não é arbitrária, baseada exclusivamente na ausência de indicação em bula ou na ausência de dados complementares de segurança ou eficácia. Anticorpos antifármacos (AAF) que se desenvolvem contra CYTOPOINT® neu-

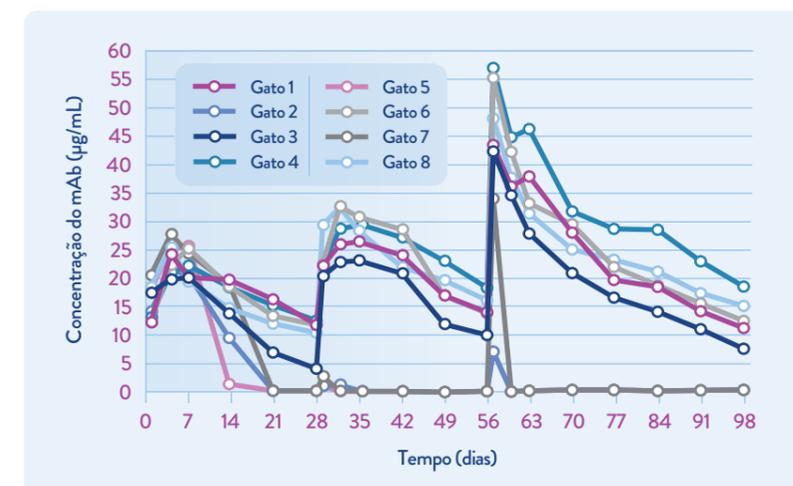


FIGURA 28 | Este estudo demonstrou que gatos desenvolvem anticorpos contra CYTOPOINT® que neutralizam ou eliminam o produto.

tralizarão os mAbs anti-IL-31 de CYTOPOINT®, reduzindo os níveis de anticorpo monoclonal e deixando-o indisponível para ligação com a IL-31 na circulação. O resultado é a ausência de impacto clínico em gatos.

A ADMINISTRAÇÃO DE CYTOPOINT® NÃO É RECOMENDADA EM GATOS.

O DIFERENCIAL DE CYTOPOINT®

A DERMATITE ATÓPICA AFETA OS CÃES e suas famílias. Regimes multimodais de tratamento e a administração de comprimidos diários podem ser difíceis para a lida com os pacientes em longo prazo. Igualmente, a falta de adesão ao tratamento pode levar a falhas ou minimizar a resposta clínica à terapia. Tudo isso pode resultar em um cenário de fracasso para todos: para o cão, para o tutor e para o veterinário que o trata.



Coco antes do tratamento

CYTOPOINT® pode proporcionar um mundo totalmente novo para estes cães e seus tutores. Os veterinários agora podem contar com um medicamento injetável de longa duração com rápido início de ação para cães com dermatite atópica. Um tratamento seguro para administração repetitiva – e que não causa os efeitos colaterais comumente associados aos corticosteroides.

Para Coco, o cão da fotografia acima, sua família conta que *“Ele voltou a ser brincalhão de novo. É como se fosse um novo cão, e estamos adorando tê-lo por perto novamente”* (comunicação pessoal da família Rice em 12 dezembro de 2015).



Coco 7 semanas após o tratamento

Créditos da imagem: Dr. Kim Coyner

VISÃO GERAL RESUMIDA DE CYTOPOINT®

INDICAÇÃO

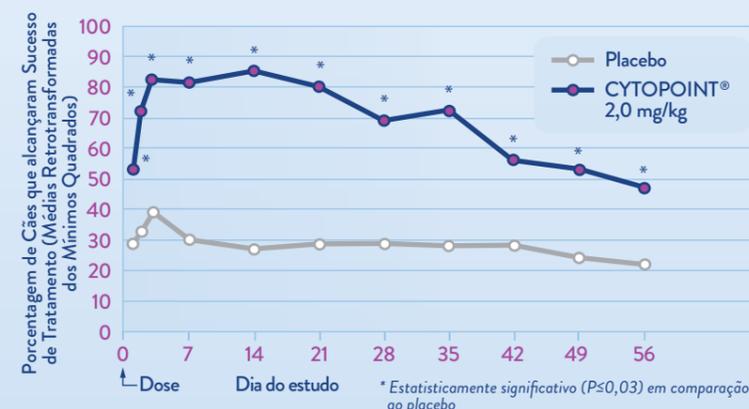
Auxílio na redução dos sinais clínicos associados à dermatite atópica em cães.

POSOLOGIA

Uma única injeção subcutânea de 2 mg/kg de peso corporal começa a agir em cerca de 24 horas e mantém sua eficácia por pelo menos 4 semanas.

O quadro posológico fornecido na embalagem torna os cálculos de doses simples e convenientes.

SUCESSO DO TRATAMENTO: AVALIAÇÃO DO PRURIDO SEGUNDO OS TUTORES UTILIZANDO A EAV (Redução de 20 mm em relação ao início do estudo)



A administração pode ser repetida a cada 4 a 8 semanas, conforme a necessidade de cada paciente

EFICÁCIA CLÍNICA

Sua capacidade de reduzir o prurido e as lesões de pele em cães com dermatite atópica foi comprovada em estudos clínicos de campo.¹

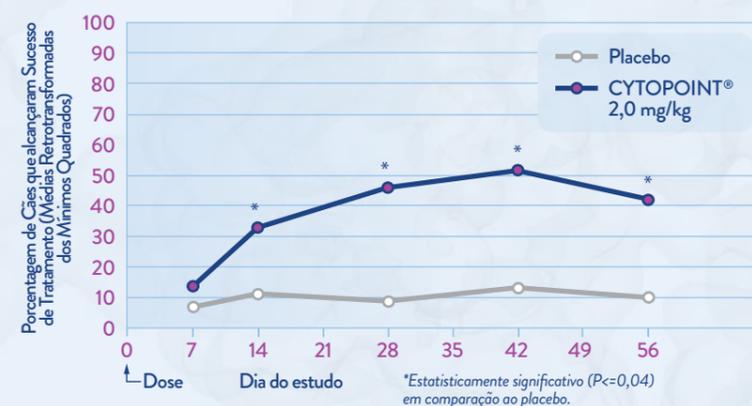
SEGURANÇA CLÍNICA

Bem tolerado nos estudos clínicos de campo.^{1,6,10} Eventos adversos e desconforto no momento da injeção ocorreram com frequência semelhante em cães tratados com CYTOPOINT® e com placebo em um estudo envolvendo 245 cães com dermatite atópica de ocorrência natural.¹⁰

CYTOPOINT® tem sido usado com segurança em cães tratados com uma ampla variedade de medicamentos concomitantes comumente administrados incluindo antiparasitários, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, vacinas, anti-histamínicos, imunoterapia alérgeno-

-específica e outros medicamentos antiprurido.

SUCESSO DO TRATAMENTO: AVALIAÇÃO DA PELE CONFORME O CADESI-03 (Redução de pelo menos 50% em relação ao início do estudo)



PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO E USO

- CYTOPOINT® não contém conservantes.
 - O conteúdo de cada frasco deve ser usado após a perfuração inicial do mesmo para a extração da dose adequada para cada paciente.
 - Cada frasco deve ser usado apenas uma vez e subsequentemente descartado, mesmo que haja sobra do produto, após a perfuração inicial do frasco.
- CYTOPOINT® destina-se exclusivamente para uso em cães através de injeção subcutânea.

- CYTOPOINT® deve ser armazenado sob refrigeração, à temperatura entre 2 e 8°C.

- A exposição prolongada do produto a temperaturas mais elevadas e/ou à luz direta do sol pode afetar adversamente sua eficácia.

- Não congelar.

- Administre CYTOPOINT® com seringas e agulhas estéreis. Não utilize seringas ou agulhas expostas a esterilização, já que resquícios de desinfetantes podem inativar o efeito de CYTOPOINT®.

- CYTOPOINT® não foi testado em cadelas prenhes, lactantes ou animais destinados a reprodução.

APRESENTAÇÃO

Embalado em frascos individuais de uso único contendo 1 mL de solução estéril pronta para uso.

Disponível em 4 concentrações para conveniência e cálculo correto das doses em cães de todos os tamanhos; cada uma embalada em estojos contendo 2 frascos.

- 10 mg - rótulo azul celeste
- 20 mg - rótulo vinho
- 30 mg - rótulo rosa
- 40 mg - rótulo azul marinho



APRESENTAÇÕES E QUADRO POSOLÓGICO

Agora ficou muito fácil obter alívio duradouro da dermatite atópica canina!

CYTOPOINT

Como Calcular a Dose

- CYTOPOINT® está disponível em frascos de uso único de 1 mL em quatro concentrações: 10, 20, 30 ou 40 mg/frasco
- Administre CYTOPOINT® a uma dose mínima de 2 mg/kg de peso corporal. Para sua conveniência, a tabela posológica abaixo pode ser utilizada como guia
- Repita a administração a cada 4 a 8 semanas, conforme a necessidade



	PESO CORPORAL DO CÃO Quilogramas	NÚMERO DE FRASCOS NECESSÁRIOS			
		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
CÃES <2,3 kg 0,09 mL/lb (0,2 mL/kg)	<2,3	<1 frasco			
CÃES de 2,3-18,1 kg Extraia o volume total de UM frasco de 1 mL, conforme indicado.	2,3 - 4,5	1 frasco			
	4,6 - 9,1		1 frasco		
	9,2 - 13,6			1 frasco	
CÃES de > 18,1 kg Requer o volume total de DOIS ou MAIS frascos de 1 mL, conforme indicado. Extraia a dose (ou volume) total de cada frasco com uma seringa e administre como uma só injeção.	13,7 - 18,1				1 frasco
	18,2 - 22,7	1 frasco+			1 frasco
	22,08 - 27,2		1 frasco+		1 frasco
	27,3 - 31,7			1 frasco+	1 frasco
	31,8 - 36,3				2 frascos
	36,4 - 40,8	1 frasco+			2 frascos
	40,9 - 45,4		1 frasco+		2 frascos
	45,5 - 49,9			1 frasco+	2 frascos
	50,0 - 54,4				3 frascos
	54,5 - 59,0	1 frasco+			3 frascos
	59,1 - 63,5		1 frasco+		3 frascos
63,6 - 68,0			1 frasco+	3 frascos	
68,1 - 72,6				4 frascos	
72,7 - 77,1	1 frasco+			4 frascos	
77,2 - 81,6		1 frasco+		4 frascos	
81,7 - 86,2			1 frasco+	4 frascos	
86,3 - 90,7				5 frascos	

Armazene os frascos na posição vertical, na embalagem original, a 2-8°C.
Não congelar
- A exposição prolongada a temperaturas mais elevadas e/ou à luz direta do sol pode afetar adversamente a potência do produto

CYTOPOINT® não contém conservantes e os frascos se destinam somente a uso único

Após perfurados, os frascos devem ser descartados

Indicação:

CYTOPOINT® auxilia na redução dos sinais clínicos associados à dermatite atópica em cães.

Todas as marcas comerciais são de propriedade de Zoetis Services LLC ou de empresas coligadas ou licenciadas, exceto se observado em contrário. © 2017 Zoetis Services LLC. Todos os direitos reservados. CYT-00235

zoetis

APÊNDICE 1

Medicamentos Concomitantes Administrados Pelo Menos Uma Vez nos Dias 0 a 42 Durante o Estudo Zoetis C961R-US-13-051 (n, %)* Relacionados em Ordem Decrescente¹

CATEGORIA DO MEDICAMENTO	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TOTAL (n=245)
Qualquer um	80 (96,4%)	161 (99,4%)	241 (98,4%)
Outros agentes anti-helmínticos, classificação opcional	34 (41,0%)	56 (34,6%)	90 (36,7%)
Oclacitinib	34 (41,0%)	53 (32,7%)	87 (35,5%)
Ectoparasiticidas, inseticidas e repelentes	31 (37,3%)	46 (28,4%)	77 (31,4%)
Antibacterianos de uso sistêmico	22 (26,5%)	41 (25,3%)	63 (25,7%)
Endectocidas	11 (13,3%)	40 (24,7%)	51 (20,8%)
Anti-histamínicos de uso sistêmico	19 (22,9%)	38 (23,5%)	57 (23,3%)
Anti-infecciosos/antissépticos em combinação com corticosteroides (preparações tópicas para pele e orelha)	25 (30,1%)	37 (22,8%)	62 (25,3%)
Corticosteroides de uso sistêmico	20 (24,1%)	35 (21,6%)	55 (22,4%)
Fórmulas alimentares para saúde dermatológica	14 (16,9%)	27 (16,7%)	41 (16,7%)
Xampus com medicação	15 (18,1%)	24 (14,8%)	39 (15,9%)

CATEGORIA DO MEDICAMENTO	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Anti-infecciosos e antissépticos, excluindo combinações com corticosteroides (preparações tópicas para pele e orelha)	22 (26,5%)	23 (14,2%)	45 (18,4%)
Alérgenos	8 (9,6%)	23 (14,2%)	31 (12,7%)
Antifúngicos de uso sistêmico	8 (9,6%)	18 (11,1%)	26 (10,6%)
Ciclosporina	3 (3,6%)	15 (9,3%)	18 (7,3%)
Outros agentes anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroidais	3 (3,6%)	14 (8,6%)	17 (6,9%)
Imunológicos para canídeos (vacinas)	6 (7,2%)	12 (7,4%)	18 (7,3%)
Outros otológicos (limpadores de orelha)	7 (8,4%)	11 (6,8%)	18 (7,3%)
Preparações para tireoide	6 (7,2%)	11 (6,8%)	17 (6,9%)
Corticosteroides de uso sistêmico, combinações (Tamaril P®)	10 (12,0%)	10 (6,2%)	20 (8,2%)
Antibióticos de uso tópico (dermatológicos tópicos)	2 (2,4%)	9 (5,6%)	11 (4,5%)
Agentes anti-inflamatórios e anti-infecciosos em combinação (oftalmológicos)	4 (4,8%)	9 (5,6%)	13 (5,3%)
Carprofeno	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Medicamentos para úlcera péptica e doença de refluxo gastroesofágico	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Xampus sem medicação	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Vitaminas, outras combinações	2 (2,4%)	8 (4,9%)	10 (4,1%)
Antieméticos e antinauseantes	1 (1,2%)	7 (4,3%)	8 (3,3%)
Todos os demais produtos não terapêuticos	2 (2,4%)	6 (3,7%)	8 (3,3%)

CATEGORIA DO MEDICAMENTO	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Corticosteroides, preparações dermatológicas (xampus, loções, preparações otológicas)	1 (1,2%)	6 (3,7%)	7 (2,9%)
Anti-helmínticos	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Antidepressivos	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Anti-infecciosos intestinais (antidiarreicos)	2 (2,4%)	5 (3,1%)	7 (2,9%)
Outros dermatológicos (emolientes, óleos, lenços umedecidos)	1 (1,2%)	5 (3,1%)	6 (2,4%)
Fenilpropanolamina	1 (1,2%)	5 (3,1%)	6 (2,4%)
Atipamezol	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Dexmedetomidina	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Soluções IV (administradas por via intravenosa ou subcutânea)	1 (1,2%)	4 (2,5%)	5 (2,0%)
Melatonina	1 (1,2%)	3 (1,9%)	4 (1,6%)
Nitenpiram	4 (4,8%)	3 (1,9%)	7 (2,9%)
Inibidores da ECA	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
Antifúngicos de uso tópico	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Acepromazina	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Moxidectina	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Outros oftalmológicos	1 (1,2%)	2 (1,2%)	3 (1,2%)
Tramadol	0 (0,0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
Ácido acetilsalicílico	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Amlodipina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Azatioprina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Produtos hemoderivados	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)

REFERÊNCIAS

CATEGORIA DO MEDICAMENTO	PLACEBO (T01) (n=83)	CYTOPOINT® (T02, 1,0 mg/kg) (n=162)	TODOS (n=245)
Corticosteroides (oftálmicos)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Clonidina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Ciproptadina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Epinefrina	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Gabapentina	1 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (0,8%)
Aditivos de soluções IV	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Metamizol sódico	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Mineralocorticoides	1 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (0,8%)
Fenobarbital	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Soluções salinas	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Vacina estafilocócica	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)

* Outros tratamentos administrados somente a cães do grupo placebo (um cão cada) não estão incluídos nesta tabela.

- 1 | Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. **Vet Dermatol**, 27:478-e129, 2016.
- 2 | Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. **J Am Vet Med Assoc**. 2012 Jul 15; 241(2):194-207, 2012.
- 3 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C860R-US-14-097, Zoetis Inc.
- 4 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 7D61W-60-11-B00, Zoetis Inc.
- 5 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C166R-US-13-037, Zoetis Inc.
- 6 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 4962R-60-11-277, Zoetis Inc.
- 7 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C162W-US-15-105, Zoetis Inc.
- 8 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C362N-US-13-042, Zoetis Inc.
- 9 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C362N-US-14-085, Zoetis Inc.
- 10 | Michels GM, Walsh KF, Kryda KA, Mahabir SP, Walters RR, Hoovers JD, Martinon OM. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Vet Dermatol**, 27:505-e136, 2016.
- 11 | Murphy K. **Janeway's Immunobiology**. 8th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2012.
- 12 | Humira: Highlights of Prescribing Information. Disponível em: <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>. Acesso em 19 de julho de 2011.

- 13 | The Merck Veterinary Manual. Vaccines and Immunotherapy: Introduction. Disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/192100.htm>. Acesso em 19 de julho de 2011.
- 14 | Bammert G, Dunkle B, Fici G, Humphrey W, Shelly J, Teel J, et al. Identification and characterization of anti-canine interleukin-31 neutralizing monoclonal antibodies (abstract). **Vet Dermatol**, 25:404, 2014.
- 15 | Data on file, Study Report No. C863R-US-12-024, Zoetis Inc.
- 16 | Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Vet Dermatol**, 24(1):48-53, e11-12, 2013.
- 17 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C761R-US-12-008, Zoetis Inc.
- 18 | Rugg CA, McCandless EE, Messamore JE, Gonzales AJ. Oclactinib (Apoquel®) inhibits allergen-induced production of interleukin-31 but not interferon-gamma or interleukin-4 in canine Th2 cells. **Vet Dermatol**. 25:389, 2014.
- 19 | Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, Galvan BA, Aleo MM, Mahabir SP, et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. **Vet Dermatol**. 27(1):34-e10, 2016.
- 20 | McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. **Vet Immunol Immunopathol**. 157(1-2):42-48, 2014.
- 21 | Rugg C, Bammert G, Garcia-Tapia D, Dunham S, Forester N, Fici G, et al. Immunohistochemical evaluation of IL-31 receptor A localization in neuronal and cutaneous tissues of Beagle dogs. **Vet Dermatol**. 27 supl.1:132, 2016.
- 22 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 7D61R-60-11-B68, Zoetis Inc.
- 23 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C660Z-US-16-127, Zoetis Inc.
- 24 | Schreiber M, Kantimm D, Kirchoff D, Heimann G, Bhargava AS. Concentrations in serum of IgG, IgM and IgA and their age-dependence in Beagle dogs as determined by a newly developed enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA). **Clin Chem Clin Biochem**. 30(11):775-778, 1992.
- 25 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C866W-US-14-086, Zoetis Inc.
- 26 | Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Vet Dermatol**. 21:23-31, 2010.
- 27 | Prélaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Héripret D, Gayerie A. Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. 149:1057-1064, 1998.
- 28 | Willemse T. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. **Journal of Small Animal Practice**. 1986;27:771-8.
- 29 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C866C-XC-13-056, Zoetis Inc.
- 30 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 7462W-60-11-B43, Zoetis Inc.
- 31 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 7562W-60-11-B02, Zoetis Inc.
- 32 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C866C-XC-14-082, Zoetis Inc.
- 33 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº 16CADDERM02, Zoetis Inc.
- 34 | Dados em arquivo, Relatório de Estudo nº C481R-US-13-016, Zoetis Inc.



zoetis