

**Immunogenität von
Immuneckpoint-Inhibitoren:
Welche Auswirkungen hat dies
auf die klinische Praxis?**

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnung(en) widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab*

Expertenpodium



Prof. Peter Galle

Universität Mainz,
Deutschland



Dr. Victor Moreno

START Madrid-FJD,
Hospital Jiménez Díaz Stiftung,
Madrid, Spanien



Dr. Vibeke Strand

Universität Stanford
Schule für Medizin,
Palo Alto, Kalifornien, USA



Tagesordnung

**Mögliche Auswirkungen von ADA bei Onkologiepatienten:
Lehren aus der Rheumatologie**

ADA und Immuncheckpoint-Inhibitoren: Was wissen wir jetzt?

Umgang mit ADA in der onkologischen Klinik

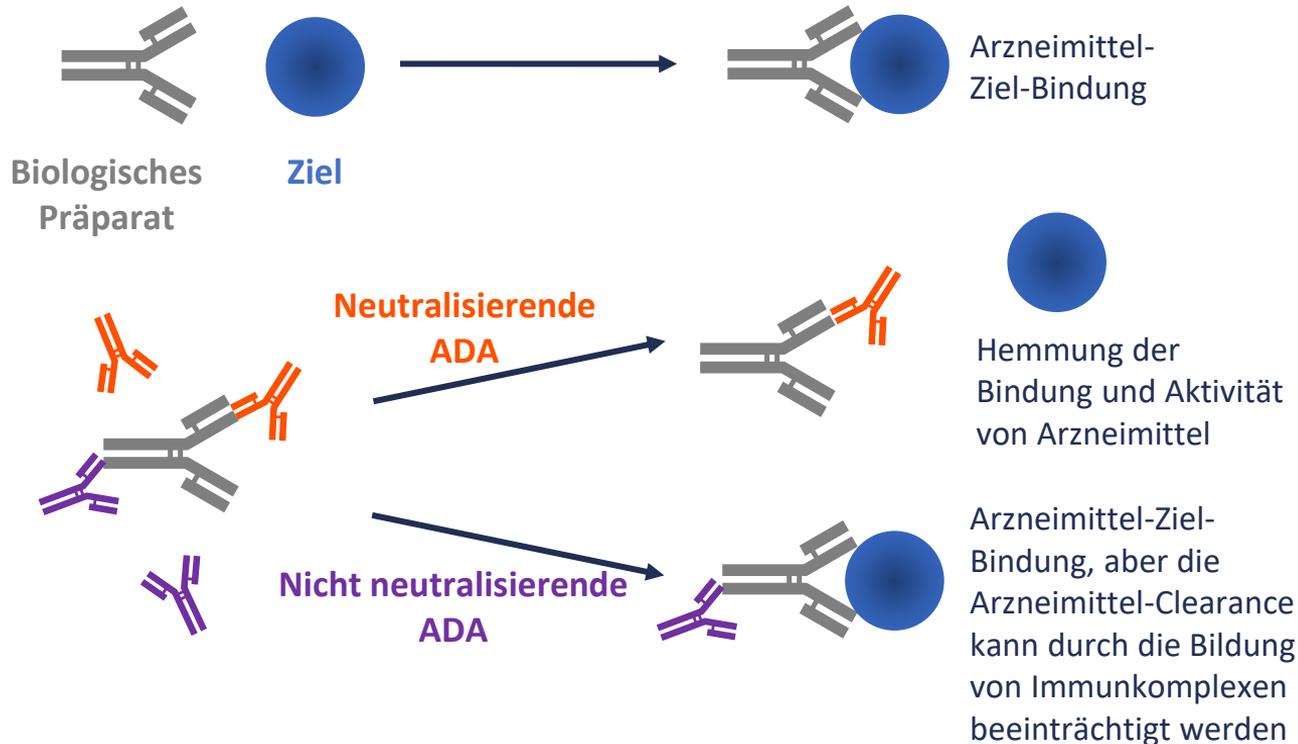
Mögliche Auswirkungen von ADA bei Onkologiepatienten: Lehren aus der Rheumatologie

Prof. Peter Galle

Universität Mainz,
Deutschland



Biologische Therapien und ADA^{1,2}



Therapeutische Wirkung

Verminderung der therapeutischen Wirkung und IK-vermittelte Sicherheitsbedenken

ADA, Anti-Arzneimittel-Antikörper; IK, Immunkomplex.

1. Gunn GR, et al. *Clin Exp Immunol.* 2016;184:137–46; 2. Strand V, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:81–97.

Biologische Therapien und ADA

Faktoren, die Immunogenität beeinflussen:



Arzneimittelbedingt

z. B. biologische Sequenz und Struktur



Behandlungsbedingt

z. B. Dosis, Art der Verabreichung, gleichzeitige Medikation

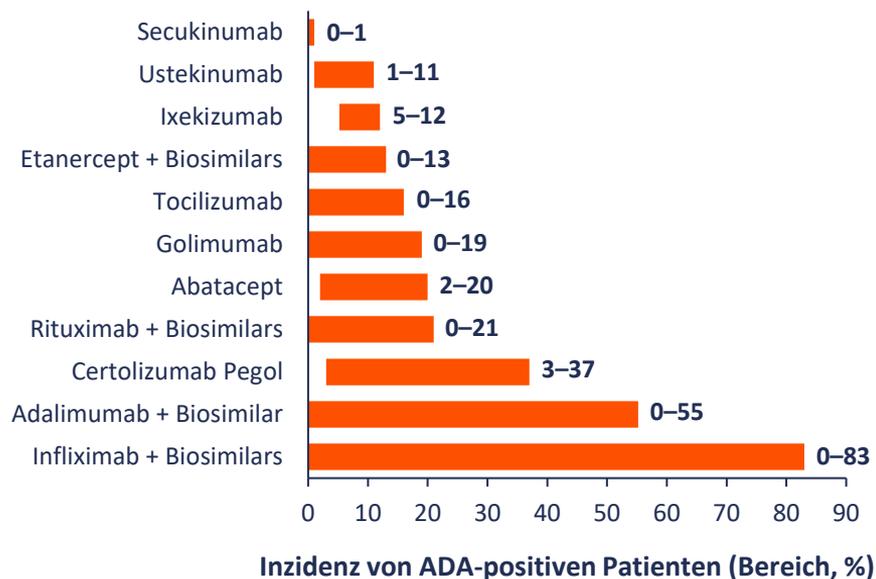


Patientenbedingt

z. B. Art und Aktivität der Erkrankung, Genetik

Erfahrung mit ADA bei entzündlichen Erkrankungen

Immunogenität von Biologika für rheumatische Erkrankungen¹



Nebenwirkungen in Verbindung mit ADA^{1,2}

- Reaktionen an der Infusions- und Injektionsstelle
- Verzögerte Hypersensitivität (z. B. Arthralgie und Serumkrankheit)
- Selten, Anaphylaxie und thromboembolische Ereignisse

Behandlung von ADA¹

- Die gleichzeitige Verabreichung von MTX, AZA, MMF und LEF kann die ADA-Bildung verringern

Therapeutische Arzneimittelüberwachung

- Reaktive therapeutische Arzneimittelüberwachung gilt als Behandlungsstandard für die Optimierung der Anti-TNF-Therapie bei Patienten mit CED³
- Therapeutische Arzneimittelüberwachung könnte auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis eingesetzt werden¹

ADA, Anti-Arzneimittel-Antikörper; AZA, Azathioprin; CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; LEF, Leflunomid; MMF, Mycophenolatmofetil; MTX, Methotrexat; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor.

1. Strand V, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:81-97; 2. Krishna M, Nadler SG. *Front Immunol.* 2016;7:21; 3. Papamichael K, Cheifetz AS. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:371-9.

ADA und Immuncheckpoint-Inhibitoren: Was wissen wir jetzt?

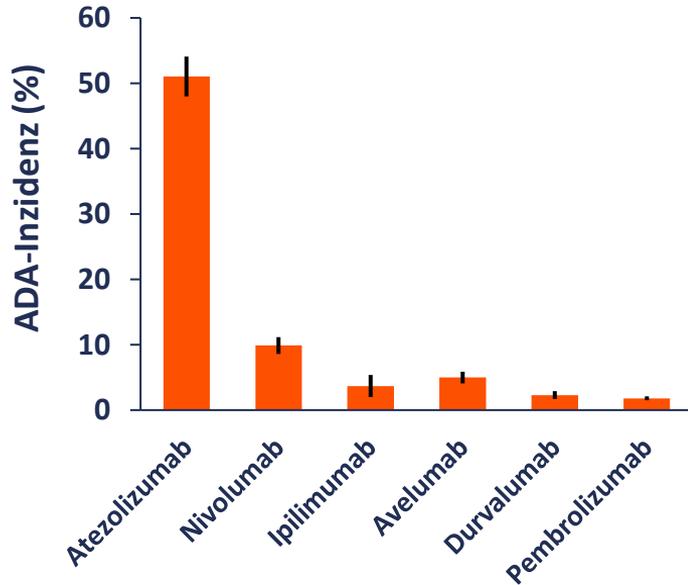
Prof. Peter Galle

Universität Mainz,
Deutschland



ADA bei Patienten mit ICI

Höchste gemeldete Häufigkeit von ADA gegen ICI (FDA- und EMA-Daten)^{1*}



Atezolizumab²

Meta-Analyse von 11 Studien (N=7.303) bei soliden Tumoren, darunter Lungen-, Brust-, Nieren-, Leber- und Urothelkarzinom

- Gesamtüberleben und PFS waren in der Atezolizumab-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm bei ADA+ Patienten höher
- Die Wirksamkeit von Atezolizumab war bei ADA+ und ADA- Patienten ähnlich
- Der Nutzen von Atezolizumab wurde bei ADA+ Patienten unabhängig vom Vorhandensein von neutralisierenden ADA beobachtet
- Daten deuten auf eine gewisse Abschwächung des OS-Vorteils bei ADA+ im Vergleich zu ADA- Patienten hin (RHR 1,24; 95% KI 1,013–1,247)

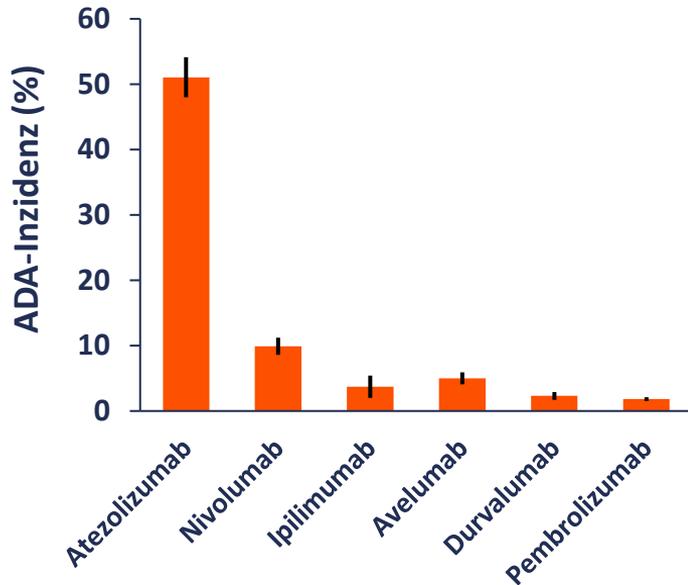
*Die Daten sind Durchschnittswerte der höchsten veröffentlichten Ereignisse aus FDA und EMA.

ADA, Anti-Arzneimittel-Antikörper; EMA, Europäische Arzneimittelbehörde; FDA, Gesamtüberleben, US Food and Drug Administration; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; KI, Konfidenzintervall; PFS, progressionsfreies Überleben; RHR, Verhältnis der Hazard Ratios.

1. Enrico D, et al. *Clin Cancer Res.* 2020;26:787–92; 2. Peters S, et al. *Clin Transl Sci.* 2022;15:141–57.

ADA bei Patienten mit ICI

Höchste gemeldete Häufigkeit von ADA gegen ICI (FDA- und EMA-Daten)^{1*}



Pembrolizumab

- Meta-Analyse von 12 Studien (N=3.655) bei Patienten mit Melanom, Hodgkin-Lymphom, Lungen-, Kopf- und Halskrebs sowie kolorektalem und urothelialeem Karzinom²
 - 1,8 % der auswertbaren Patienten waren ADA+ und 0,5 % hatten neutralisierende ADA
 - ADA schienen keine Auswirkungen auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Pembrolizumab zu haben
- Praxisstudie mit 41 Patienten mit Melanom³
 - 7 % hatten einen Rückgang der Medikamentenspiegel und einen Anstieg der ADA
 - Keine Korrelation zwischen ADA-Positivität und Fortschreiten der Erkrankung

*Die Daten sind Durchschnittswerte der höchsten veröffentlichten Ereignisse aus FDA und EMA.

ADA, Anti-Arzneimittel-Antikörper; EMA, Europäische Arzneimittelbehörde; FDA, US Food and Drug Administration; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor.

1. Enrico D, et al. *Clin Cancer Res.* 2020;26:787–92; 2. van Vugt MJH, et al. *J Immunother Cancer.* 2019;7:212; 3. Sasson SC, et al. *Sci Rep.* 2021;11:19253.

Umgang mit ADA in der onkologischen Klinik

Prof. Peter Galle

Universität Mainz,
Deutschland



Leitlinienempfehlungen zur Immunogenität



ACG-Leitlinie 2019 zu Morbus Crohn¹

- Eine Anti-TNF-Monotherapie ist wirksam bei der Aufrechterhaltung der Anti-TNF-induzierten Remission, aber aufgrund des Potenzials für Immunogenität und Verlust des Ansprechens sollte eine Kombination mit AZA/6-MP oder MTX in Betracht gezogen werden

BSG 2019 Leitlinien zu entzündlichen Darmerkrankungen²

- MTX kann in Kombination mit Infliximab zur Verringerung der Immunogenität bei der Erkrankung Morbus Crohn eingesetzt werden
- Patienten mit CED sollten 2-4 Wochen nach Beendigung einer Anti-TNF-Therapie erneut untersucht werden, um das Ansprechen zu beurteilen und die Erhaltungsdosis auf der Grundlage des klinischen Ansprechens und von Messwerten wie dem Serumspiegel von Medikamenten und ADA zu optimieren
- Die Behandlungsoptionen bei Versagen der anfänglichen Anti-TNF-Therapie können von den Serumspiegeln des Medikaments und des ADA beeinflusst werden



ACR 2021 Leitlinien zur rheumatoiden Arthritis³

- Patienten, die mit mAb behandelt werden, benötigen möglicherweise laufend MTX, um die Bildung von ADA zu verhindern



Die ADA-Messung ist weder standardisiert noch wird sie in der klinischen Praxis der Onkologie routinemäßig durchgeführt. Immunogenitätstests sind jedoch während der klinischen Entwicklung von mAb (frühe klinische Studien) obligatorisch.⁴

6-MP, 6-Mercaptopurin; ACG, American College of Gastroenterologists; ACR, American College of Rheumatology; ADA, Anti-Arzneimittel-Antikörper; AZA, Azathioprin; BSG, British Society of Gastroenterology; CED chronisch-entzündliche; mAb, monoklonaler Antikörper; MTX, Methotrexat; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor.

1. Lichtenstein GR, et al. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:481–517; 2. Lamb CA, et al. *Gut.* 2019;68:s1–106; 3. Fraenkel L, et al. *Arthritis Care Res.* 2021;73:924–39;

4. Borregón M, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89:577–84.