

**Inmunogenicidad de los inhibidores
del punto de control inmunitario:
¿Cuáles son las implicaciones
para la práctica clínica?**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Prof. Peter Galle

Universidad de Mainz,
Mainz, Alemania



Dr. Víctor Moreno

START Madrid-FJD,
Hospital Fundación Jiménez Díaz,
Madrid, España



Dra. Vibeke Strand

Stanford Escuela
Universitaria de Medicina,
Palo Alto, CA, EE. UU.



Programa

Posible impacto de los ADA en pacientes oncológicos: Lecciones de reumatología

**Los ADA y los inhibidores del punto de control inmunitario:
¿Qué sabemos hasta ahora?**

Gestión de los ADA en la clínica oncológica

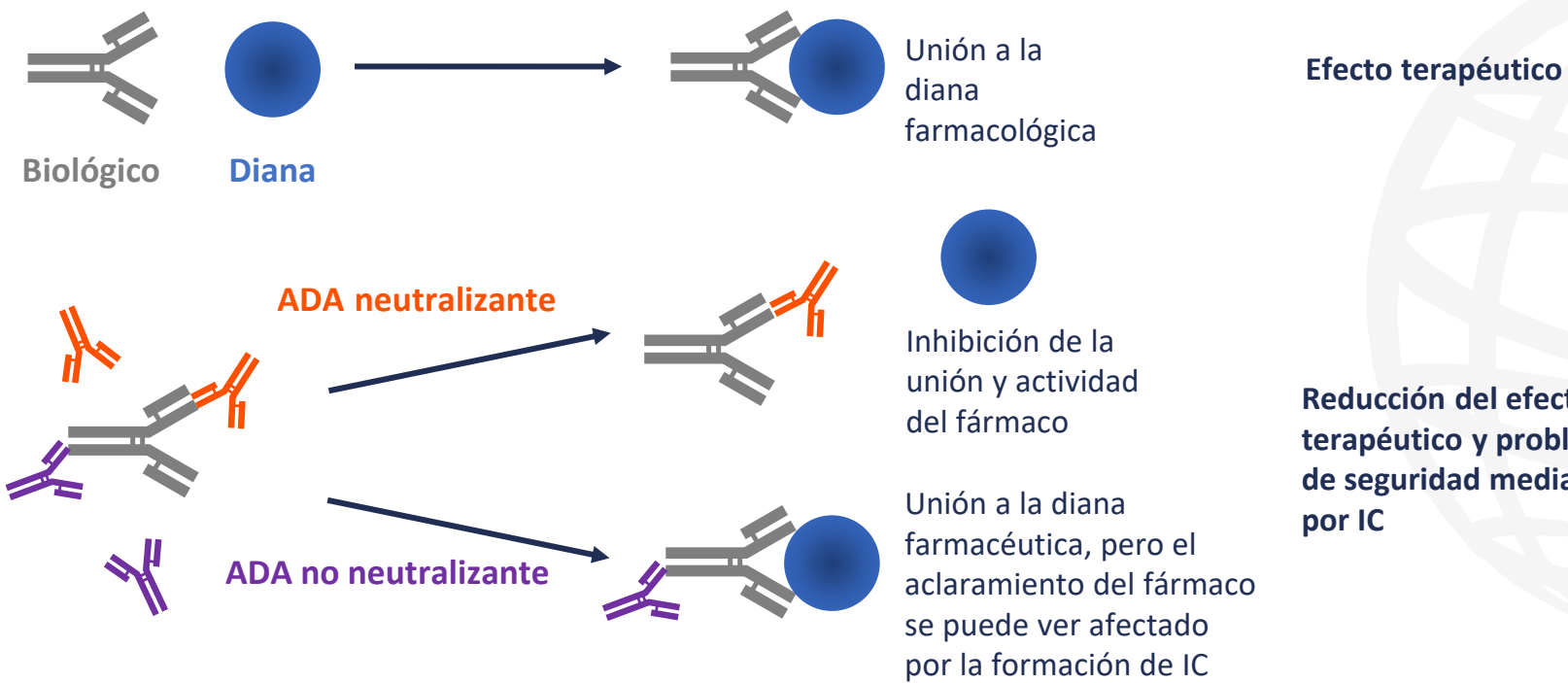
Posible impacto de los ADA en pacientes oncológicos: Lecciones de reumatología

Prof. Peter Galle

Universidad de Mainz,
Alemania



Terapias biológicas y ADA^{1,2}



ADA, anticuerpo antifármaco; IC, inmunocomplejo.

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

Terapias biológicas y ADA

Factores que influyen en la inmunogenicidad:



Relacionados con los fármacos
p. ej., estructura y secuencia biológica



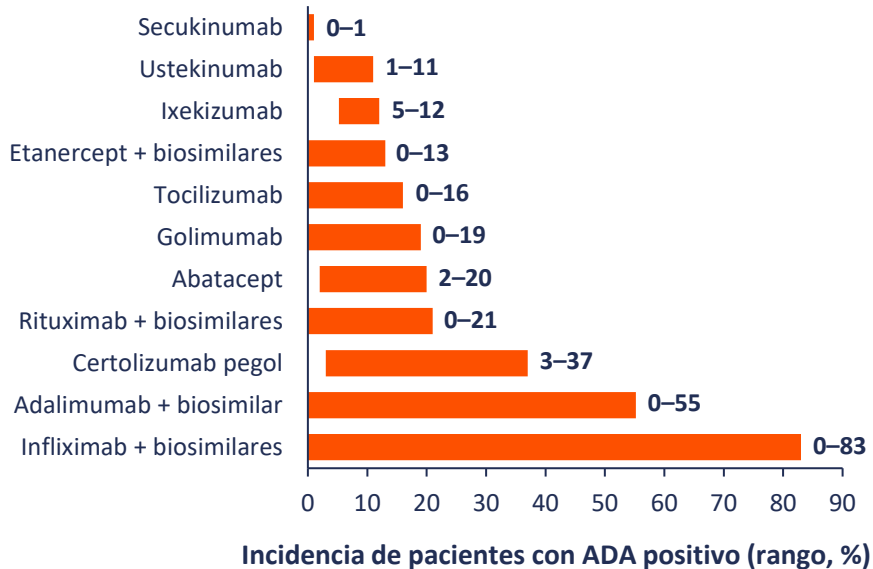
Relacionados con el tratamiento
p. ej., dosis, vía de administración, medicamentos concomitantes



Relacionados con el paciente
p. ej., tipo de enfermedad y actividad, genética

Experiencia con los ADA en enfermedades inflamatorias

Inmunogenicidad de los biológicos para enfermedades reumáticas¹



Reacciones adversas relacionadas con los ADA^{1,2}

- Reacciones en el lugar de la infusión y la inyección
- Hipersensibilidad retardada (p. ej., artralgia y enfermedad del suero)
- Rara vez, anafilaxis y eventos tromboembólicos



Gestión de los ADA¹

- La administración concomitante de MTX, AZA, MMF y LEF puede reducir la formación de ADA



Monitorización terapéutica de fármacos

- La TDM reactiva se considera el TR para optimizar la terapia anti-FNT en pacientes con EII³
- La TDM se puede utilizar para otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide¹



ADA, anticuerpo antifármaco; AZA, azatioprina; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FNT, factor de necrosis tumoral; LEF, leflunomida; MMF, micofenolato mofetilo; MTX, metotrexato; TDM, monitorización terapéutica de fármacos; TR, tratamiento de referencia.

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.

Los ADA y los inhibidores del punto de control inmunitario: ¿Qué sabemos hasta ahora?

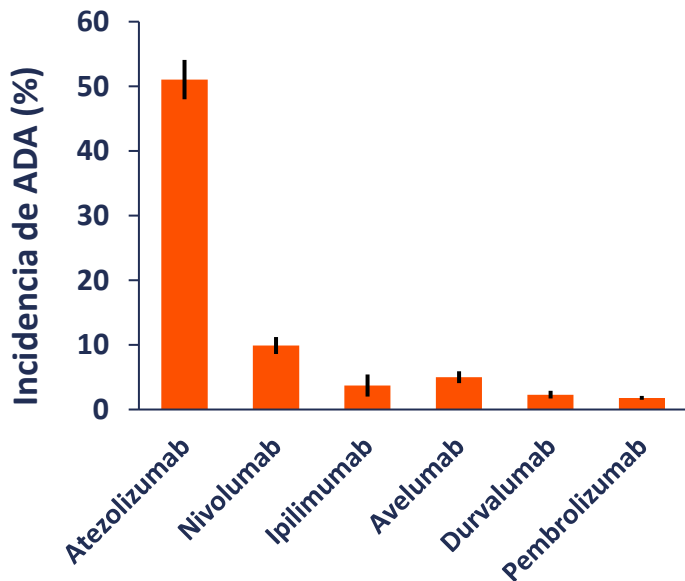
Prof. Peter Galle

Universidad de Mainz,
Alemania



Los ADA en pacientes tratados con ICI

Mayores incidencias notificadas de los ADA frente a los ICI (datos de la FDA y la EMA)^{1*}



Atezolizumab²

Metanálisis de 11 ensayos (N=7303) en tumores sólidos, incluidos los cánceres de pulmón, mama, renal, hepático y urotelial

- La SG y la SLP fueron más altas en el grupo de atezolizumab que en el grupo de control en pacientes con ADA+
- La eficacia de atezolizumab fue similar en los pacientes con ADA+ y ADA-
- Se observó un beneficio de atezolizumab en pacientes con ADA+ independientemente de la presencia de ADA neutralizantes
- Los datos sugieren cierta atenuación del beneficio de SG en los pacientes con ADA+ en comparación con los pacientes con ADA- (RHR 1,24; 95 % IC 1,013-1,247)

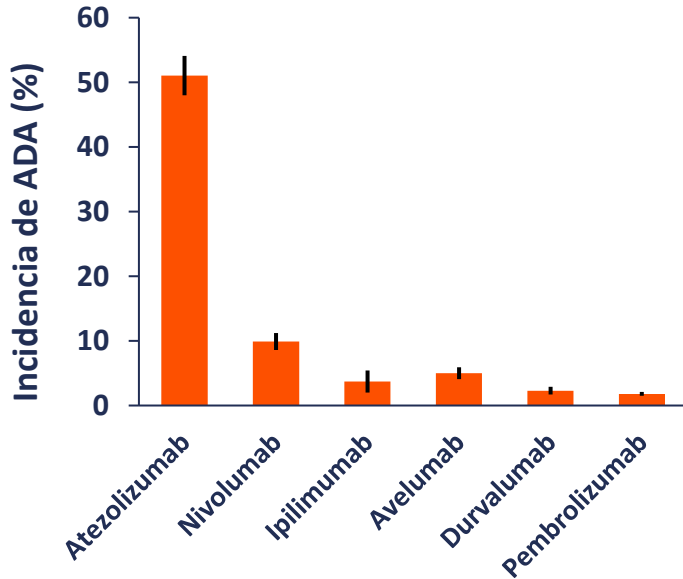
*Los datos son las medias de las mayores incidencias publicadas de la FDA y la EMA.

ADA, anticuerpo antifármaco; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; RHR, relación de cocientes de riesgos instantáneos; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

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

Los ADA en pacientes tratados con ICI

Mayores incidencias notificadas de los ADA frente a los ICI (datos de la FDA y la EMA)^{1*}



Pembrolizumab

- Metanálisis de 12 estudios (N=3655) en pacientes con melanoma; linfoma Hodgkin; cánceres de pulmón, cabeza y cuello; y cánceres colorrectal y urotelial²
 - El 1,8 % de los pacientes evaluables eran ADA+ y el 0,5 % tenían ADA neutralizantes
 - Los ADA no parecen tener ningún efecto en la exposición, seguridad o eficacia de pembrolizumab
- Estudio real de 41 pacientes con melanoma³
 - El 7 % presentó una reducción de los niveles del fármaco y un aumento de los ADA
 - No hay correlación entre la positividad de ADA y la progresión de la enfermedad

*Los datos son las medias de las mayores incidencias publicadas de la FDA y la EMA.

ADA, anticuerpo antifármaco; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario.

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.

Gestión de los ADA en la clínica oncológica

Prof. Peter Galle

Universidad de Mainz,
Alemania



Recomendaciones de las guías sobre inmunogenicidad



Guía de ACG 2019 sobre la enfermedad de Crohn¹

- La monoterapia anti-FNT es eficaz para mantener la remisión inducida por anti-FNT, pero debido al potencial de inmunogenicidad y pérdida de respuesta, debe considerarse la combinación con AZA/6-MP o MTX

Guías de BSG 2019 sobre la enfermedad intestinal inflamatoria²

- MTX puede utilizarse en combinación con infliximab para reducir la inmunogenicidad en la enfermedad de Crohn
- Se debe evaluar a los pacientes con EII entre 2 y 4 semanas después de completar las dosis de carga de terapia anti-FNT para valorar la respuesta y optimizar la dosis de mantenimiento según la respuesta clínica y los parámetros como los niveles de fármaco en suero y ADA
- Las opciones de tratamiento en caso de fracaso de la terapia anti-FNT inicial pueden basarse en los niveles de fármaco en suero y ADA



Guía de ACR 2021 sobre artritis reumatoide³

- Los pacientes tratados con AcM pueden requerir MTX continuo para prevenir la formación de ADA



La medición de ADA no está estandarizada ni se lleva a cabo de forma habitual en la práctica clínica oncológica, pero las pruebas de inmunogenicidad son obligatorias durante el desarrollo clínico de AcM (ensayos clínicos de fase inicial)⁴

6-MP, 6-mercaptopurina; ACG, American College of Gastroenterologists; AcM, anticuerpo monoclonal; ACR, American College of Rheumatology; ADA, anticuerpo antifármaco; AZA, azatioprina; BSG, British Society of Gastroenterology; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FNT, factor de necrosis tumoral; MTX, metotrexato.

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.