

**Immunogénicité des inhibiteurs de
point de contrôle immunitaires :
• quelles sont les implications pour la
pratique clinique ?**

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Panel d'experts



Pr Peter Galle

Université de Mayence,
Allemagne



Dr Victor Moreno

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



Dr Vibeke Strand

Faculté de médecine de
l'Université de Stanford,
Palo Alto, Californie,
États-Unis



Ordre du jour

**Impact potentiel des ADA chez les patients en oncologie :
leçons de la rhumatologie**

**ADA et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire :
que savons-nous jusqu'à présent ?**

Gestion des ADA dans la clinique d'oncologie

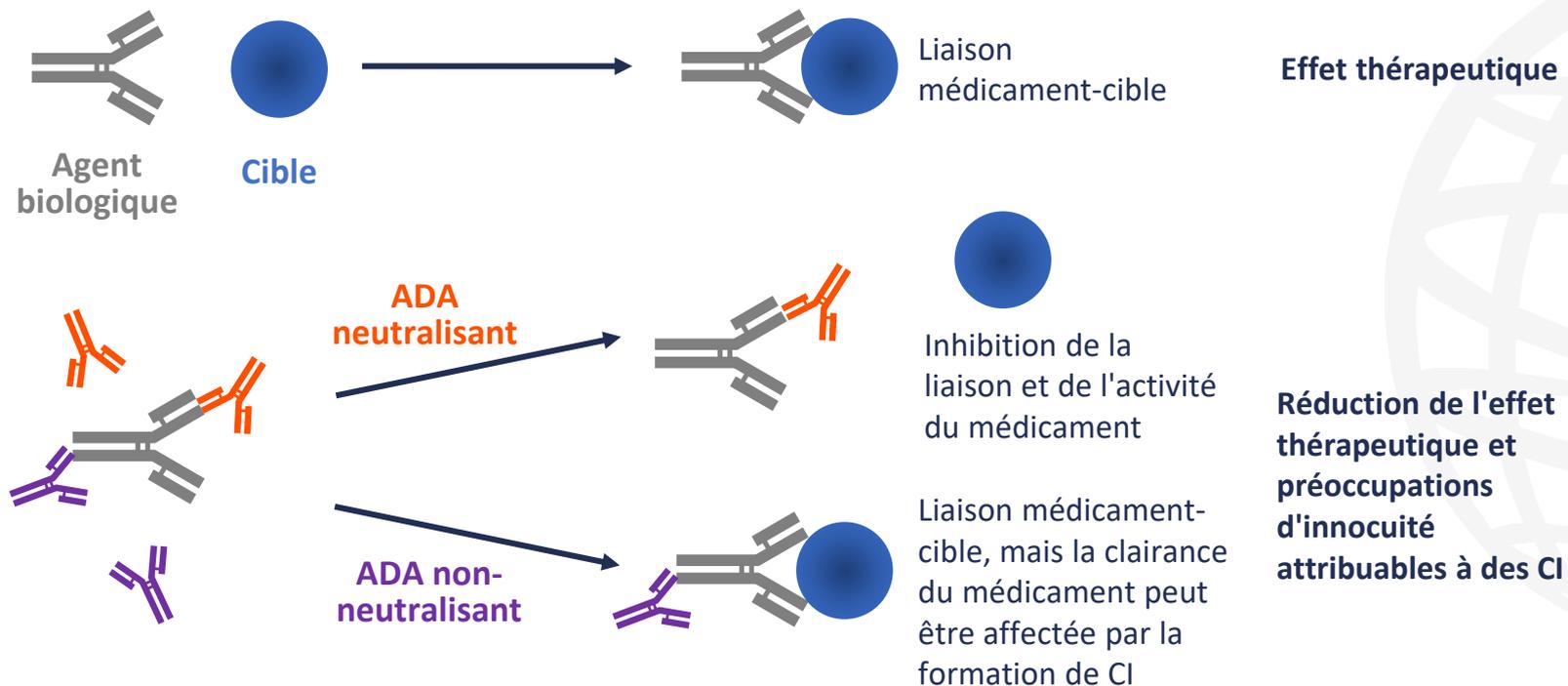
Impact potentiel des ADA chez les patients en oncologie : leçons de la rhumatologie

Pr Peter Galle

Université de Mayence,
Allemagne



Thérapies biologiques et ADA^{1,2}



ADA, anticorps anti-médicament ; CI, complexe immun.

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

Thérapies biologiques et ADA

Facteurs qui influencent l'immunogénicité :



Liés aux médicaments

ex. : séquence et structure biologique



Liés au traitement

ex. : posologie, voie d'administration, médicaments concomitants

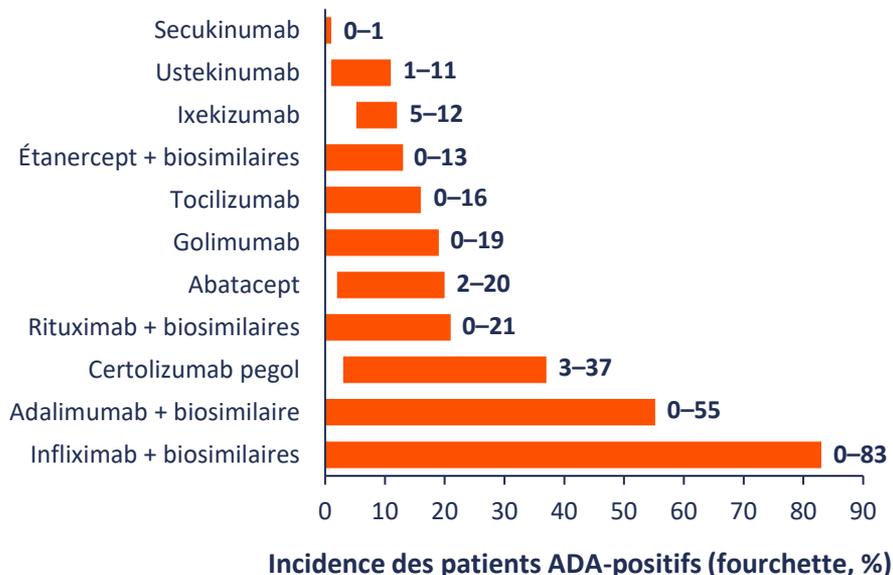


Liés aux patients

ex. : type et activité de la maladie, génétique

Expérience avec les ADA dans les maladies inflammatoires

Immunogénicité des agents biologiques pour les maladies rhumatiques¹



Réactions indésirables liées aux ADA^{1,2}

- Réactions au niveau du site de perfusion et d'injection
- Hypersensibilité retardée (ex. : arthralgie et maladie sérique)
- Rarement, anaphylaxie et événements thromboemboliques



Gestion des ADA¹

- L'administration concomitante de MTX, d'AZA, de MMF et de LEF peut réduire la formation d'ADA



Surveillance thérapeutique des médicaments

- Le STM réactif est considéré comme la NS pour optimiser la thérapie anti-FNT chez les patients atteints de MII³
- Le STM pourrait être utilisé pour d'autres maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde¹



ADA, anticorps anti-médicament ; AZA, azathioprine ; FNT, facteur de nécrose tumorale ; LEF, léflunomide ; MII, maladie inflammatoire de l'intestin ; MMF, mycophénolate mofétil ; MTX, méthotrexate ; NS, normes de soins ; STM, suivi thérapeutique des médicaments.

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 et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire : que savons-nous jusqu'à présent ?

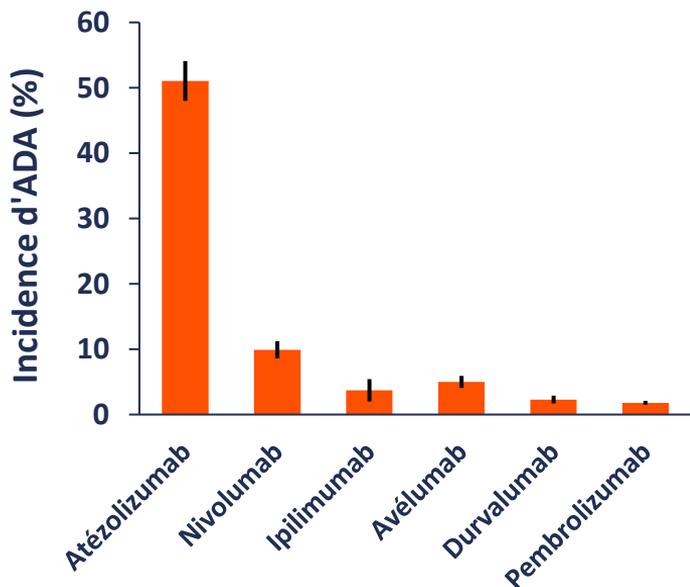
Pr Peter Galle

Université de Mayence,
Allemagne



Les ADA chez les patients traités avec des ICI

Incidence la plus élevée rapportée d'ADA par rapport aux ICI (données de la FDA et de l'EMA)^{1*}



Atézolizumab²

Méta-analyse de 11 essais (N=7 303) sur des tumeurs solides, y compris des cancers du poumon, du sein, du rein, du foie et urothéliaux

- La SG et la SSP étaient plus élevées dans le bras atézolizumab par rapport au bras témoin chez les patients ADA+
- L'efficacité de l'atézolizumab était similaire chez les patients ADA+ et ADA-
- Un bénéfice de l'atézolizumab a été observé chez les patients ADA+ indépendamment de la présence d'ADA neutralisants
- Les données suggèrent une certaine atténuation du bénéfice de SG chez les patients ADA+ par rapport aux patients ADA- (RHR 1,24 ; IC 95 % 1,013–1,247)

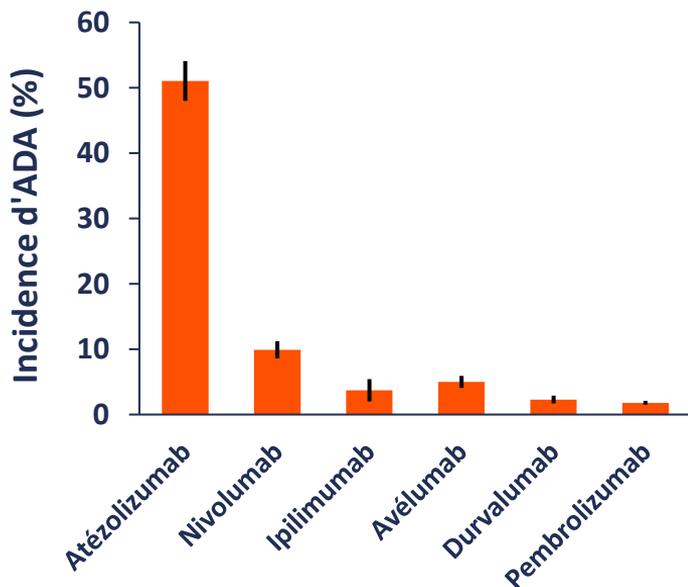
*Les données sont des moyennes des taux d'incidence les plus élevés publiés par la FDA et l'EMA.

ADA, anticorps anti-médicament ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, US Food and Drug Administration ; IC, intervalle de confiance ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; RHR, rapport de risque relatif ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression.

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

Les ADA chez les patients traités avec des ICI

Incidence la plus élevée rapportée d'ADA par rapport aux ICI (données de la FDA et de l'EMA)^{1*}



Pembrolizumab

- Méta-analyse de 12 études (N=3 655) chez des patients atteints de mélanome, de lymphome de Hodgkin, de cancers du poumon, de la tête et du cou et de cancers colorectaux et urothéliaux²
 - 1,8 % des patients évaluable étaient ADA+ et 0,5 % présentaient des ADA neutralisants
 - Les ADA ne semblaient pas avoir d'effet sur l'exposition, l'innocuité ou l'efficacité du pembrolizumab
- Étude en situation réelle de 41 patients atteints de mélanome³
 - 7 % présentaient une réduction des niveaux de médicaments et une augmentation des ADA
 - Aucune corrélation entre la positivité des ADA et la progression de la maladie

*Les données sont des moyennes des taux d'incidence les plus élevés publiés par la FDA et l'EMA.

ADA, anticorps anti-médicament ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, US Food and Drug Administration ; ICI, inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

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.

Gestion des ADA dans la clinique d'oncologie

Pr Peter Galle

Université de Mayence,
Allemagne



Recommandations des directives sur l'immunogénicité



Directives de l'ACG 2019 sur la maladie de Crohn¹

- La monothérapie anti-FNT est efficace dans le maintien de la rémission induite par des anti-FNT, mais en raison du potentiel d'immunogénicité et de perte de réponse, il convient d'envisager une association avec de la AZA/6-MP ou du MTX

Directives de la BSG 2019 sur la maladie inflammatoire de l'intestin²

- Le MTX peut être utilisé en association avec l'infliximab pour réduire l'immunogénicité dans la maladie de Crohn
- Les patients atteints de MII doivent être examinés 2 à 4 semaines après avoir terminé les doses de charge de thérapie anti-FNT afin d'évaluer la réponse et d'optimiser le dosage d'entretien en fonction de la réponse clinique et de mesures telles que les niveaux de médicament sérique et d'ADA
- Les options de traitement pour échec de la thérapie anti-FNT initiale peuvent être informées par les niveaux de médicament sérique et d'ADA



Directives de l'ACR 2021 sur l'arthrite rhumatoïde³

- Les patients traités avec des mAb peuvent nécessiter un traitement continu avec du MTX pour empêcher la formation d'ADA



La mesure des ADA n'est ni standardisée ni systématiquement effectuée dans la pratique clinique d'oncologie, mais des tests d'immunogénicité sont obligatoires pendant le développement clinique de mAb (essais cliniques de phase initiale)⁴

6-MP, 6-mercaptopurine ; ACG, American College of Gastroenterologists ; ACR, American College of Rheumatology ; ADA, anticorps anti-médicament ; AZA, azathioprine ; BSG, British Society of Gastroenterology ; FNT, facteur de nécrose tumorale ; mAb, anticorps monoclonal ; MII, maladie inflammatoire de l'intestin ; MTX, méthotrexate.

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.