

Enfermedad Injerto contra Huésped: Avances en la Prevención y el Tratamiento

**Simposio de Supervivencia
Celebrando una Segunda Oportunidad
en la Vida**

29 de Abril – 5 de Mayo, 2023



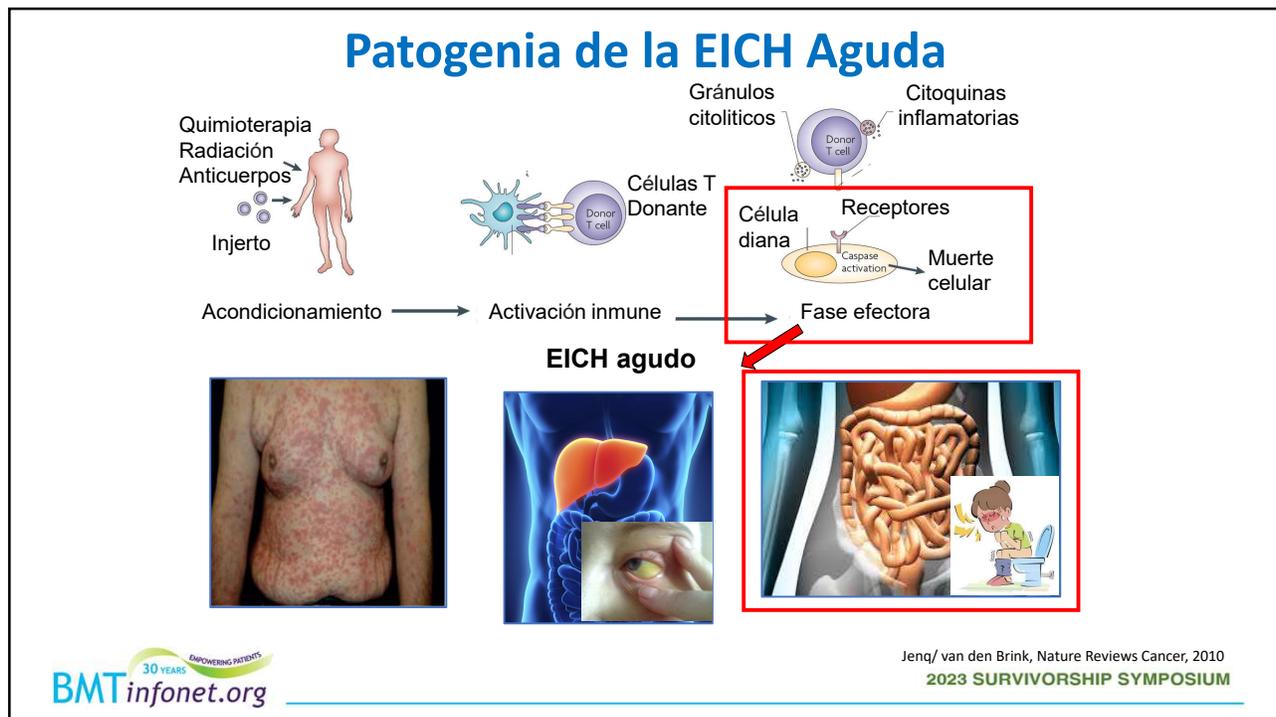
Doris Ponce, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

1

Enfermedad de Injerto contra Huesped (EICH)

La EICH es una complicación del trasplante donde el sistema inmune del donante “ataca” al huésped o paciente.

2



3

EICH Agudo

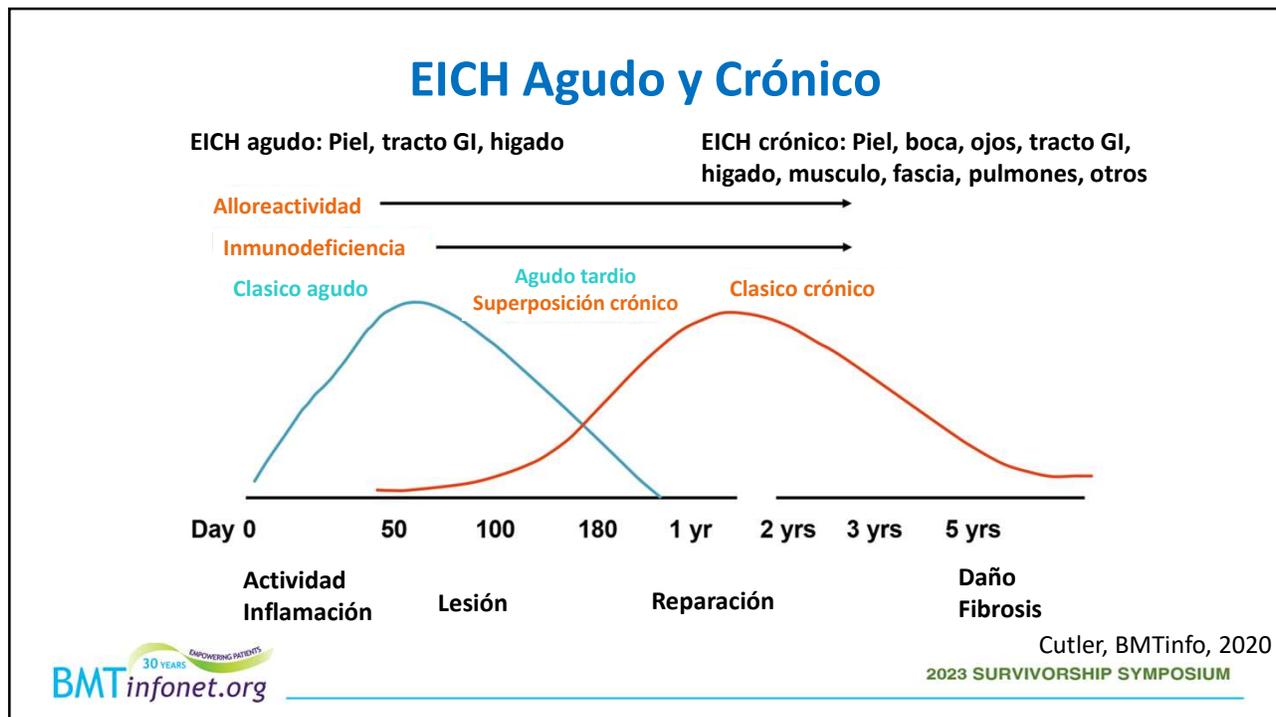
- La frecuencia es aproximadamente 30-60%.
- Usualmente comienza dentro de 100 días después del trasplante (<30 días), pero puede ocurrir de manera tardía.
- El diagnóstico es clínico. Biopsia puede ayudar a excluir otras causas como reacción a medicamentos o infección.
- Puede afectar 3 órganos diana:
 - Piel
 - Tracto gastrointestinal
 - Hígado

Órgano	At diagnosis (%)	At maximum grade (%)
Piel	54.1	53.3
Tracto GI sup	50.1	56.8
Tracto GI inf	31.2	42.3
Hígado	3.6	7.2
Piel solamente	35.6	24.6
≥ 2 órganos	33.1	46.1

La piel y el tracto GI son los más comúnmente afectados

Holtan, BMT 2022
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

4



5

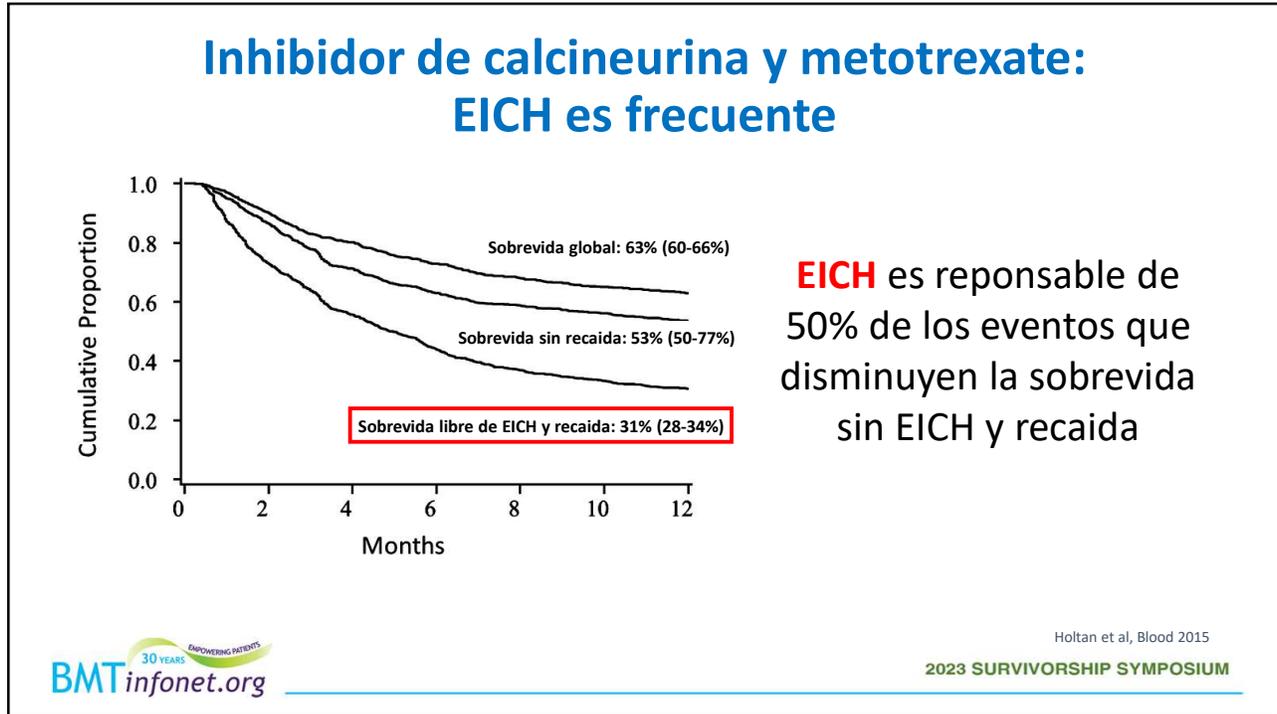
Profilaxis de la EICH

- Drogas inhibidoras de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) con metotrexato (MTX)
- Ciclofosfamida post-trasplante (PTCY)
- Abatacept, tacrolimus (tacro) y MTX
- Micofenolato de mofetilo + droga inhibidora de calcineurina (standard en trasplante de cordón umbilical)
- Depleción de células T (eliminar las células inmunes)

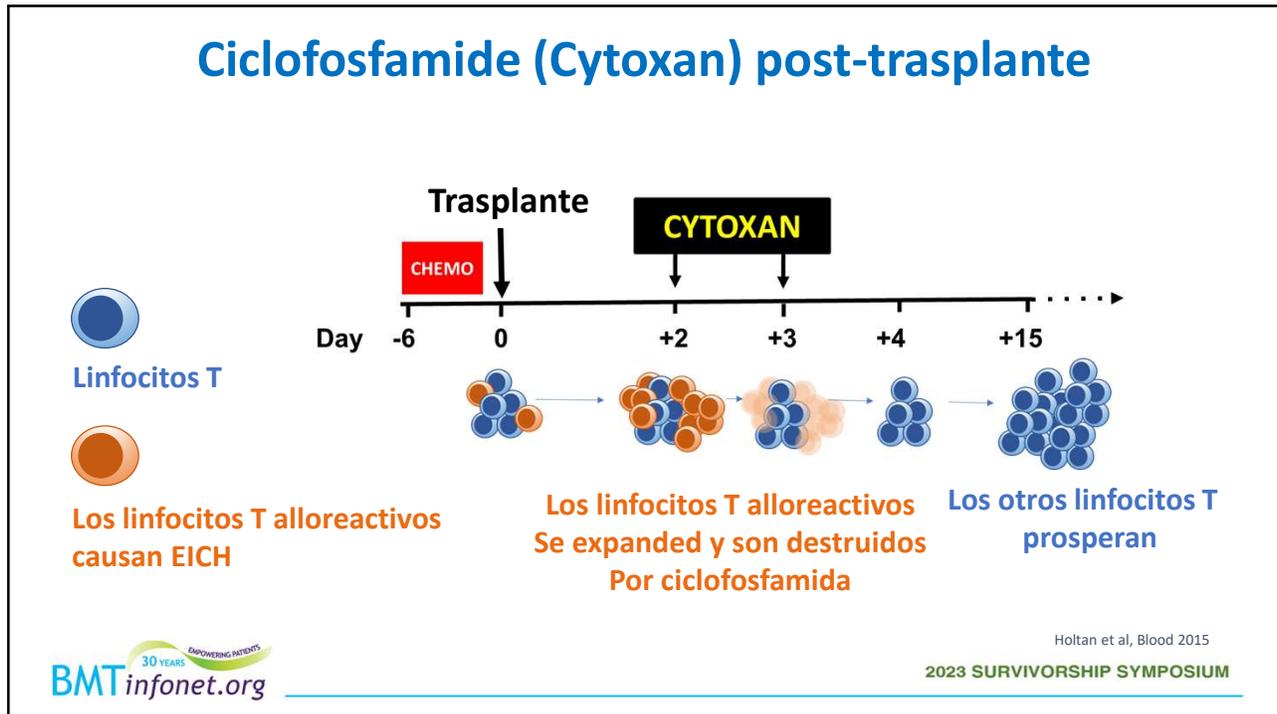
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

BMTinfonet.org

6



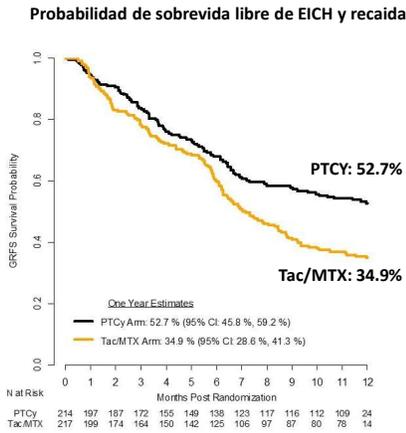
7



8

PTCY, Tacrolimus y Micofenolato: Resultados fase 3, BMT CTN 1703

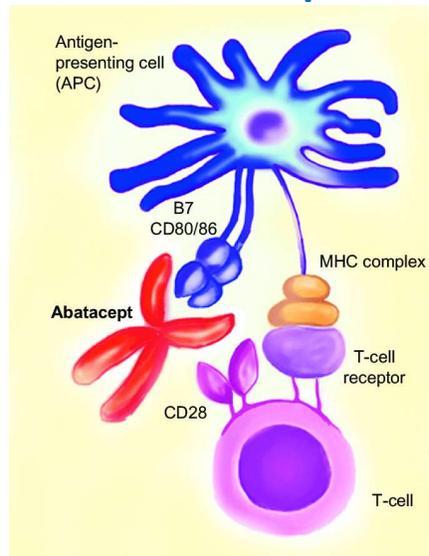
Nuevo standard en la prevención de EICH en trasplante de intensidad reducida



Resultados	PTCy	Tacro/MTX	P value
Día 100 EICH grade III-IV	6.3%	14.7%	0.001
1-año EICH crónico	21.9%	35.1%	0.005
1-año recaída	20.8%	20.2%	0.9
1-año sobrevida global	76.8%	72.6%	0.3
Día 28 emprendimiento	90.3%	93.4%	0.03
Día 100 plaquetas	79.5%	83.7%	<0.001
Grado 3 infección	12.2%	13.3%	0.8
Grado 2 infección	33.7%	23.5%	0.002
Day 100 chimera (>95% donante)	68.6%	67.8%	0.8

9

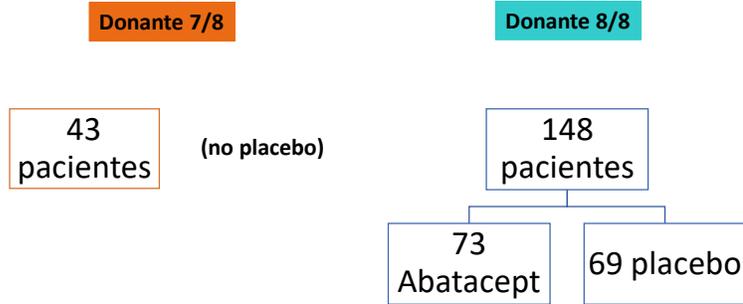
Abatacept: Como funciona?



Abatacept selectivamente inhibe la co-estimulación de los linfocitos T al unirse al receptor **CD80/CD86** en las células presentadora de antígeno

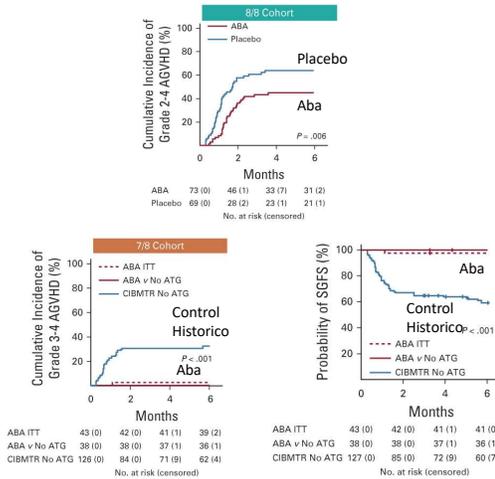
10

Estudio de Abatacept (fase 2)



11

Abatacept, Tacro, MTX en la prevención de EICH



Donante 8/8

- Disminucion EICH agudo grado 2-4

Donante 7/8

- Disminucion EICH agudo grado 2-4 y 3-4
- Aumento de la sobrevivida global, y sin EICH/recaida

*EICH cronico: sin diferencia

12

Abatacept

Aprobado por el FDA el 15 de Diciembre 2021 para la prevención de EICH en adultos y niños ≥ 2 años en trasplante compatible o 7/8.

13

ORCA-T

Celulas Donante



Celulas madre



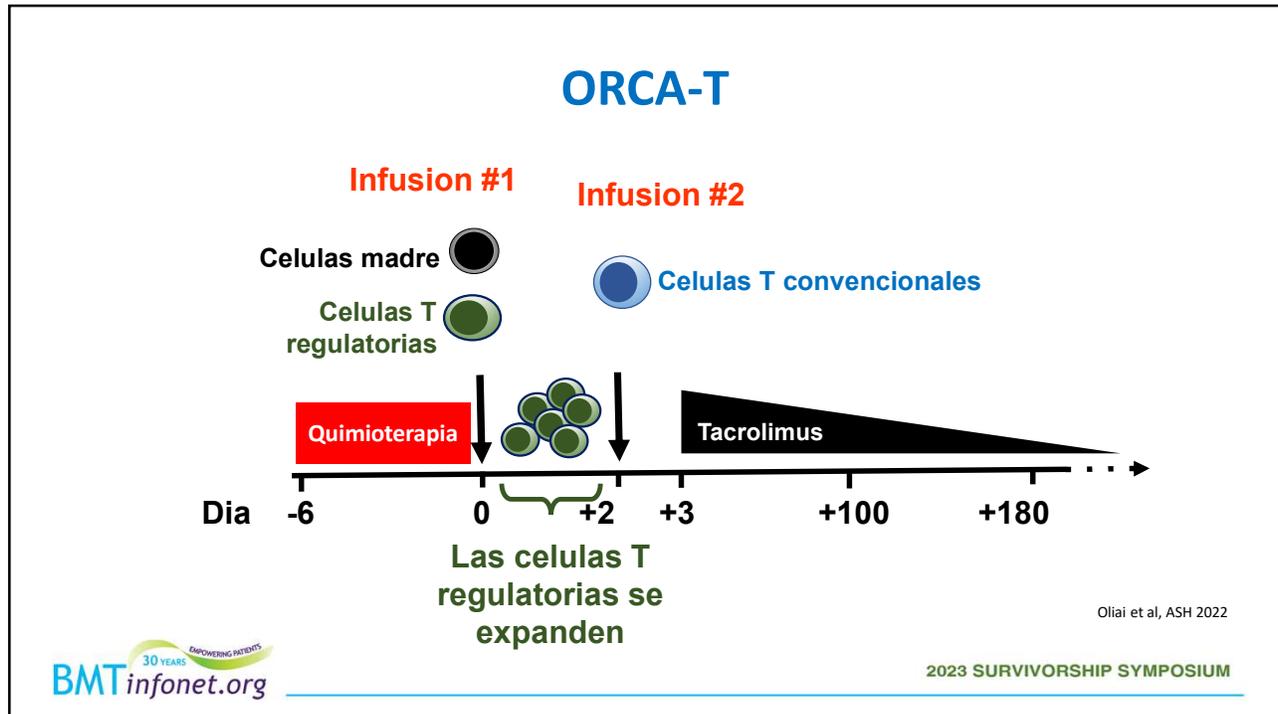
Celulas T regulatorio



Celulas T convencionales

Oliai et al, ASH 2022

14



15

Resultados ORCA-T

	ORCA-T (n = 127)	CIBMTR Control (n = 375)
EICH agudo grado 3-4 al dia 180 post-trasplante	5%	16%
EICH crónico al 1 año post-trasplante	6%	38%
Sobrevida libre de recaída al 1 año post-trasplante	81%	62%
Mortalidad relacional con el trasplante al 1 año post-trasplante	5%	10%
Sobrevida global al 1 año post-trasplante	91%	68%

Oliai et al, ASH 2022

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

BMT 30 YEARS EMPOWERING PATIENTS infonet.org

16

Flora Gastrointestinal y Trasplante

Diversidad de la flora después de trasplante

Diversidad de flora gastrointestinal (Índice de Shannon)

Días post-trasplante

Jenq et al. JEM 2012

Mortalidad de EICH según la diversidad de la flora

Incidencia acumulada (%)

Años post-trasplante

Jenq et al. BBMT 2015

La EICH está asociado a baja diversidad de la flora.

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

17

Prevención de EICH a través de la microbiota: Ensayo clínico SER-155

SER-155 es un producto ecobiótico que contiene 16 cepas bacterianas que han sido seleccionadas por sus propiedades en mantener los intestinos sanos

A. Grupo 1: Estudio Abierto

15 Pacientes

Periodo de Tratamiento: 2 ciclos de SER-155

A. Grupo 2: Placebo-Control

60 Pacientes

Grupo 2A: 30 Pacientes Placebo

Grupo 2B: 30 Pacientes Periodo de Tratamiento: 2 ciclos de SER-155

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

18

Tratamiento EICH Agudo

19

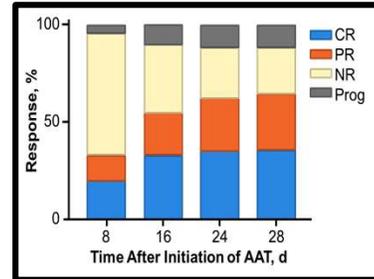
Tratamiento: Corticoesteroides

- Corticosteroides (prednisona o metilprednisolona) vía oral ó endovenoso
- Continuar ó añadir la droga inmunosupresora inicial
- Esteroides tópicos (ej. Piel)
 - **Responde**-> **bajar la dosis** de esteroides gradualmente
 - **No responde (refractario)** -> **ruxolitinib** ó **ensayo clínico**

20

Alfa-1 antitripsina (AAT)

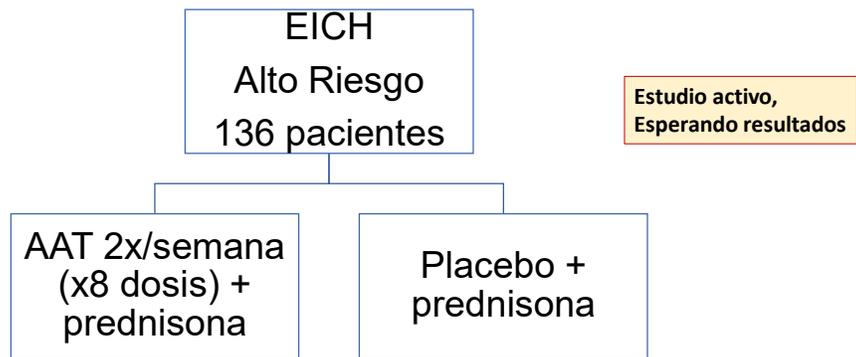
- Inhibidor de proteasa con efecto antiinflamatorio y protector de tejidos.
- Estudio fase 2 en pacientes EICH agudo refractario mostro una respuesta al Dai 28 de 65%



Magenau et al, *Blood* 2022

21

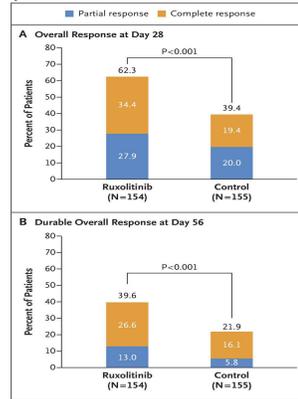
BMT CTN: Alfa-1 Antitripsina (AAT) para EICH de Alto Riesgo, Fase 2/3 (MODULAATE)



22

Tratamiento de EICH refractario: Ruxolitinib

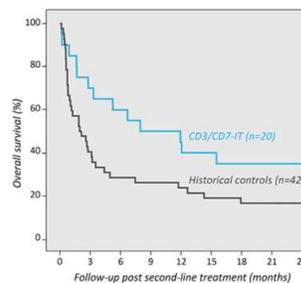
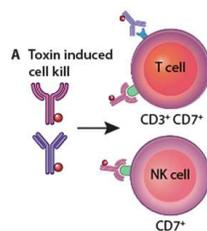
- **Mecanismo de acción:** inhibidor de JAK1/2 (cascada inflamatoria)
- **Dosis:** 5-10 mg cada 12 horas
- **Tiempo de respuesta:** 5 días
- **Efectos secundarios:**
 - Baja cuenta celular
 - Alteración del hígado
 - Infección y reactivación de virus



23

T-Guard

- **Anti CD3/CD7** que induce la destrucción de células T y células NK, disminuyendo la activación de células T
- Estudio fase I/II: **respuesta al tratamiento day 28 de 60%** (50% respuesta completa)

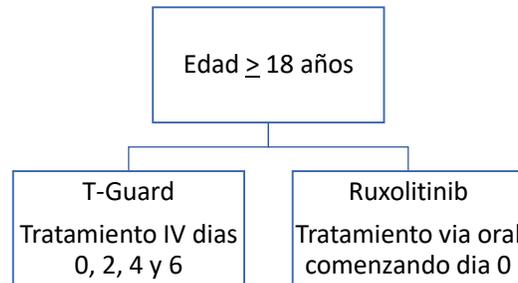


Growth et al. *BBMT* 2019.

24

T-Guard

- Estudio randomizado fase 3, comparando la eficacia de T-Guard a ruxolitinib en EICH agudo grade 3-4, BMT CTN (NCT04934670)
- Objetivo primario: respuesta completa al tratamiento al día 28



25

EICH Crónico

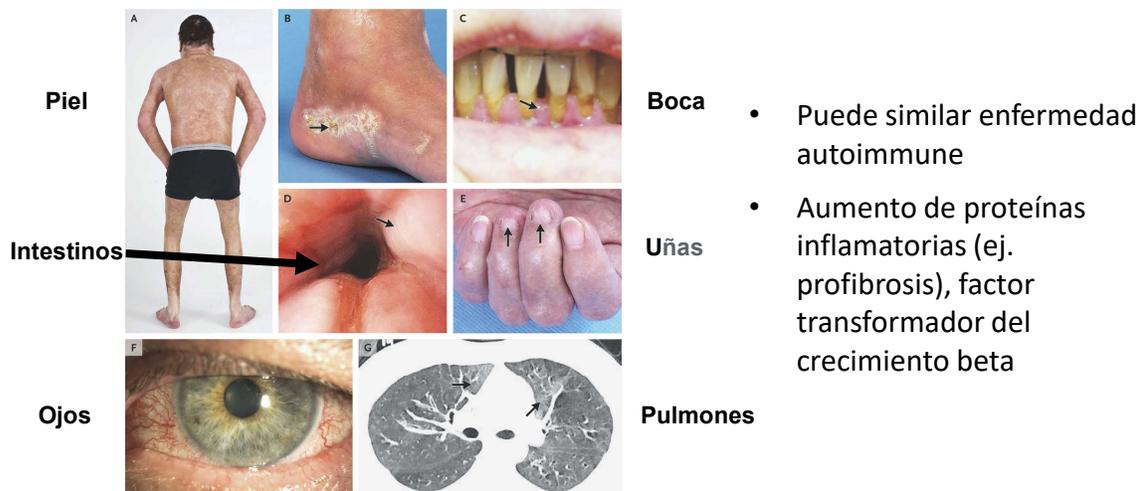
26

EICH Crónico

- Complicación común después de trasplante.
- Aproximadamente 30-40% de los pacientes requiere tratamiento para EICH crónico
- Los síntomas de EICH usualmente se presentan durante el **1^{er} año** de trasplante (90%).
- Frecuentemente ocurre cuando se baja la dosis de la inmunosupresión.
- Puede comenzar tan pronto como 2 meses y tan tarde como 7 años.

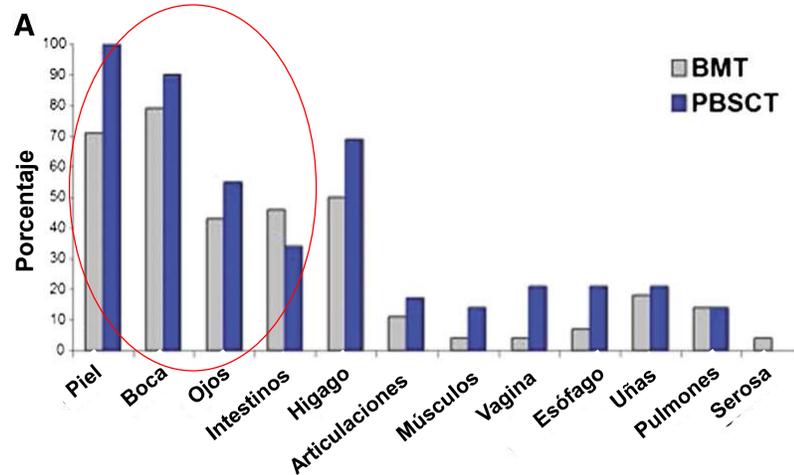
27

Organos Afectados en EICH



28

Organos mas frecuentemente afectados



29

Tratamiento Topico o Localizado

- EICH crónico leve ó en combinación con tratamiento sistémico para acelerar respuesta localizada.
- **Ojos**: oclusión del conducto lagrimal, lágrimas artificiales, lentes PROSE
- **Oral**: esteroides tópicos (enjuague ó unguento)
- **Vaginal**: esteroides tópicos y terapia de dilatación
- Sialagogos: pilocarpina y cevimeline
- **Pulmones**: regimen F/M (fluticasone inhalado, Montelukast)

30

Tratamiento Sistémico

- **Corticosteroides (prednisona)**
- Pacientes con **enfermedad moderada-severa**:
 - ≥ 3 órganos
 - Enfermedad moderada ó severa
 - Afectación pulmonar
- EICH menos severo pero de **alto-riesgo**:
 - Bajo nivel de plaquetas
 - Elevación de bilirrubina
 - Inicio de enfermedad durante tratamiento con corticoesteroides

31

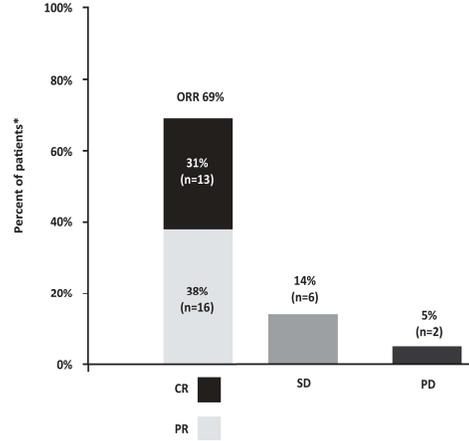
Respuesta al Tratamiento

- Pronto inicio del tratamiento está asociado con una mejor respuesta.
- Pacientes que no responden ó son corticoesteroides dependientes, requieren tratamiento de segunda línea.
- La EICH y su tratamiento pueden afectar la calidad de vida

32

Ibrutinib: Inhibitor BTK. Tratamiento aprobado por el FDA para EICH Crónico Refractario

- **Mecanismo de acción:** Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton y linfocito T quinasa IL-2 inducible.
- Ensayo clínico fase 2: respuesta a tratamiento.
 - Mediana de tiempo hasta la respuesta: **12.3 semanas (4.1-42.1)**
 - Respuesta al tratamiento 69%



Miklos D et al, Blood 2017
Waller EK et al, BBMT 2019

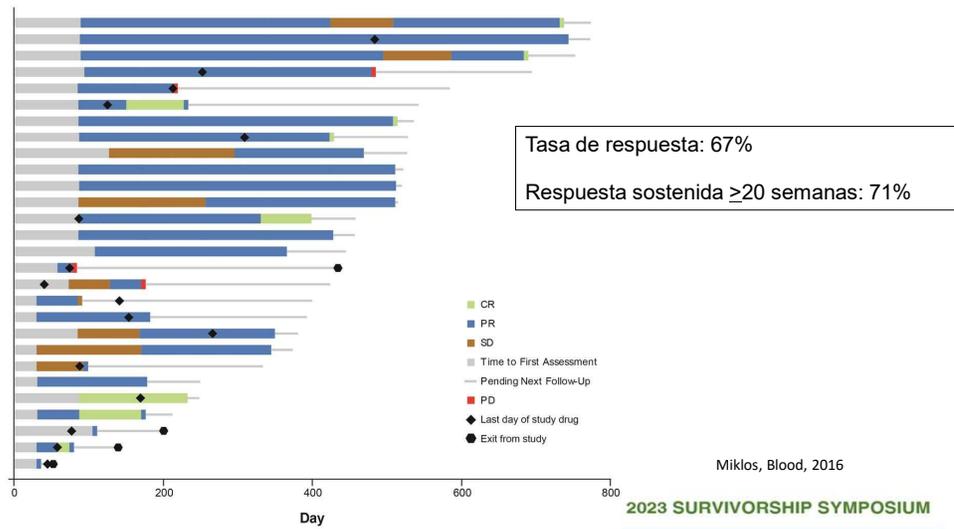
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM



33

Ibrutinib: Duración de Respuesta

Figure 1. Duration of Response Among Responders (n=28)



Miklos, Blood, 2016

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM



34

Efectos Adversos de Ibrutinib

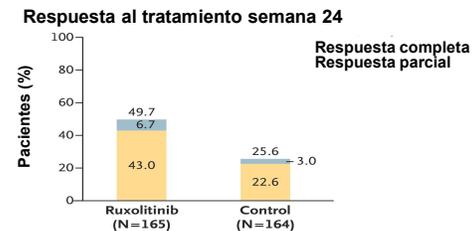
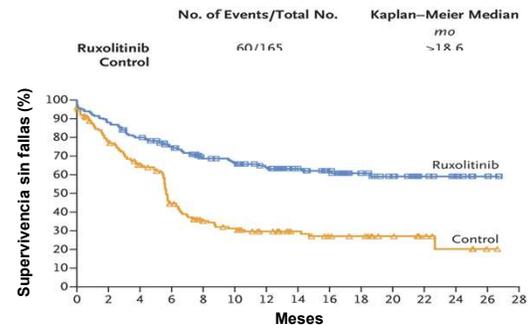
- Fatiga
- Diarrea
- Neumonía
- Hipertensión
- Sangrado
- Arritmia cardíaca

Adverse event (N = 42)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	5 (12)	14 (33)	5 (12)	0	0
Diarrhea	7 (17)	4 (10)	4 (10)	0	0
Muscle spasms	8 (19)	3 (7)	1 (2)	0	0
Nausea	8 (19)	3 (7)	0	0	0
Bruising	6 (14)	4 (10)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	3 (7)	5 (12)	0	0	0
Pneumonia	1 (2)	0	4 (10)	1 (2)	1 (2)
Pyrexia	4 (10)	1 (2)	2 (5)	0	0
Headache	3 (7)	2 (5)	2 (5)	0	0
Fall	6 (14)	1 (2)	0	0	0
Cough	4 (10)	2 (5)	0	0	0
Constipation	3 (7)	2 (5)	0	0	0
Dyspnea	4 (10)	0	1 (2)	0	0
Hyperglycemia	1 (2)	1 (2)	3 (7)	0	0
Hypokalemia	0	2 (5)	3 (7)	0	0
Peripheral edema	1 (2)	4 (10)	0	0	0

35

Ruxolitinib en EICH Crónico

- Después de falla de 1-2 líneas de tratamiento
- Pacientes >12 años
- Mediana de tiempo hasta respuesta: 2 meses (0.5-6)
- Efectos secundarios similares al tratamiento de EICH agudo



36

REACH 3: Efectos Adversos

Table 2. Adverse Events up to Week 24 in 5% or More of Patients Treated with Ruxolitinib.*

Adverse Event	Ruxolitinib (N = 165)		Control (N = 158)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
number of patients with event (percent)				
Any	161 (97.6)	94 (57.0)	145 (91.8)	91 (57.6)
Hematologic event				
Anemia	48 (29.1)	21 (12.7)	20 (12.7)	12 (7.6)
Thrombocytopenia†	35 (21.2)	25 (15.2)	23 (14.6)	16 (10.1)
Neutropenia	18 (10.9)	14 (8.5)	8 (5.1)	6 (3.8)
Gastrointestinal event				
Diarrhea	17 (10.3)	1 (0.6)	21 (13.3)	2 (1.3)
Nausea	15 (9.1)	0	16 (10.1)	2 (1.3)
Vomiting	12 (7.3)	0	10 (6.3)	2 (1.3)
Constipation	12 (7.3)	0	8 (5.1)	0
Infection				
Pneumonia	18 (10.9)	14 (8.5)	20 (12.7)	15 (9.5)
Upper respiratory tract infection	14 (8.5)	0	13 (8.2)	2 (1.3)
Urinary tract infection	11 (6.7)	1 (0.6)	5 (3.2)	2 (1.3)
Nasopharyngitis	10 (6.1)	0	6 (3.8)	0
BK virus infection	9 (5.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Cytomegalovirus infection or reactivation	9 (5.5)	2 (1.2)	13 (8.2)	0
Laboratory abnormality				
Alanine aminotransferase increased	25 (15.2)	7 (4.2)	7 (4.4)	0
Creatinine increased	23 (13.9)	0	7 (4.4)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	16 (9.7)	3 (1.8)	4 (2.5)	1 (0.6)
Hypertriglyceridemia	16 (9.7)	8 (4.8)	13 (8.2)	6 (3.8)
γ-glutamyltransferase increased	15 (9.1)	11 (6.7)	5 (3.2)	3 (1.9)
Hyperglycemia	13 (7.9)	8 (4.8)	5 (3.2)	3 (1.9)
Hypokalemia	13 (7.9)	3 (1.8)	16 (10.1)	7 (4.4)
Cholesterol increased	12 (7.3)	4 (2.4)	7 (4.4)	3 (1.9)
Amylase increased	11 (6.7)	5 (3.0)	3 (1.9)	0
Lipase increased	10 (6.1)	4 (2.4)	2 (1.3)	1 (0.6)
Hypercholesterolemia	9 (5.5)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
Hyperkalemia	9 (5.5)	3 (1.8)	4 (2.5)	1 (0.6)
Other				
Hypertension	26 (15.8)	8 (4.8)	20 (12.7)	11 (7.0)
Pyrexia	26 (15.8)	3 (1.8)	15 (9.5)	2 (1.3)
Cough	17 (10.3)	0	11 (7.0)	0
Fatigue	17 (10.3)	1 (0.6)	12 (7.6)	3 (1.9)
Dyspnea	16 (9.7)	3 (1.8)	10 (6.3)	2 (1.3)
Headache	14 (8.5)	2 (1.2)	12 (7.6)	1 (0.6)
Peripheral edema	12 (7.3)	1 (0.6)	14 (8.9)	0
Back pain	11 (6.7)	1 (0.6)	11 (7.0)	0
Insomnia	11 (6.7)	0	6 (3.8)	0
Myalgia	11 (6.7)	0	5 (3.2)	0
Arthralgia	10 (6.1)	0	8 (5.1)	0

* The safety data include all patients who received at least one dose of study drug.
† Included are events recorded as thrombocytopenia and decreased platelet count.

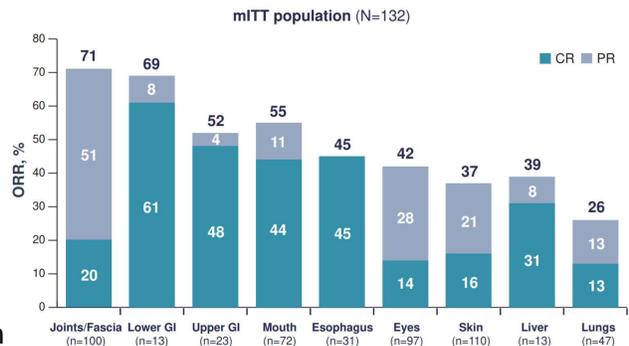
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM



37

Belumosudil en EICH Refractario

- Bloquea ROCK2, tiene efecto dól como **antiinflamatorio y antifibrótico**
- Indicación: 2 ó mas líneas de tratamiento
- Respuesta **74-77%**. La mediana de respuesta **5 semanas**, 91% lo hicieron en los primeros 6 meses
- **Efectos adversos:** infección, cansancio, náusea, diarrea, dolor de cabeza, y presión alta.



Cutler CS, et al. *Blood*. 2021;138(22):2278-2289.

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM



38

Efectos Adversos de Belumosudil

Todos los grados $\geq 20\%$

Fatiga	38%
Diarrea	33%
Nausea	31%
Tos	28%
Infeccion respiratoria	27%
Dolor de cabeza	24%
Edema	23%
vomitos	21%
espamos musculares	20%

Grade ≥ 3 in $\geq 5\%$ de los pacientes

Neumonia	8%
Hipertension	6%
Aumento de glucosa	5%

Cutler CS, et al. *Blood*. 2021;138(22):2278-2289.

39

Fotoaféresis Extracorporea

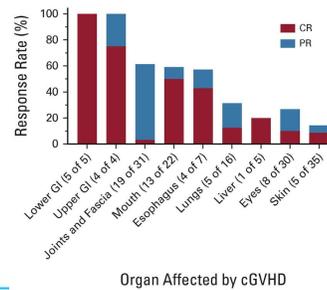
- Procedimiento basado en leucoforesis
- Menor riesgo de infección
- Respuesta en 4-6 meses
- Ensayo clínico: 40% de respuesta, reducción de corticoesteroides más rápido
- Complicaciones más comunes:
 - Infección del catéter
 - Anemia
 - Cansancio



40

Axatilimab: Ensayo clinic Fase I/II (AGAVE-201)

- Anticuerpo anti CSF-1R, bloquea a las celulas macrofagos que estan involucrados in EICH
- 40 pacientes con EICH avanzado (65% previamente tratado con ibrutinib, 52% ruxolitinib, 20% belumosudil)
- Infusion IV cada 2 o 4 semanas
- 67% de los pacientes respondieron al tratamiento, mejoria en todos los organos afectados
- Tiempo de respuesta: 4-5 semanas
- La droga fue bien tolerada



Kitko, JCO, 2023.

41

Conclusiones

- Es incierto quien desarrollara EICH, pero hay ciertos factores de riesgo que pueden aumentar los chances de enfermedad
- EICH agudo ocurre frecuentemente después de trasplante
- La primera línea de tratamiento es corticosteroides
- Ruxolitinib es el único tratamiento aprobado para la EICH agudo refractaria
- EICH crónico es frecuente y usualmente afecta la piel, boca y ojos
- EICH puede afectar la calidad de vida
- Nuevas drogas han sido aprovadas por el FDA para el tratamiento to EICH crónico
- La EICH crónico puede simular otras enfermedades

42

Reconocimiento a mi grupo multidisciplinario de EICH:

- Dermatología, medicina de rehabilitación, dentista, nutrición
- Enfermeras de EICH
- Farmaceutas
- Trabajadores sociales
- Mis pacientes
- BMT Infonet



43



Preguntas?



Doris Ponce, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center GVHD Clinic

44

¡Háganos saber cómo BMT InfoNet puede ayudarlo!



Visite nuestro sitio web: bmtinfonet.org

Envíenos un correo electrónico: help@bmtinfonet.org

Llámenos al teléfono: 888-597-7674 o 847-433-3313

¡Estamos aquí para ayudarlo en cada paso
del camino!