

# 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



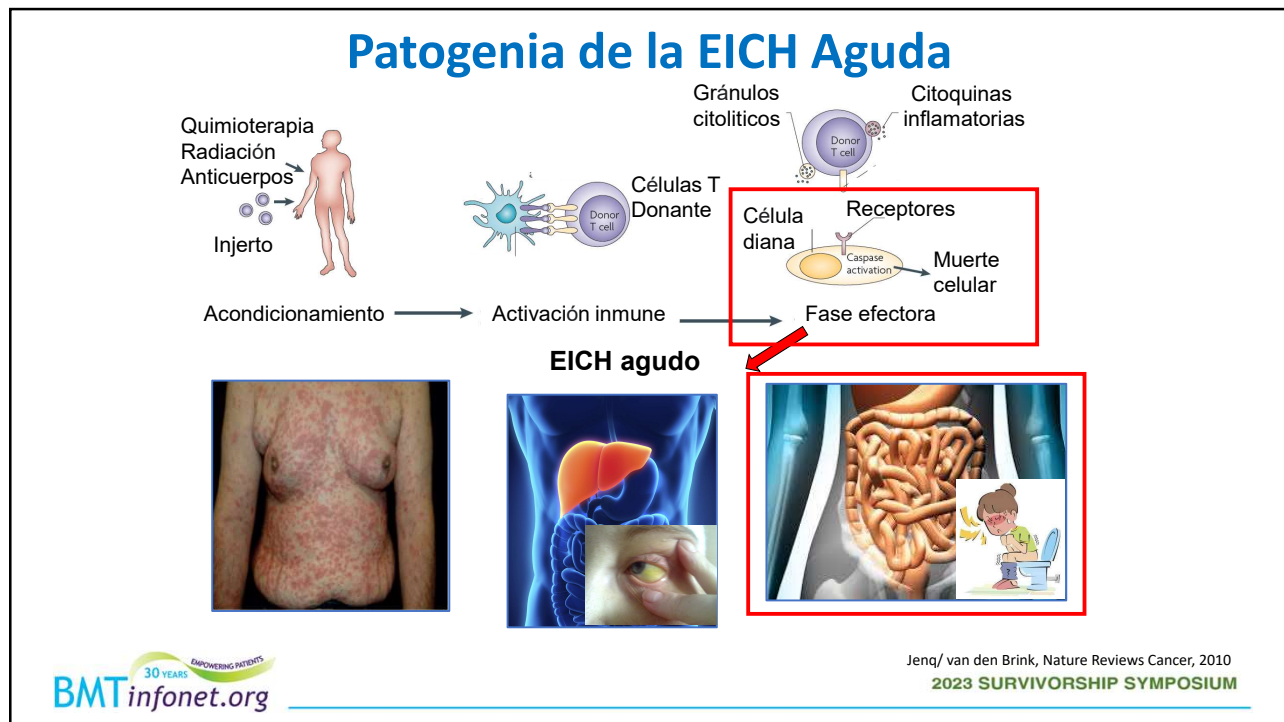
**Doris Ponce, MD**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

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

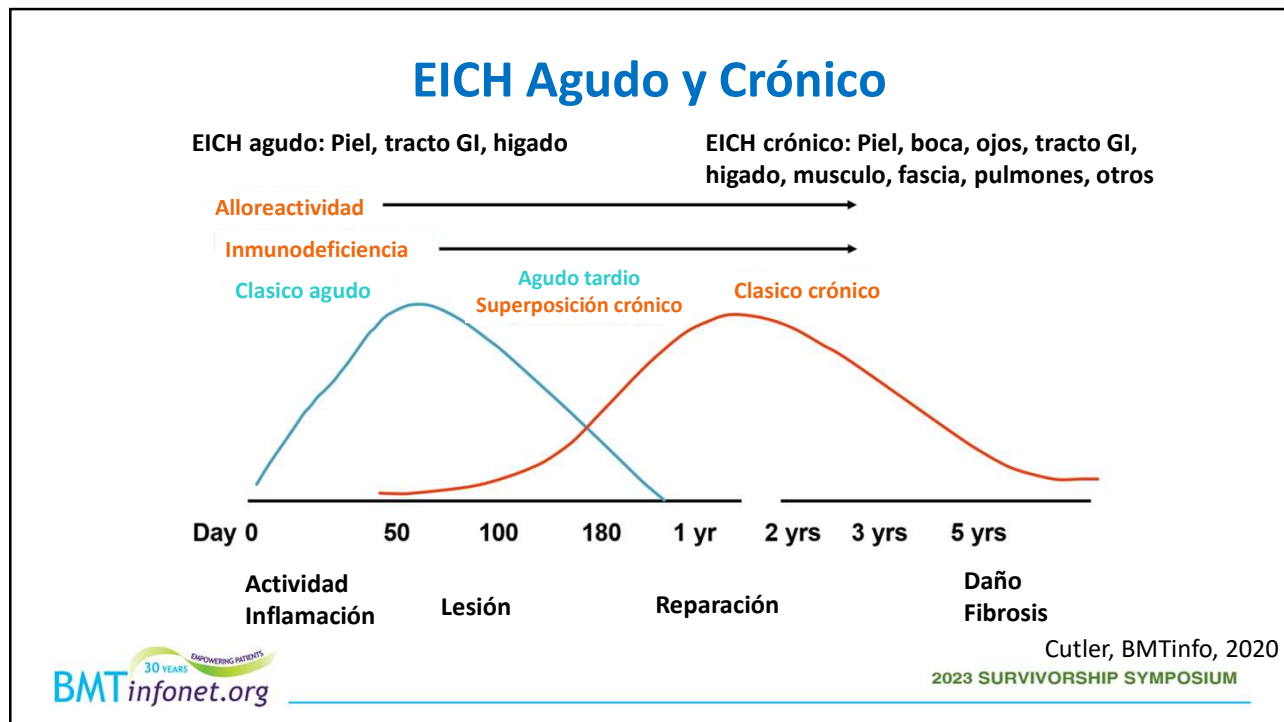
- La frecuencia es aproximadamente 30-60%.
- Usualmente comienza dentro de 100 días después del trasplante (<30 días), pero puede ocurrir de manera tardía.
- El diagnóstico es clínico. Biopsia puede ayudar a excluir otras causas como reacción a medicamentos o infección.
- Puede afectar 3 órganos diana: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

Holtan, BMT 2022  
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

4



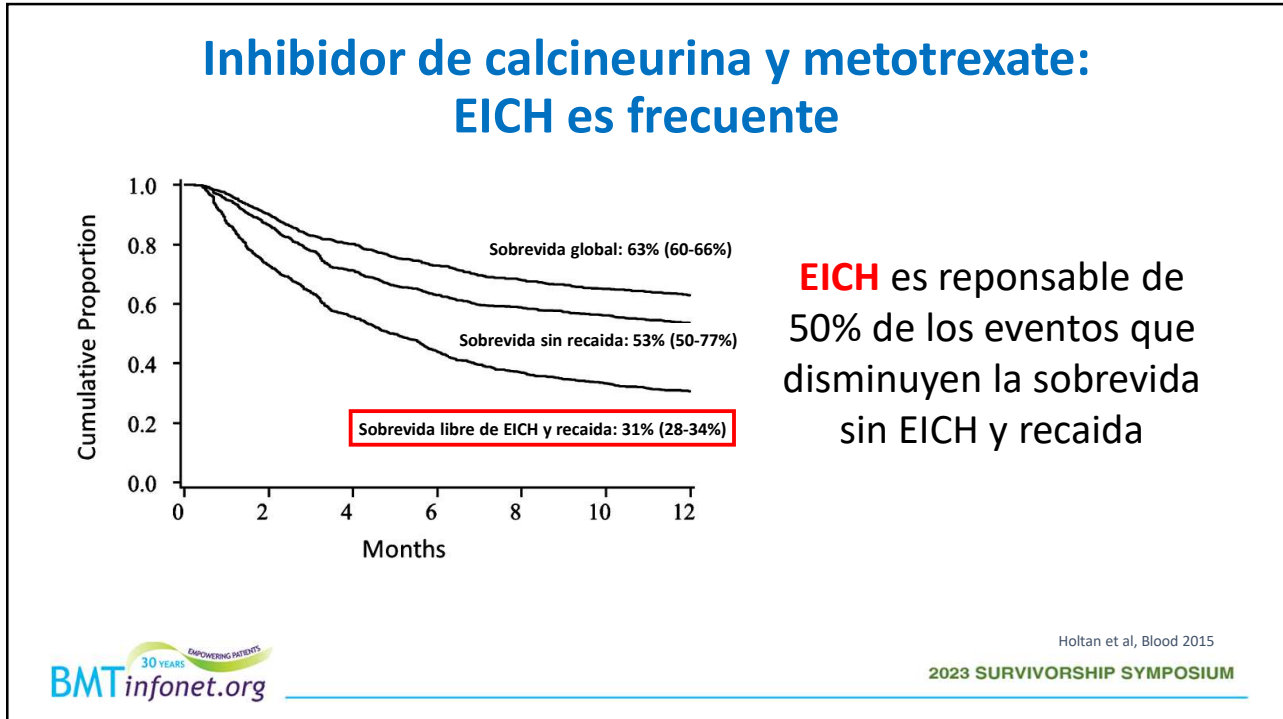
5

## Profilaxis de la EICH

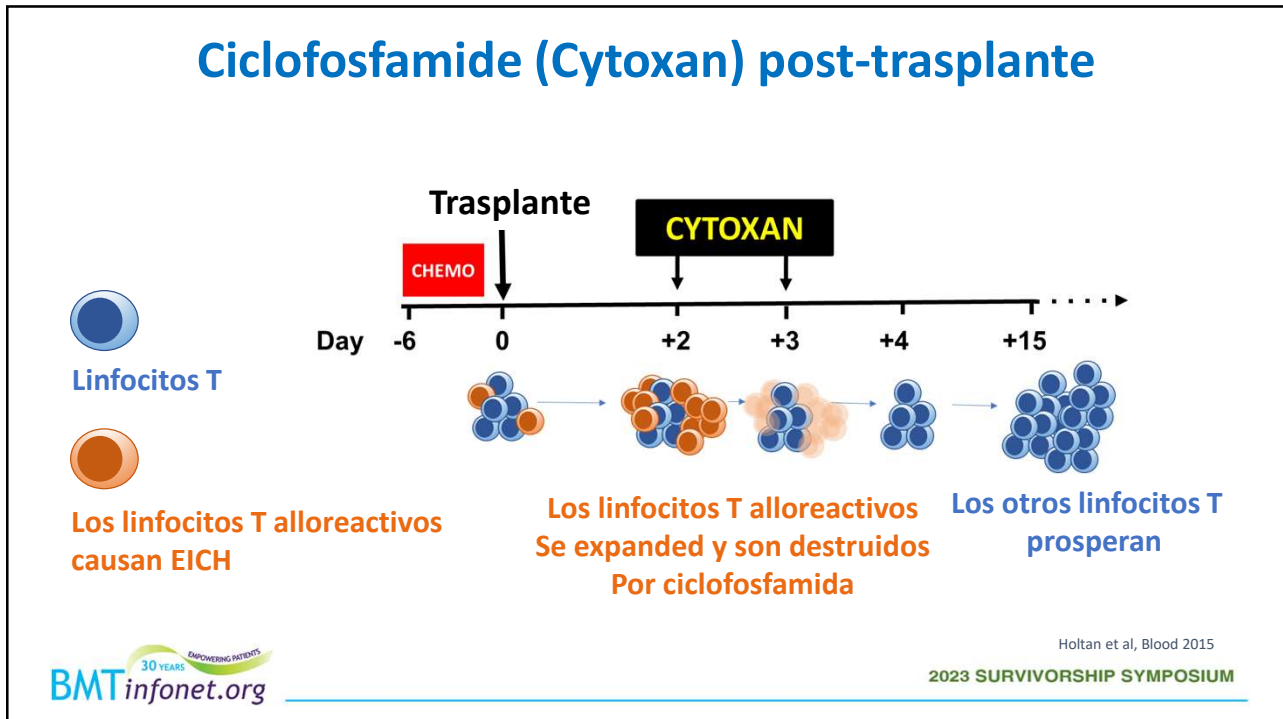
- Drogas inhibidoras de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) con metotrexato (MTX)
- Ciclofosfamida post-trasplante (PTCY)
- Abatacept, tacrolimus (tacro) y MTX
- Micofenolato de mofetilo + droga inhibidora de calcineurina (standard en trasplante de cordón umbilical)
- Depleción de células T (eliminar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

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

6



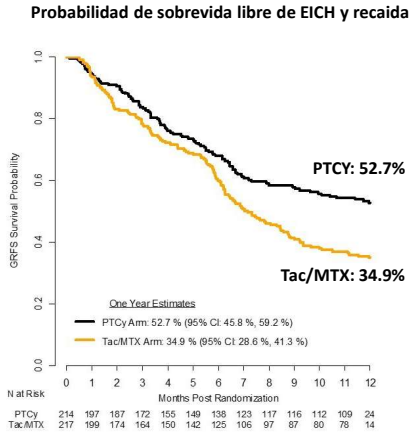
7



8

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

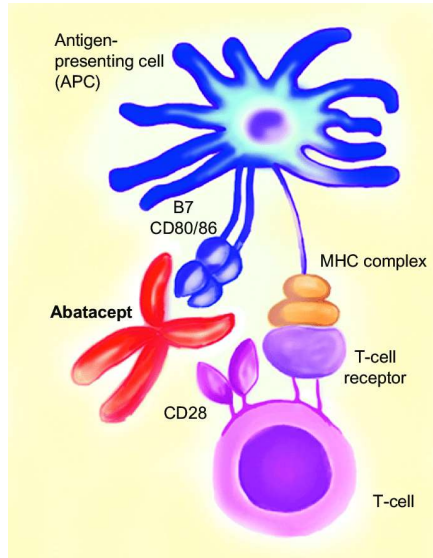
**Nuevo standard en la prevención de EICH en trasplante de intensidad reducida**



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

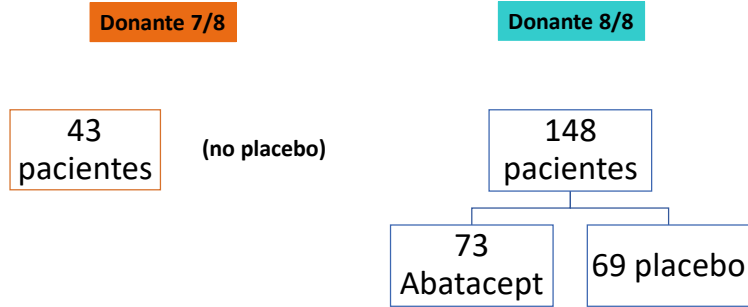
## Abatacept: Como funciona?



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

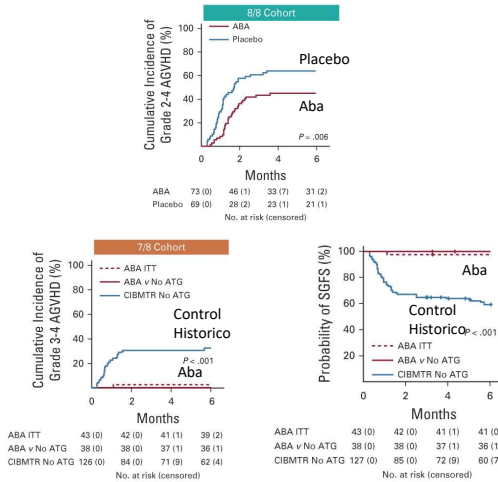
10

## 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 prevencion de EICH en adultos y niños  $\geq 2$  años en trasplante complatible o 7/8.

# ORCA-T

Celulas Donante



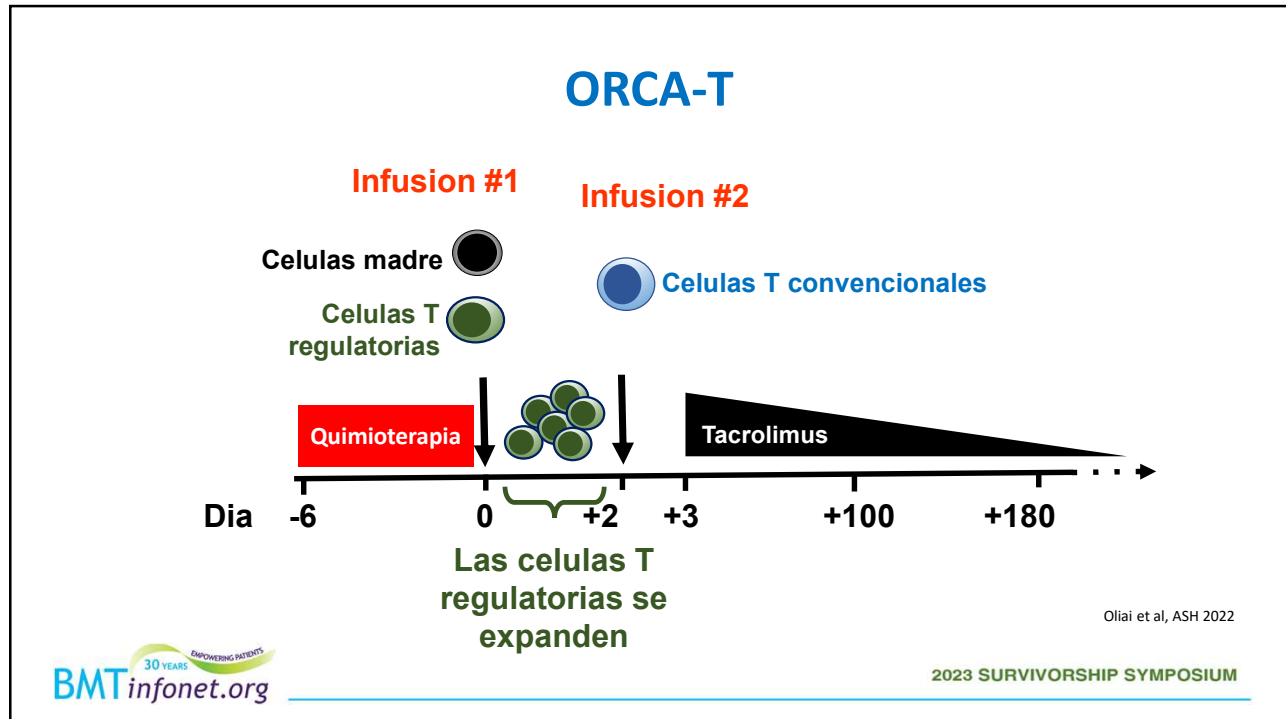
Celulas madre



Celulas T regulatorio



Celulas T convencionales



15

## Resultados ORCA-T

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

Oliai et al, ASH 2022

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

16



## Flora Gastrointestinal y Trasplante

**Diversidad de la flora después de trasplante**

Dias post-trasplante

Jenq et al. JEM 2012

**Mortalidad de EICH según la diversidad de la flora**

Años post-trasplante

Jenq et al. BBMT 2015

**La EICH está asociado a baja diversidad de la flora.**

**2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM**

17

## Prevencion de EICH a traves de la microbiota: Ensayo clinic 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

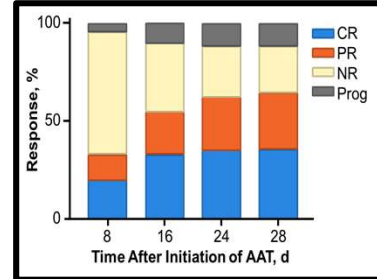
## Tratamiento: Corticoesteroides

- 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)

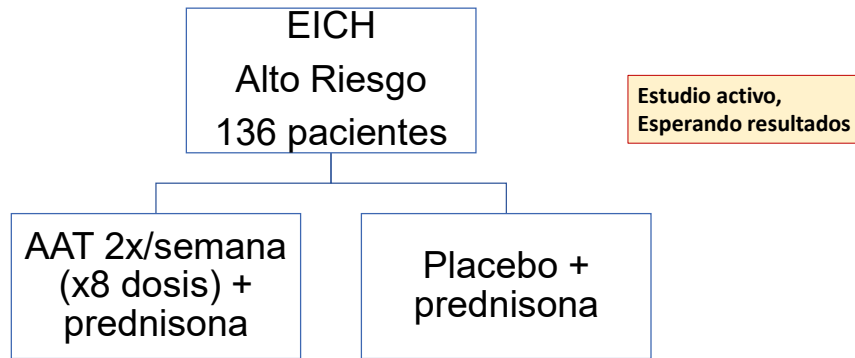
- Inhibidor de proteasa con efecto antiinflamatorio y protector de tejidos.
- Estudio fase 2 en pacientes EICH agudo refractario mostro una respuesta al Dai 28 de 65%



Magenau et al, *Blood* 2022

21

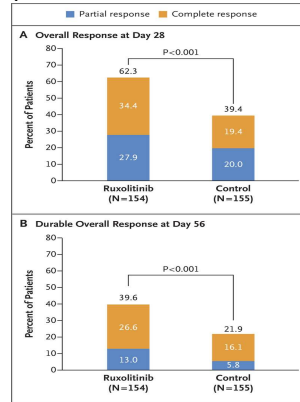
## BMT CTN: Alfa-1 Antitripsina (AAT) para EICH de Alto Riesgo, Fase 2/3 (MODULAATE)



22

## Tratamiento de EICH refractario: Ruxolitinib

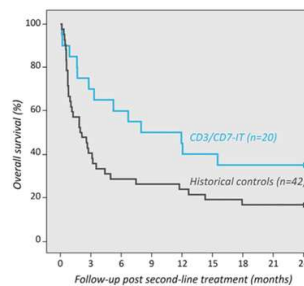
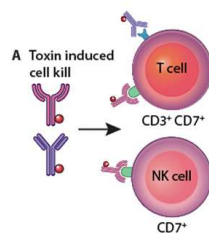
- **Mecanismo de acción:** inhibidor de JAK1/2 (cascada inflamatoria)
- **Dosis:** 5-10 mg cada 12 horas
- **Tiempo de respuesta:** 5 días
- **Efectos secundarios:**
  - Baja cuenta celular
  - Alteración del hígado
  - Infección y reactivación de virus



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)

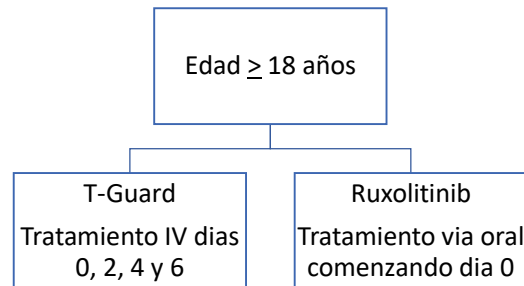


Growth et al. *BBMT* 2019.

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

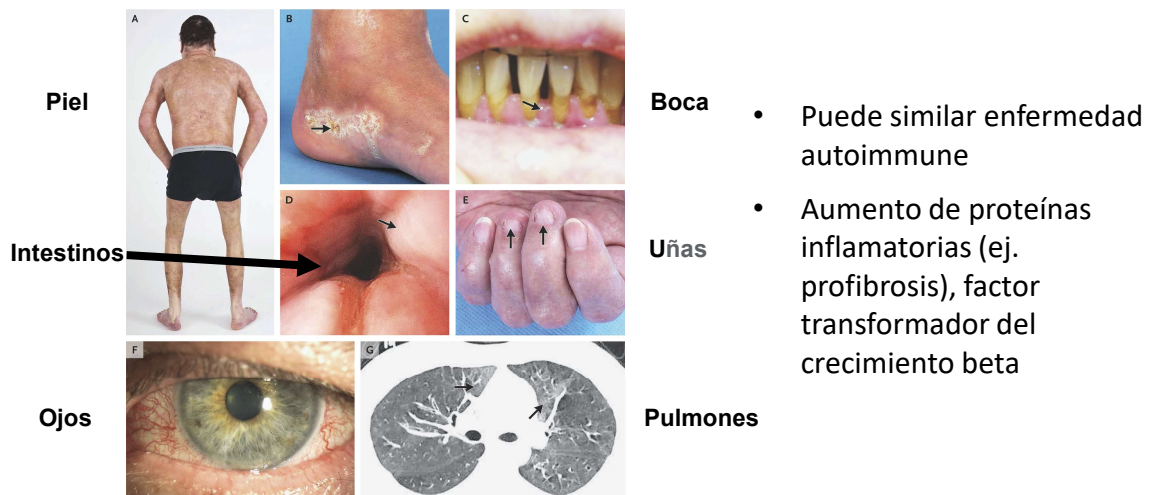
26

## 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<sup>er</sup> 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.

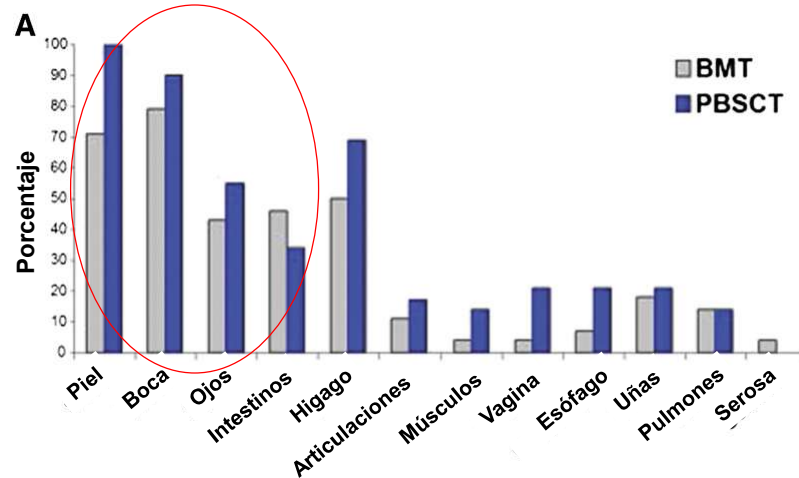
27

## 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 ungüento)
- **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**:
  - $\geq 3$  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

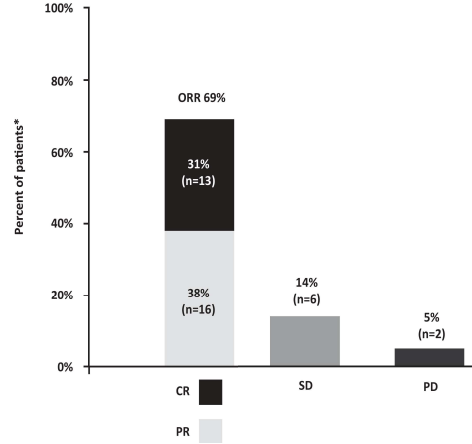
- Pronto inicio del tratamiento está asociado con una mejor respuesta.
- Pacientes que no responden ó son corticoesteroides dependientes, requieren tratamiento de segunda línea.
- La EICH y su tratamiento pueden afectar la calidad de vida

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

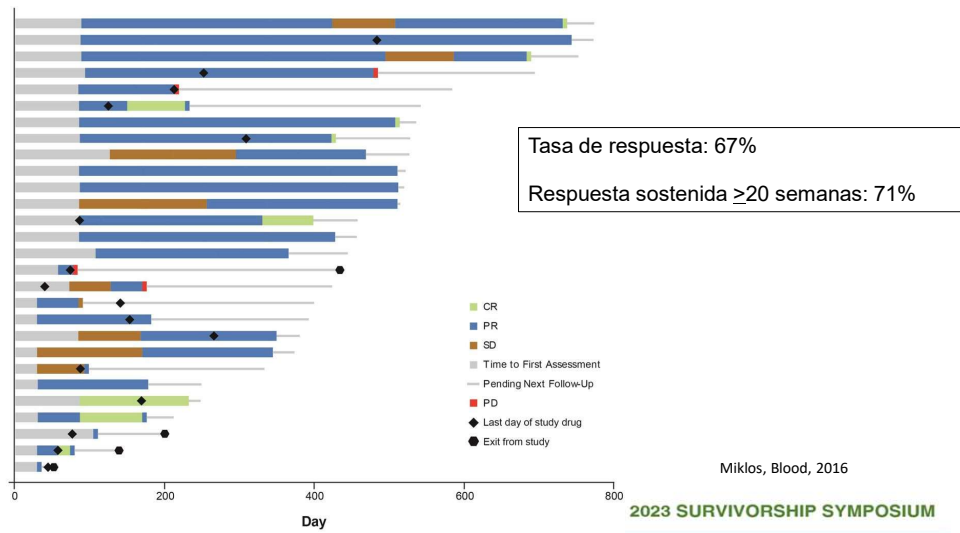
2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM



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

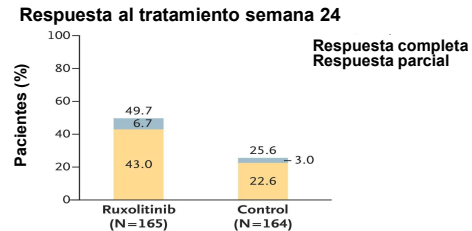
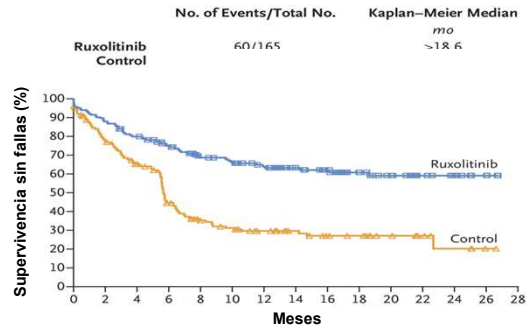
- Fatiga
- Diarrea
- Neumonía
- Hipertensión
- Sangrado
- Arritmia cardíaca

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)
<b>Hematologic event</b>				
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)
<b>Gastrointestinal event</b>				
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
<b>Infection</b>				
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)
<b>Other</b>				
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

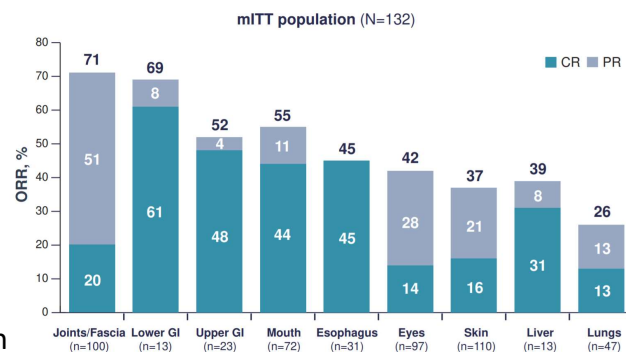
\* The safety data include all patients who received at least one dose of study drug.  
† Included are events recorded as thrombocytopenia and decreased platelet count.

2023 SURVIVORSHIP SYMPOSIUM

37

## Belumosudil en EICH Refractario

- Bloquea ROCK2, tiene efecto d al como **antiinflamatorio** y **antifibrótico**
- Indicación: 2   o más 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 $\geq 3$ 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

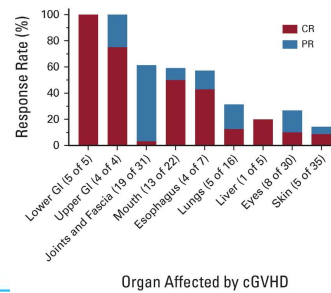
- Procedimiento basado en leucoforesis
- Menor riesgo de infección
- Respuesta en 4-6 meses
- Ensayo clínico: 40% de respuesta, reducción de corticoesteroides más rápido
- Complicaciones más comunes:
  - Infección del catéter
  - Anemia
  - Cansancio



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



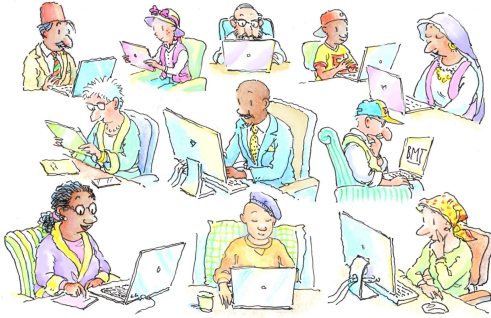
## Preguntas?



**Doris Ponce, MD**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center GVHD Clinic

44

## ¡Háganos saber cómo BMT InfoNet puede ayudarlo!



Visite nuestro sitio web: [bmtinfonet.org](http://bmtinfonet.org)

Envíenos un correo electrónico: [help@bmtinfonet.org](mailto:help@bmtinfonet.org)

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

¡Estamos aquí para ayudarlo en cada paso  
del camino!