

Tréosulfan : Il y a du changement de conditionnement dans l'air !

Congrès de la SFGM-TC 2018
Montpellier

Heiblig Maël

U1170, Hématopoïèse normale et pathologique

mael.heiblig@gustaveroussy.fr

Conflits d'intérêts

- Conseil/expertise : Astellas pharmaceuticals, MEDAC

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

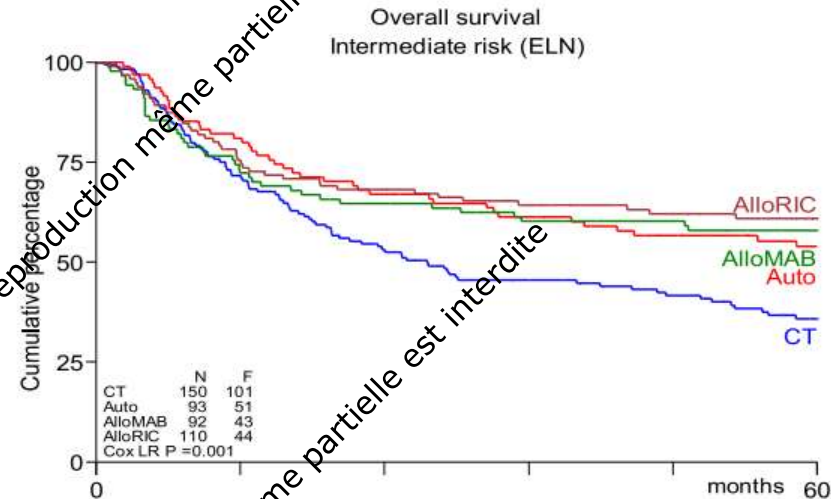
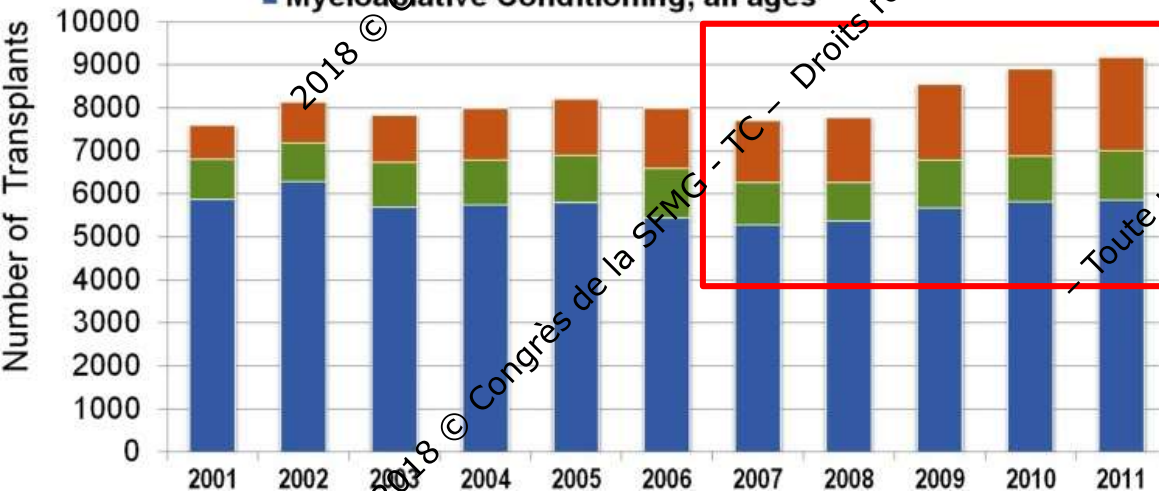
- Toute reproduction même partielle est interdite

Importance du conditionnements dans la survie des LAM

Augmentation du nombre de greffes avec conditionnements atténué au détriment du myéloablatif :

- Population vieillissante
- Moins de NRM

- Reduced Intensity Conditioning, age ≥ 50 years
- Reduced Intensity Conditioning, age < 50 years
- Myeloablative Conditioning, all ages

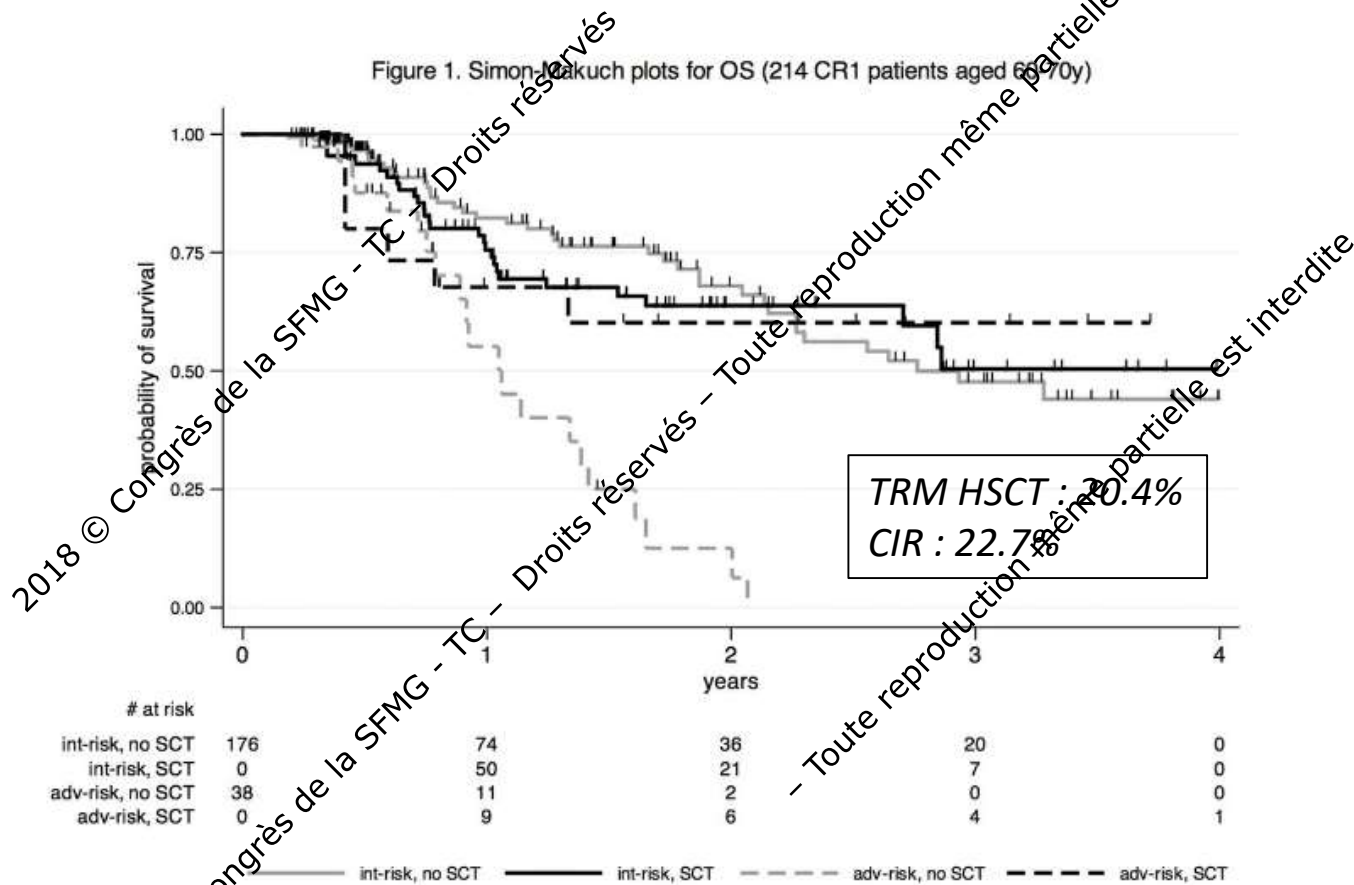


Cornelissen et al. Blood 2006

Quel standard?

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) chez le sujet âgé en situation d'hémopathie myéloïde

L'expérience de l'essai ALFA 1200

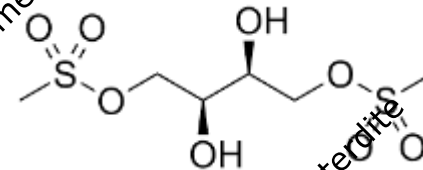


L'HSCT chez le sujet âgé de plus de 60 ans atteints de LAM est une stratégie thérapeutique permettant d'améliorer la survie au prix d'une TRM conséquente

Tréosulfan

Une molécule à mi-chemin du busulfan et du cyclophosphamide

- Agent alkylant analogue du busulfan (diester sulfonique)
- Diffère par l'ajout de 2 groupements hydroxyles
- Conversion non-enzymatique
- Demi-vie : 1.8 – 2h
- Forte solubilité dans l'eau

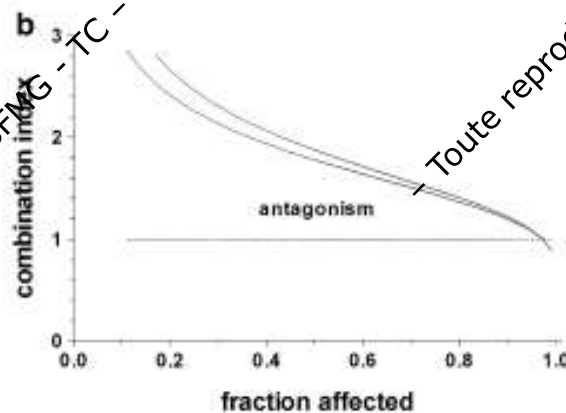
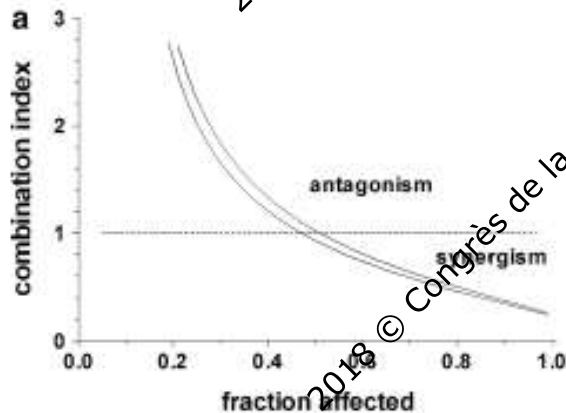


	Busulfan	Tréosulfan	Endoxan
Immunosuppression			
- <i>In vitro</i>		+++	++
- <i>In vivo</i>	-	+++	++
Toxicité hépatique et MVO	+++	+	+++
Pneumopathies	++	-	+
Cystites hémorragiques	+	-	+++
Convulsions	+++	+	-
Mucites	++	++	-
Cardiotoxicité	-	-	++
Myélosuppression	+++	+++	++

Tréosulfan > Busulfan *in vitro*

Table 1 IC₅₀ values for treosulfan and busulfan in leukemic cells of pediatric patients suffering from leukemia, in leukemic cell lines and in purified cells of healthy donors

Material	Diagnosis	Disease status	IC ₅₀ treosulfan (μM)	IC ₅₀ busulfan (μM)	Bu:Treo ratio	Bu/Treo pre-treatment? ^a
18	AML	Initial	19.8	140.0	14.1	No/no
19a	AML	Initial	30.6	365.4	11.9	No/no
19b	AML	d15 of initial therapy	30.6	365.4	11.9	No/no
20	AML/T-ALL biphenotypic	Relapse	280.0	284.2	1.0	Yes/no



- IC50 Tréo < BU *in vitro*
- Effet synergique avec la fludarabine à forte concentration
- Forte sensibilité des lymphocytes NK (comparé aux lymphocytes T)

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Phase II prospective study of treosulfan-based reduced-intensity conditioning in allogeneic HSCT for hematological malignancies from 10/10 HLA-identical unrelated donor

- Etude de phase II non randomisée
- N = 56 (âge médian de 57 ans)
- Tréo 3x12g/m² + Flu 30mg/m²/j + ATG
- Hémopathies myéloïdes/lymphoïdes
- **Résultats**
- CI à 3 ans : 25% (95% CI, 19–31)
- GVHDc à 12 mois : 31% (6% extensive)

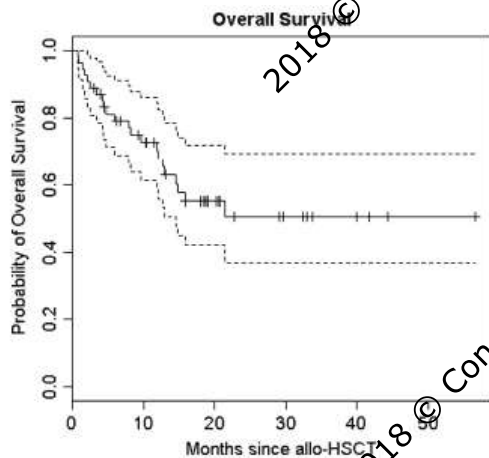


Fig. 1 Probability of overall survival. Dashed lines are 95% CI

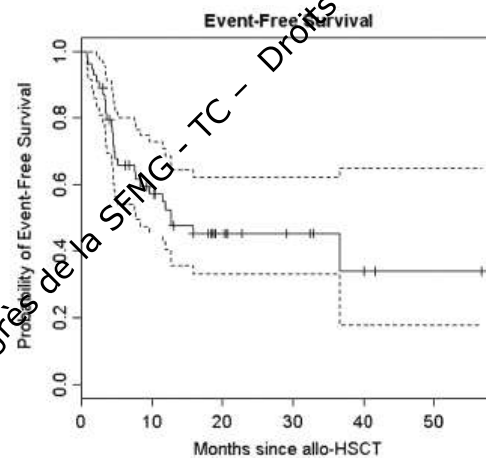


Fig. 2 Probability of event-free survival. Dashed lines are 95% CI

Table 2 Different adverse events according to the NCI-CTCAE version 3.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Allergy/immunology	–	1 (2%)	–	–
Bone pain	–	3 (5%)	–	–
Cardiovascular (arrhythmia)	–	4 (7%)	2 (4%)	–
Cardiovascular (general)	–	4 (4%)	–	2 (4%)
Constitutional symptoms	9 (16%)	6 (11%)	3 (5%)	–
Dermatology/skin	1 (2%)	2 (4%)	–	–
Diarrhea	7 (12%)	3 (5%)	2 (4%)	–
Febrile neutropenia	5 (9%)	6 (11%)	2 (4%)	–
Gastrointestinal	6 (11%)	3 (5%)	2 (4%)	–
Hemorrhage	–	–	–	2 (4%)
Hepatic	1 (2%)	8 (14%)	3 (5%)	2 (4%)
Infection	5 (9%)	25 (45%)	7 (12%)	5 (9%)
IBV-induced lymphoma	–	–	3 (5%)	–
Metabolic/laboratory	3 (5%)	6 (11%)	4 (7%)	–
Multiorgan failure	–	–	–	1 (2%)
Nausea and vomiting	4 (7%)	7 (12%)	2 (4%)	–
Neurology	5 (9%)	3 (5%)	2 (4%)	1 (2%)
Pain	8 (14%)	8 (14%)	1 (2%)	–
Pulmonary	3 (5%)	–	1 (2%)	1 (2%)
Renal/genitourinary	6 (11%)	10 (18%)	3 (5%)	–

Problématique

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement atténué (RIC) chez le sujet âgé permet d'apporter un bénéfice en terme de survie au prix d'une TRM et/ou d'une incidence de rechute élevé¹.
- Les conditionnements basés sur le busulfan > 6.4mg/kg +/- associé à la fludarabine sont les plus classiquement utilisés mais associés à un profil de toxicité propre aux alkylants (MVO, fibrose pulmonaire)².
- **Le conditionnement atténué idéal, alliant moindre TRM et limitant le taux de rechute reste pour le moment à définir.**

Design de l'étude

- Etude de phase III de **non infériorité multicentrique** comparant un conditionnement atténué (RIC) basée sur le tréosulfan à un conditionnement basé sur le busulfan avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients âgés atteints de leucémie aigue myéloïde ou syndrome myélodysplasique considérés comme inéligible à un conditionnement myéloablatif standard.

Patient éligibles:

- Age : 50 - 70 ans ou un score HCT-CI > 2 chez des patients >18 ans
- Index de Karnofsky \geq 60 %
- LAM non favorable (1^{ère} RC ou au dela) ou SMD (<20%, sauf "very low" et "low") avec indication d'HSC
- Donneur apparenté matché ou non apparenté (\geq 9/10 HLA class I ou II)

Randomisation 1:1

Bras expérimental
Tréosulfan IV + Fludarabine
IV

Bras contrôle
Busulfan IV + Fludarabine IV

Objectifs principaux et secondaires

- **Objectif principal**

- Comparaison de la survie sans évènement (EFS) à 2 ans post transplantation après conditionnement atténué (RIC) par tréosulfan ou busulfan (+fludarabine)

- **Objectif secondaires**

- Survie globale (OS) et incidence cumulée de rechute (CIR), mortalité non liée à la rechute (NRM), et mortalité liée à la transplantation (TRM) à 2 ans post HSCT.
- Incidence de l'échec de greffe
- Comparaison de l'évolution du chimérisme à J+28 et J+100
- Comparaison de l'incidence de GVHD aigüe et chronique
- Comparaison de l'incidence d'effets indésirables de grade CTC III/IV entre J-6 et J+28

Design de l'étude

Jours	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<u>Bras référence</u> Busulfan IV * (4x0.8mg/kg/j sur 2h)				x			
<u>Bras expérimental</u> Tréosulfan IV (10g/m ² sur 2h)			x	x			
Fludarabine IV (30mg/m ² sur 30 min)		x	x	x			
ATG-S-Fresenius IV ** (10mg/kg chez les MUD)				x	x		
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques							x

Immunomodulation post HSCT : Ciclosporine (début J-1) + MTX (J+1, J+3, J+6)

*Prophylaxie neurologique: Phénytoïne PO

** ATG-Thymoglobuline 2.5mg/kg J-2 J-1

Caractéristiques cliniques

	Résulfan (n=240)	Trésulfan (n=220)
Age médian (min, max)	61 (31-70)	60 (37-70)
- Age < 50 ans	11 (4.6%)	15 (6.8%)
Sex ratio M/F	1.57	1.52
Hémopathie n (%) :		
- LAM	138 (59.4%)	155 (68.6%)
- SMD	102 (40.6%)	65 (21.4%)
Type de donneur		
MUD, n(%)	59 (24.6%)	52 (23.6%)
MRD, n(%)	181 (75.4%)	168 (76.4%)
Mismatch HLA classe I, n(%)	32 (13.3%)	29 (13.4%)
Mismatch HLA classe II, n(%)	12 (5.0%)	6 (2.7%)
Statut CMV-/+ P/R	35 (12.4%)	25 (9.3%)
HCT-CI > 2, n(%)	167 (59.0%)	156 (58.2%)
- MRD	36 (52.9%)	40 (64.5%)
- MUD	131 (60.9%)	116 (56.3%)
Suivi médian, mois	17.4	15.4

Caractéristiques cliniques

	Busulfan (n=240)	Traosulfan (n=220)
<u>Caractéristiques LAM</u>	N=139	N=155
Risque favorable, n(%)	13 (9.4%)	15 (9.7%)
Intermédiaire, n(%)	61 (44.2%)	55 (35.5%)
Défavorable, n(%)	43 (31.2%)	63 (40.6%)
<i>NPM1</i> , n(%)	25 (18.1%)	39 (25.2%)
<i>FLT3-ITD</i> , n(%)	19 (13.8%)	31 (20.0%)
LAM > RC1, n(%)	21 (15.2%)	22 (14.2%)
<u>Caractéristiques SMD</u>	N=102	N=165
IPSS-R très faible, n(%)	1 (0.9%)	5 (6.0%)
IPSS-R faible, n(%)	16 (16.5%)	13 (17.9%)
IPSS-R intermédiaire, n(%)	30 (30.4%)	11 (21.4%)
IPSS-R élevé, n(%)	24 (24.3%)	16 (26.2%)
IPSS-R très élevé, n(%)	31 (27.8%)	20 (28.6%)

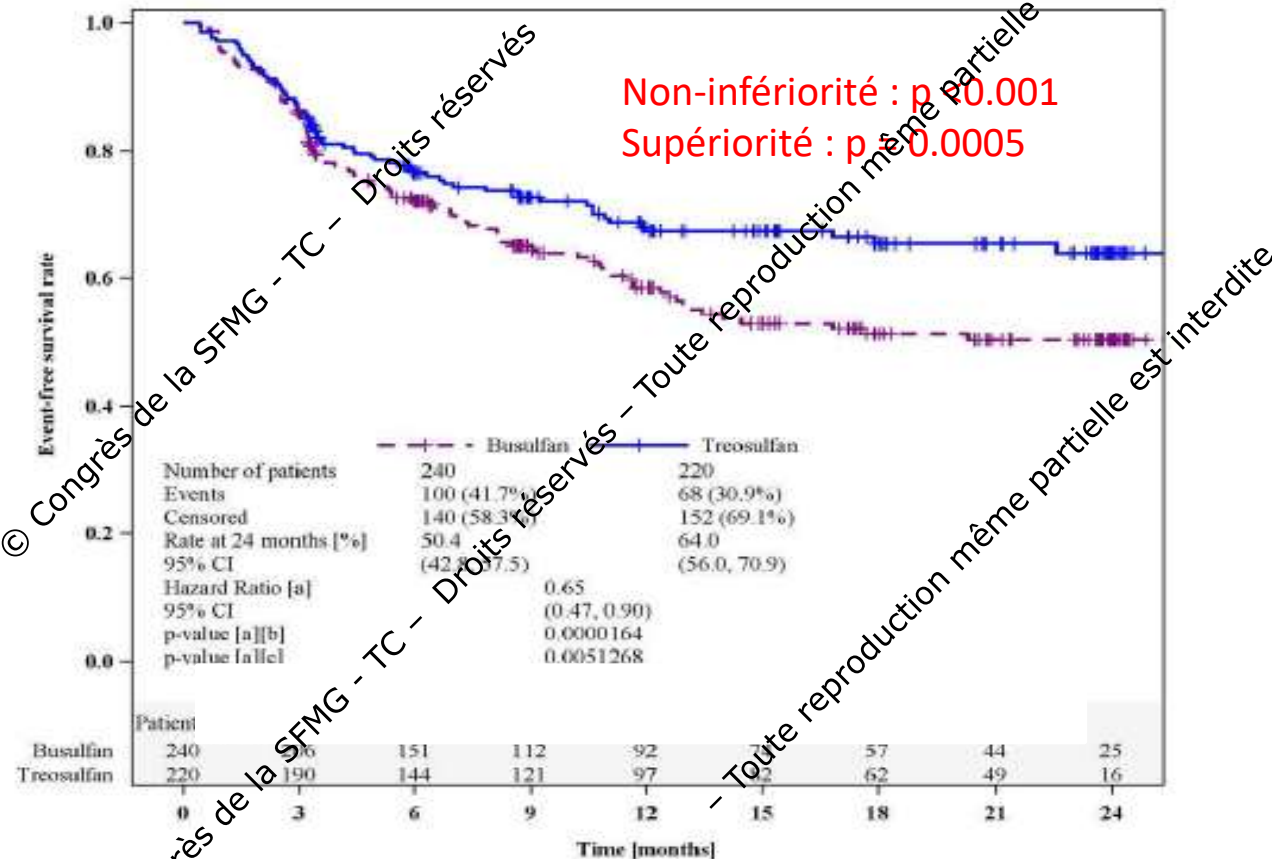
Stratification en groupe à risque (LAM/SMD) :

Groupe à risque I (low) : LAM de risque fav/intermédiaire et SMD IPSS-R très faible/faible/intermédiaire

Groupe à risque II (high): LAM > RC1 et risque défavorable, SMD IPSS-R élevé/très élevé

Critère principal

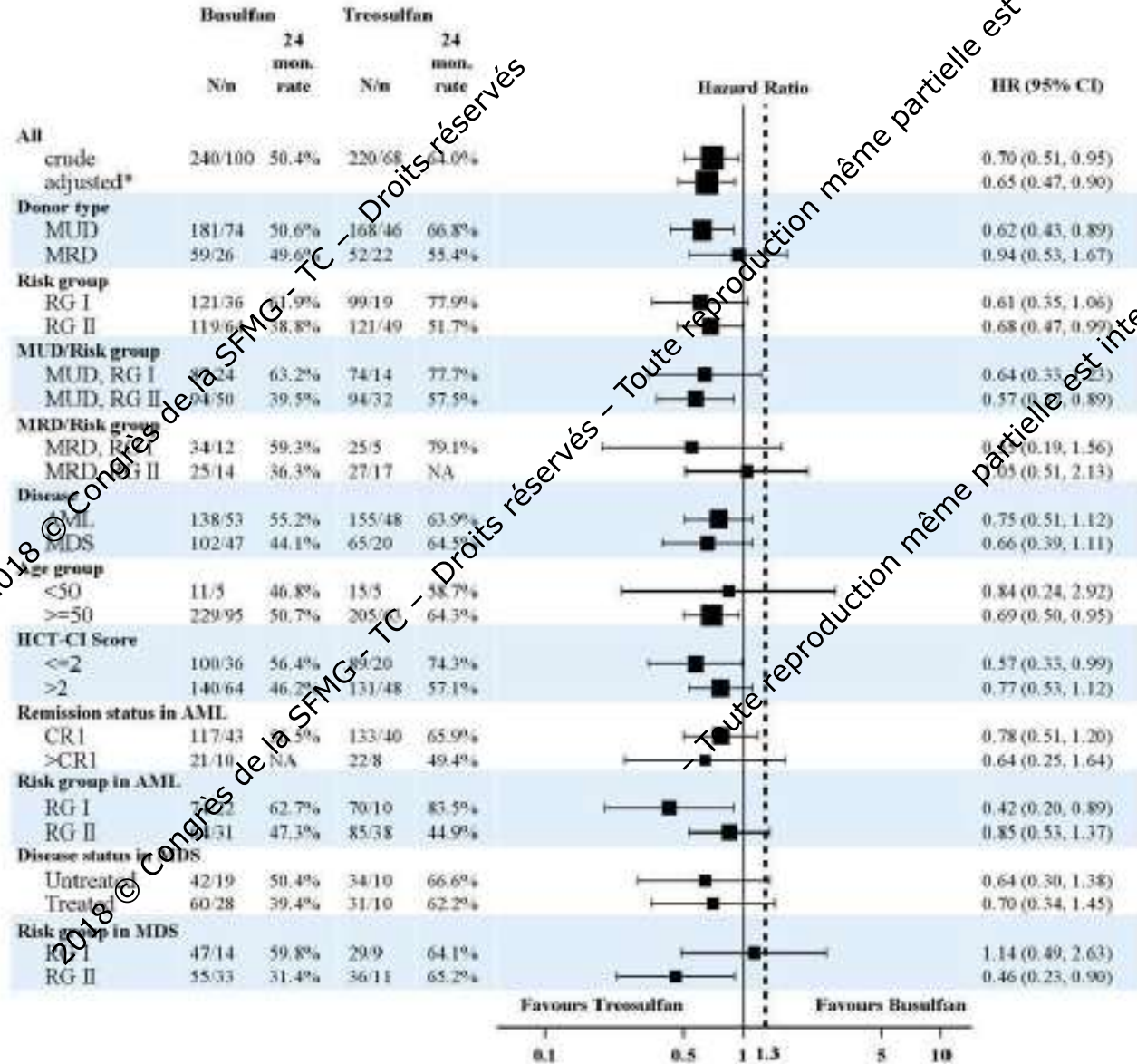
Survie sans progression (EFS)



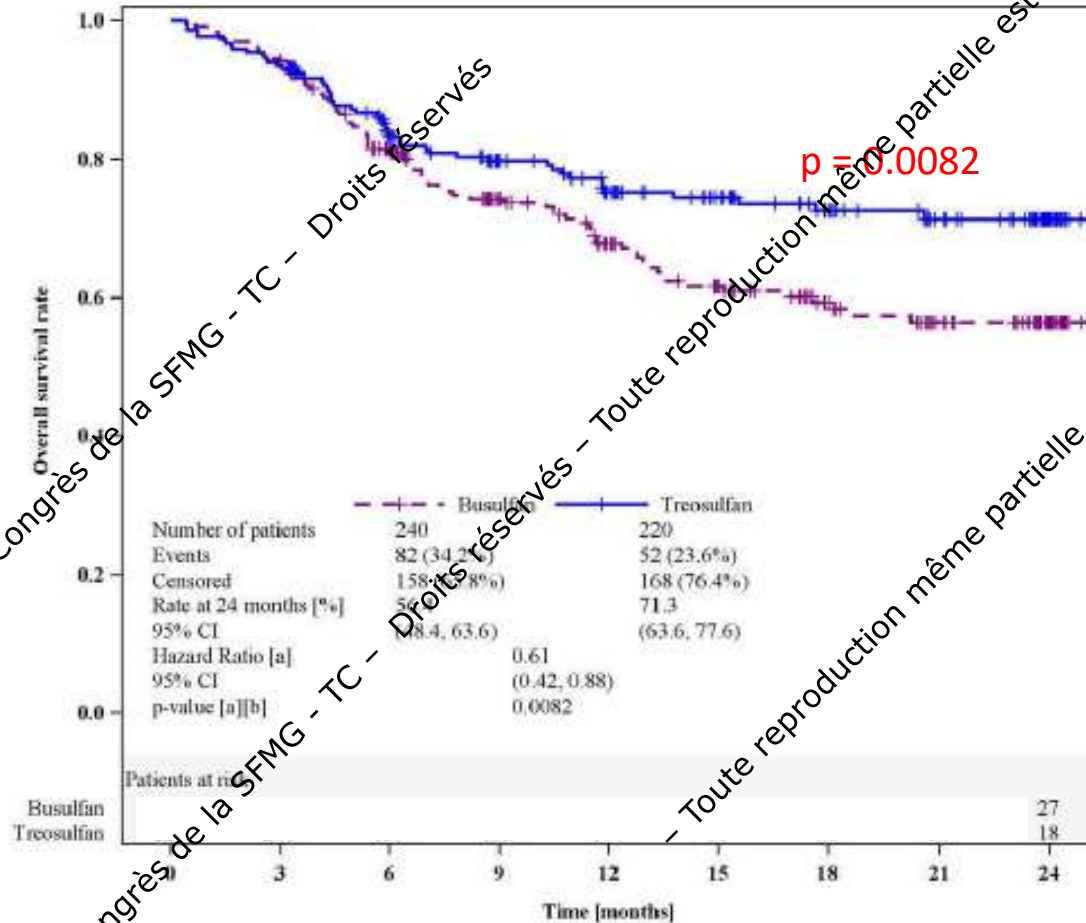
	Trésulfan	Busulfan	HR
EFS à 24 mois (%) (IC 95%)	64 (56-70.9)	50.4 (42.8-57.5)	0.65
Echec primaire de prise de greffe, n (%)	0	1 (0.4%)	-
Echec secondaire de prise de greffe, n (%)	0	7 (3.0%)	-

Critères principal

Survie sans progression (EFS) : « forest plot »

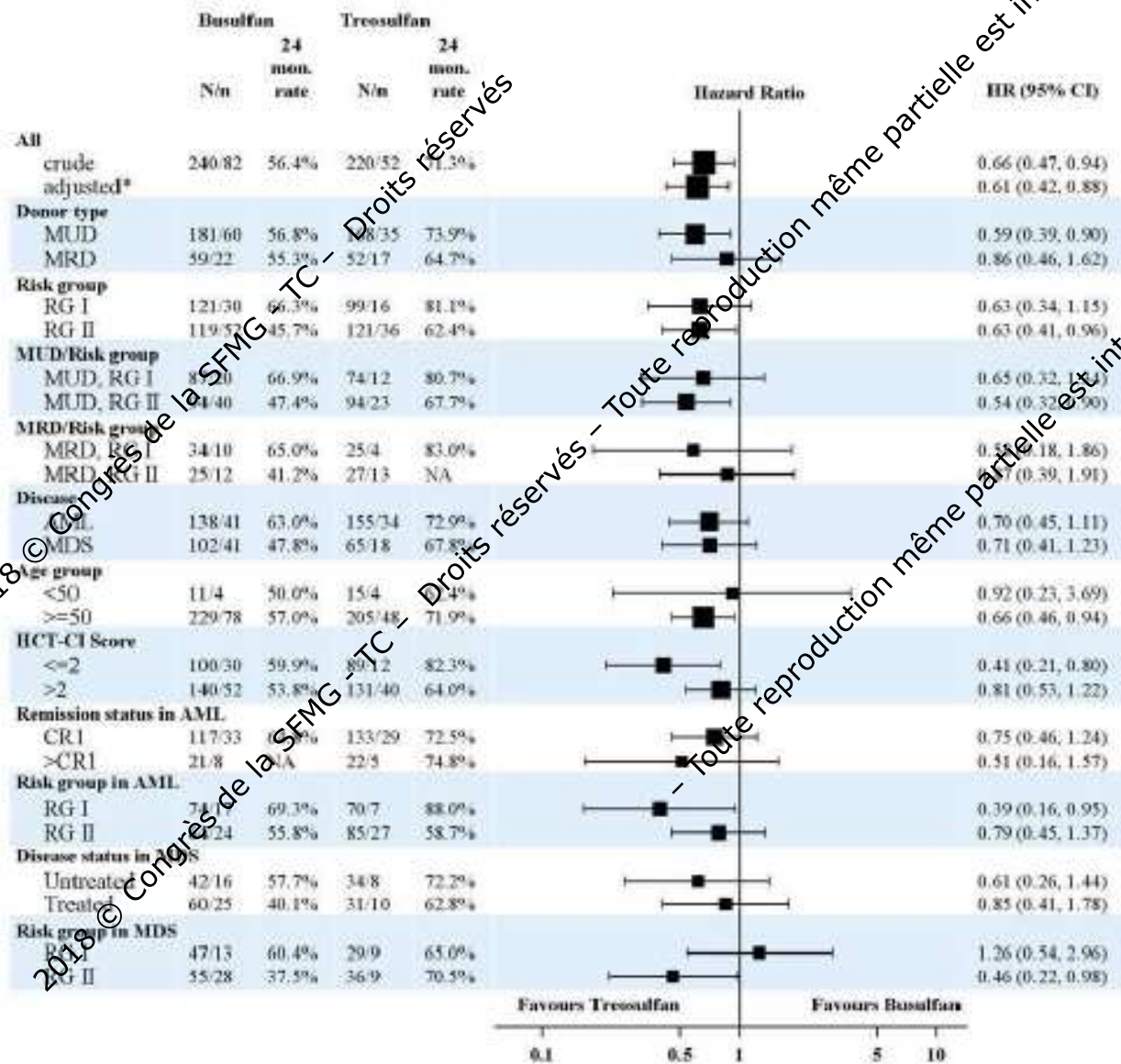


Survie globale (OS)



	Trésulfan	Busulfan	HR
OS à 12 mois, % (IC 95%)	75.3 (68.4-80.8)	67.8 (60.8-73.8)	0.61
OS à 24 mois, % (IC 95%)	71.3 (63.6-77.6)	56.4 (48.4-63.6)	

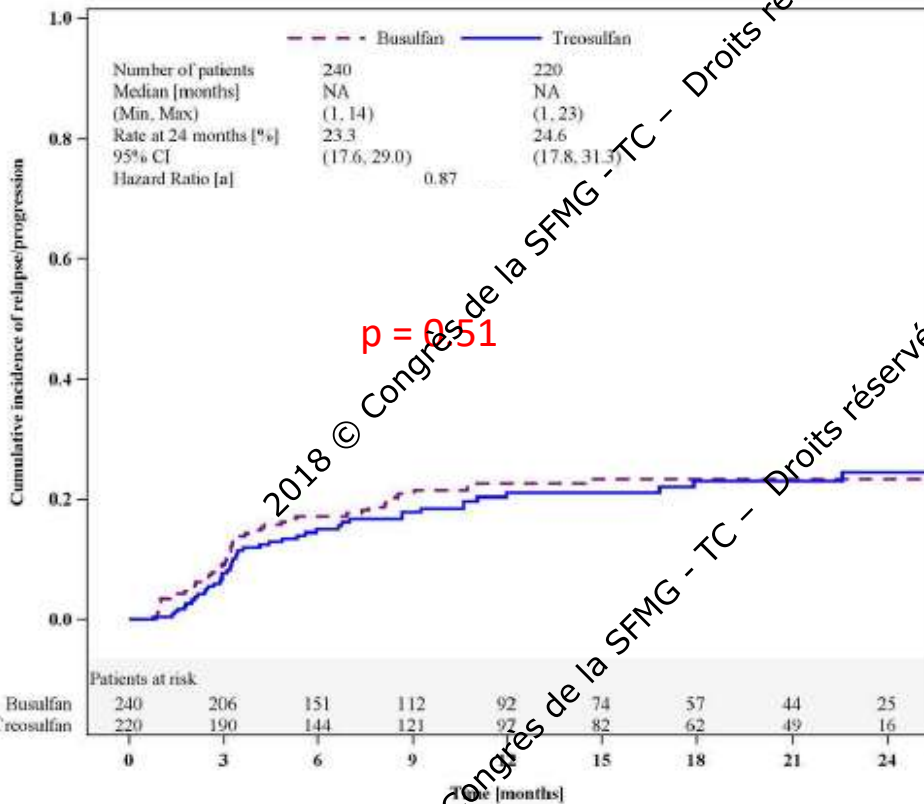
Survie globale (OS) : : « forest plot »



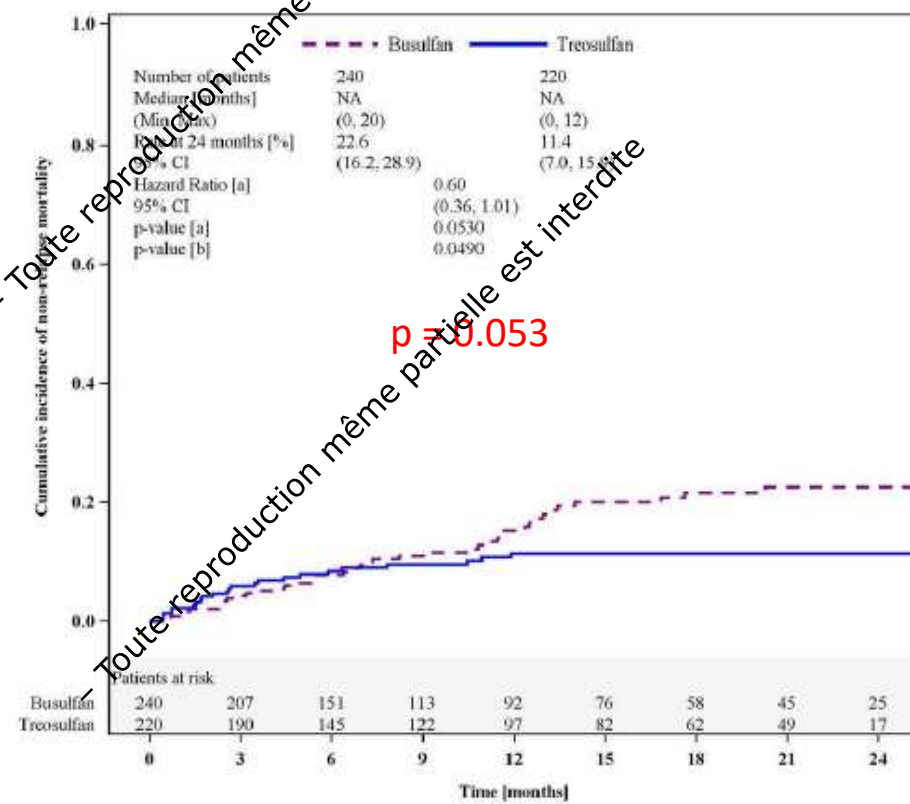
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Incidence cumulée de rechute/progression (CIR) et Mortalité non liée à la rechute (NRM)

CIR

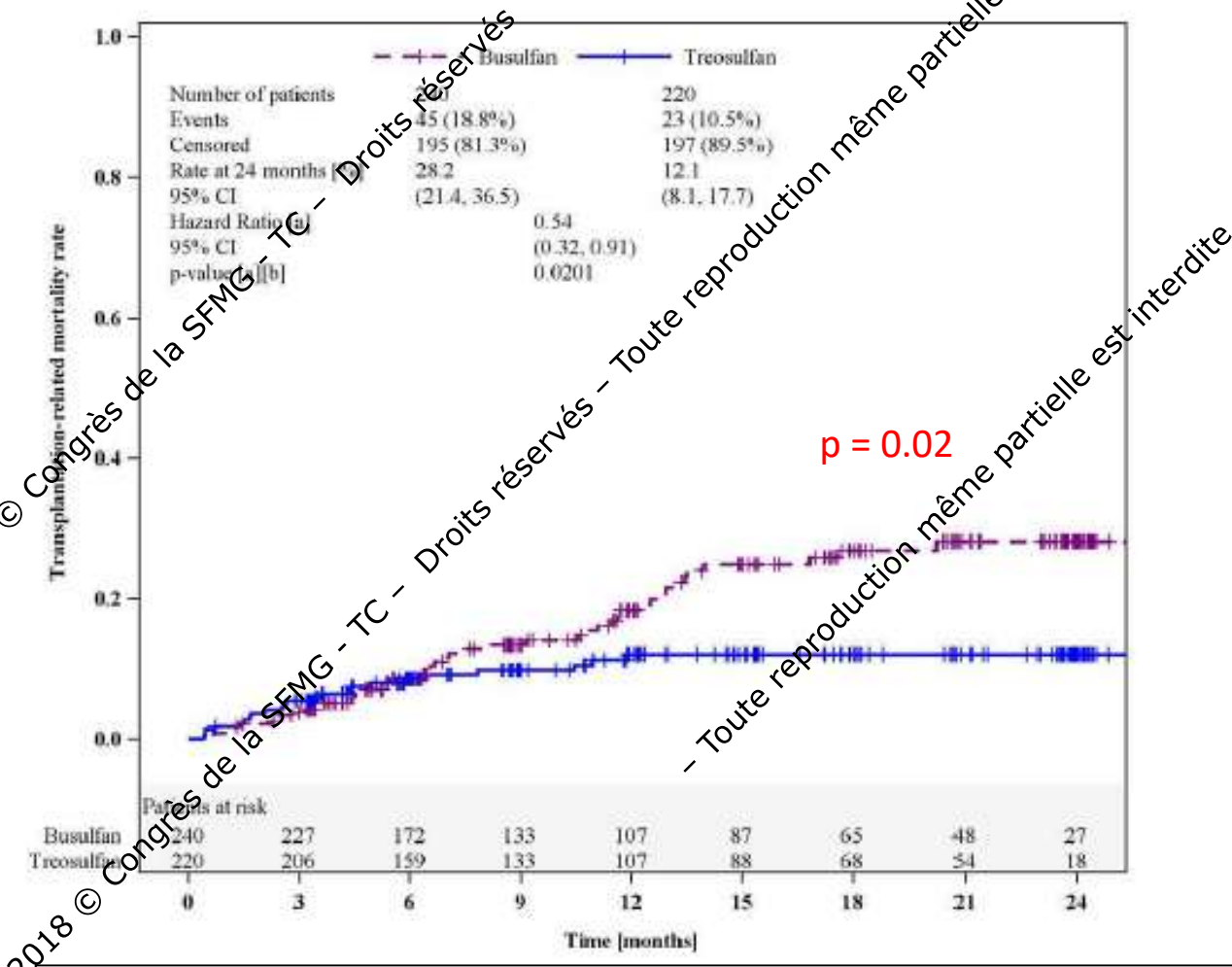


NRM



NRM à 24 mois (Tréo vs Busulfan) : 11.4% vs 22.6%, HR =0.60

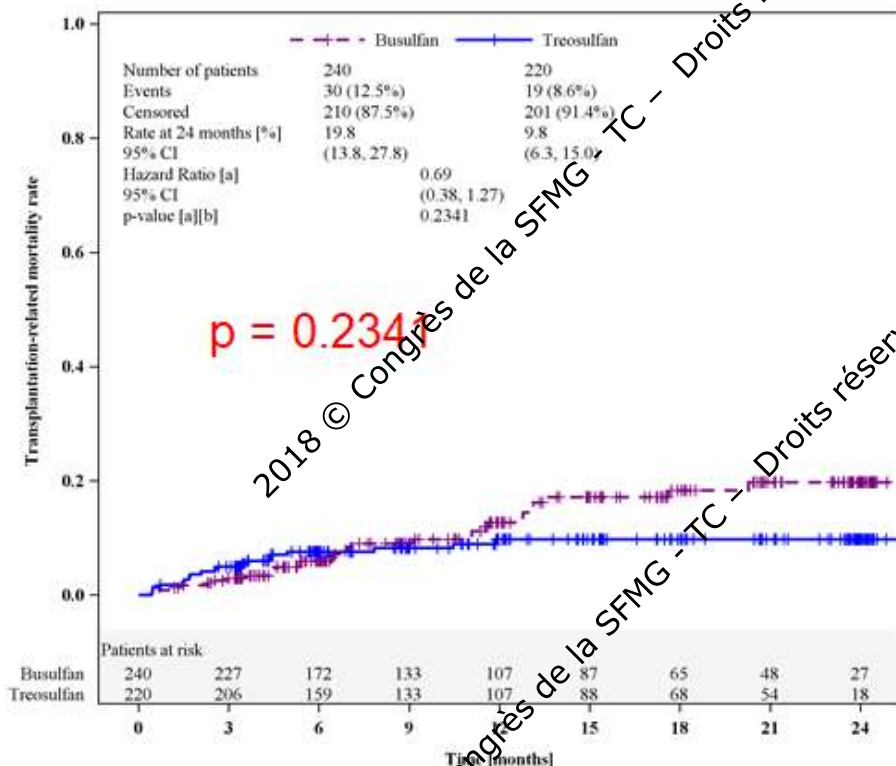
Mortalité liée au traitement (TRM)



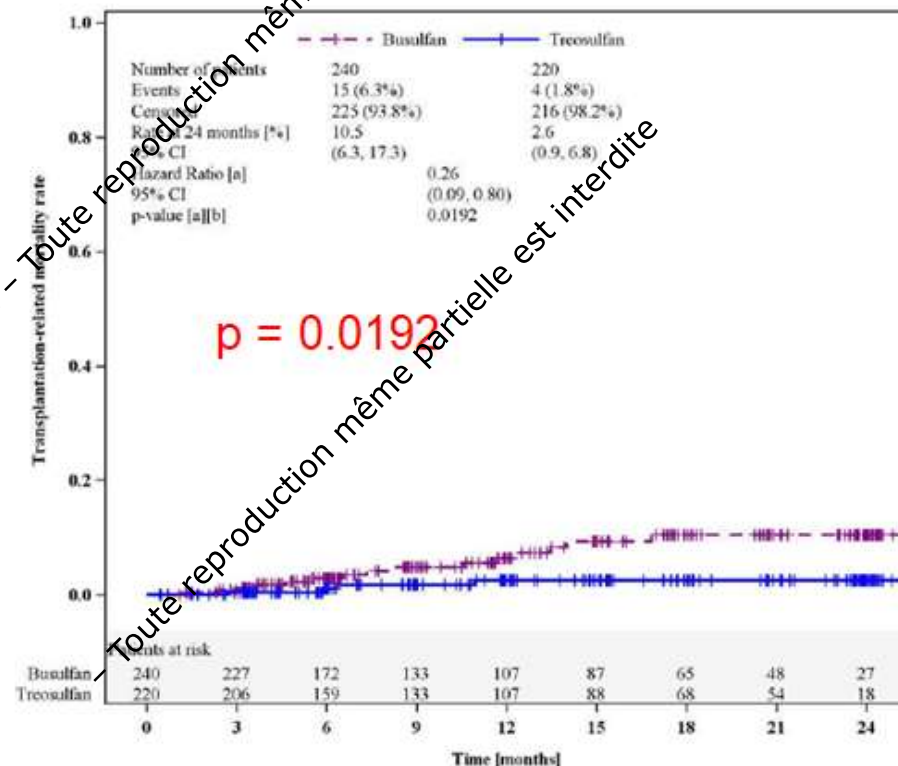
TRM à 24 mois (Tréo vs Busulfan) : 12.1% vs 28.2%, HR =0.54

Mortalité liée au traitement (TRM)

Causes infectieuses



Causes non infectieuses



TRM = Dans les 2 ans post HSCT, tout évènement décès rattachée à de la GVHD, toxicité cardiaque, toxicité pulmonaire, pneumopathie interstitielle, hémorragie, MVO, lymphoprolifération EBV médiée, défaillance rénale, toxicité digestive, rejet de greffon, toxicité neurologique, défaillance multiviscérale, infections et tout autres causes reliées à l'HSCT (définition EBMT)

Effets indésirables

Vue d'ensemble

	Busulfan N=240	Tréosulfan N=221
<u>EI reliés à la drogue(%)</u>		
- Tout grade confondu	70%	62.9%
- Grade III CTC minimum	30.8%	26.7%
<u>Effets indésirables graves (%)</u>		
- Ayant résulté par un décès	2.1%	2.7%
- Mise en jeu du pronostic vital	2.9%	3.6%
- Hospit°/prolongation hospit°	3.3%	2.7%
<u>Détails des EI par grade CTC(%)</u>		
- Patients avec un EI grade I maximum	15.4%	16.7%
- Patients avec un EI grade II maximum	25.4%	23.1%
- Patients avec un EI grade III maximum	48.3%	44.3%
- Patients avec un EI grade IV maximum	5.0%	5.6%
- Patients avec un EI grade V maximum	1.3%	2.7%

Effets indésirables de grade CTC \geq III chez au moins 5% des patients

	Busulfan N=240	Tréosulfan N=221
Sang et système lymphatique (%)		
- Tout évènement	12.1	14.9
- Neutropénie fébrile	12.1	14.9
Infections et colonisations (%)	9.2	14.5
Métabolisme et nutrition (%)	5.4	7.2
Réactions sur le site d'injection (%)	5.0	1.8
Toxicité hépatique (%)		
- Tout évènement	14.6	14.9
- GGT	10.0	5.0
- ALAT	3.8	5.0
Toxicité digestive (%)		
- Tout évènement	16.3	10.9
- Mucite	7.5	4.5
- Nausée	6.7	2.7
Toxicité vasculaire (%)		
- Tout évènement	11.3	10.0
- Hypertension	7.9	7.7

Myélotoxicité

Durée de neutropénie/thrombopénie

	Busulfan N=240	Tréosulfan N=220
Durée de la neutropénie (jours)^a		
Moyenne	13.9	16
Médiane (Q1, Q3)	12.5 (8.0-19.0)	14.0 (12.0-20.0)
P-value	0.0002	
Délai de récupération plaquettaire > 20G/L^b		
Incidence cumulée à J+14 (%)	77	72.4
Incidence cumulée à J+28 (%)	97.9	96.8
P-value	0.077	

Pas de différence en terme de produits sanguins labiles transfusés

^a Défini par des PNN < 500/mm³

^b Défini par le premier jours sur 3 successifs avec un taux plaquettaire > 20G/L

Chimérisme donneur à J+28 et J+100 de l'HSCT

	Busulfan	Tréosulfan
Patients à risque à J+28^a	N=239	N=215
Chimérisme complet (%)	82.0	93.5
P-value ajustée ^c	0.008	
Patients à risque à J+100^a	N=220	N=206
Chimérisme complet (%)	78.2	86.4
P-value ajustée ^b	0.0205	

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

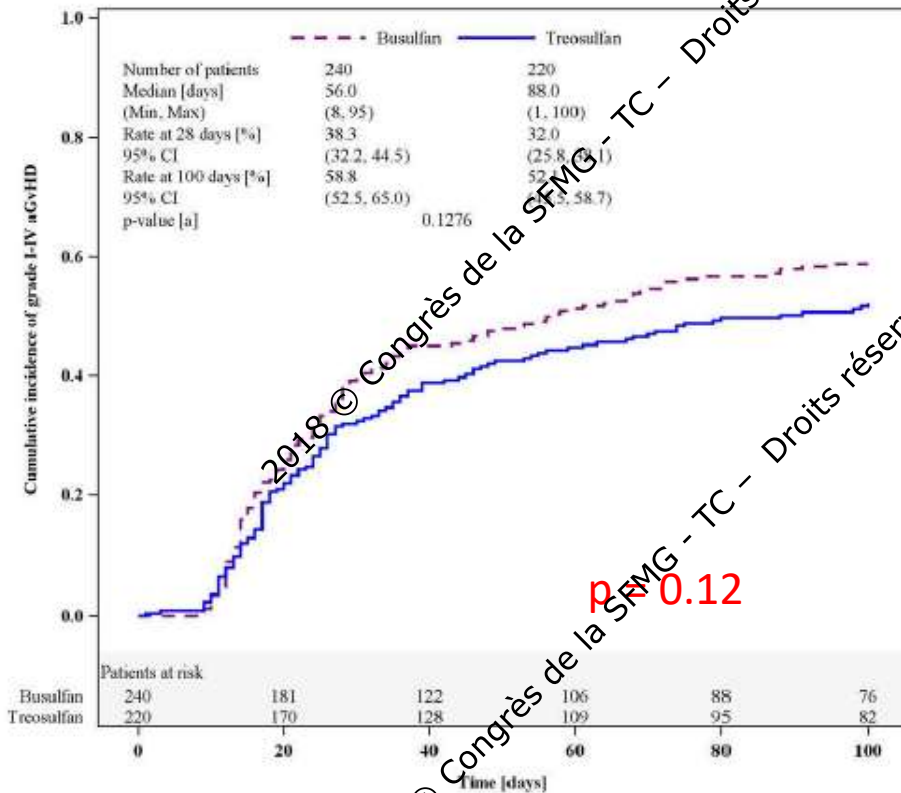
a Les patients sont à risque s'ils ont été vu à J+28 ou J+100, ou s'ils ont survécu jusque J+28 ou J+100

b Test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur le type de donneur et le groupe de risque

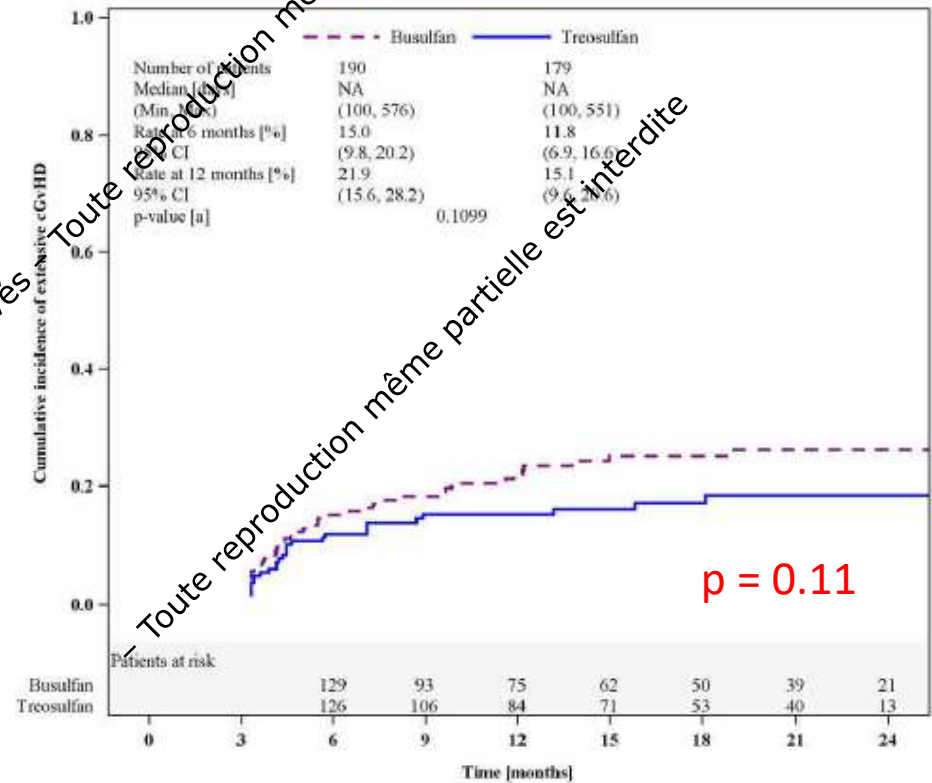
Critères secondaires

Incidence cumulée de GVHD aiguë et chronique

GVHDa (I-IV)



GVHDc extensive



- Incidence de GVHDa III-IV à J+28 (Busulfan vs Tréo) : 3.3% vs 0.9%
 - Incidence de GVHDa III-IV à J+100 (Busulfan vs Tréo) : 9.6% vs 6.4%
- } p = 0.21

Causes de décès

	Busulfan N=240	Tréosulfan N=221
Patients vivants (%)	65.8	76.5
Patient décédés (%)	34.2	23.5
Décès liés à la greffe (%)	15.0	11.8
Décès liés à la greffe (%)	18.8	10.4
- GVHD	7.5	4.5
- MVO	0.4	0
- Infections :	12.5	8.6
• Bactériennes	7.5	5.4
• Virales	0.8	3.6
• Fongiques	3.3	0.9
- Défaillance rénale	0	2.3
- Insuffisance cardiaque	1.7	0.5

Conclusion

- Le conditionnement RIC basée sur le tréosulfan est non inférieur au busulfan sur le critère de jugement principal EFS.
- TréoFlu améliore la survie globale des patients comparé au BuFlu.
 - Cet effet bénéfique sur la survie était essentiellement observé chez les MUD, les patients avec un score HCT-CL ≤ 2 , les LAM de faible risque et les SMD à haut risque.
 - Effet essentiellement médiée par une moindre toxicité/TRM du tréosulfan 10g/m².
- La prise de greffe s'est montrée complète et durable dans le bras tréoulfan.
- **Le tréosulfan permet de réduire la TRM liée au conditionnement sans pour autant être associée à un excès de rechute, et pourrait s'avérer comme un nouveau standard de traitement chez les patients éligibles à un RIC.**

Remerciements

- L'ensemble des centres ayant participé à l'étude (non exhaustif):

Essen

Hamburg

Katowice

Milan

Budapest

Paris St. L.

Muenster

Oldenburg

Gdansk

Udine

Mainz

Goettingen

Bergamo

Heidelberg

Flensburg

Brescia

- Les membres du comité indépendant de « monitoring » de données
- Les membres de l'équipe MEDAC GmbH
- L'ensemble des patients ayant participé à cette étude

Questions?