

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Conditionnement à base de tréosulfan en pédiatrie: l'expérience française. Une étude du Groupe Pédiatrique de la SFGM-TC

Pauline Claraz (Paris R Debré), Thomas Storme (Paris R Debré), Marie Angoso (Bordeaux), Bénédicte Bruno (Lille), Jean-Hugues Dalle (Paris R Debré), Charlotte Jubert (Bordeaux), Gérard Michel (Marseille), Despina Moshous (Paris Necker), Bénédicte Neven (Paris Necker), Cécile Pochon (Nancy), Pascale Schneider (Rouen), Anne Sirvent (Montpellier), Athur Stérin (Marseille), **Nimrod Buchbinder (Rouen)***

Pas de conflit d'interet

Treosulfan

Substitution
nucléophile non
enzymatique in vivo

Dérivés époxydes

S,S-EBDM

S,S-DEB

PRODROGUE

ALKYLANTS

- **Moelle osseuse: concentration élevée**
- **Poumon/foie/SNC: concentration faible**

Romanski. Clin Pharmacokinet 2018

- Propriétés myéloablatives et antitumorales
- Moindre toxicité en comparaison du busulfan (hépatique, pulmonaire, cérébrale) ?
- Doses validées en fonction de la SC

Treo-Based conditioning

Tréo-(Thiotepa)-Fludarabine
Tréo-Cyclophosphamide
Tréo-TBI

Fact. de risque de toxicité du Busulfan

- Seconde greffe
- Pathologie pulmonaire/hépatique
- Nourrissons...

Boztug Pediatr Blood Cancer 2016
Huttunen Pediatr Hematol Oncol 2020

Place croissante

- Certaines greffes pour DIP
- LAL < 4 ans
- RCC
- Thalassémies...

Lankester BMT 2021
Bernardo Blood 2013
Peters JCO 2021
Kalwak BMT2020
EWOG-MDS 2017 guidelines

En France...



- Tréosulfan:
 - Globalement peu utilisé
 - Disponible en AMM depuis 2020 pour les hémopathies malignes
- Busulfan = gold-standard pour les conditionnement myéloablatifs sans ICT

Méthodologie

- Etude rétrospective descriptive multicentrique
- Inclusion:
 - Patient(e) de 0-18 ans
 - Tout conditionnement comportant du tréosulfan
 - Greffé(e) dans l'un des centres pédiatriques/AJA français (15 centres contactés)
 - Toute pathologie
 - Décédé OU vivant avec au moins 30 jours de suivi post-greffe au moment du recueil

Patients

Total	n=31 (8 centres)
Année de greffe	2020-2021
Durée de suivi, mois (moy/+/-ET)	9,5 (+/-4,9)
Age (ans: med/min-max) < 2 ans/2-10 ans/10-14 ans/> 14 ans	7 (0,5-18) 4/18/6/3
F/H	n=16/15
Hémopathies malignes	n=17
LAM (RC1/RC2/RC3)	12 (5/6/1)
SMD	3
JMML	2
Hémopathies non malignes	n=14
Déficits immunitaires primitifs	5
Aplasie méd. à moelle riche/mono7	5
Hémoglobinopathies (Drép/Thal)	3 (1/2)
Déficit en alpha mannosidase	1

Indication Tréo-based cond.	
Recommandations	n=12
EWOG-MDS	6
ESID/EBMT	4
Autre	2
Fact. de risque de toxicité	n=19
Seconde allogreffe	7
Gemtuzumab Ozogamycin	7
Pathologie pulmonaire	2
Pathologie hépatique	2
ATCD Irradiation bipulmonaire	1

Hémop. Malignes: n=15
Hémop. Non malignes: n=4

Greffon/conditionnement

	Total	N=31
Conditionnement	Tréosulfan – Fludarabine – Thiotépa	27
	Tréosulfan – TBI	2
	Tréosulfan - Fludarabine	2
Sérothérapie	Oui/Non	15/16
	ATG	11
	Alemtuzumab	4
Donneur	Apparenté HLA 10/10 (MRD/SPIF)	9 (8/1)
	Non apparenté HLA 10/10 (MUD)	9
	Non apparenté HLA 9/10 (mMUD)	3
	Haploidentique (PTCy/ Depl. αβCD19)	7 (5/2)
	USP non apparenté (6-7/8)	4 (2-2)
Greffon	Moelle osseuse	20
	Cellules souches périphériques	6
	USP	5

**Dose Tréosulfan
36-42 g/m² DT**

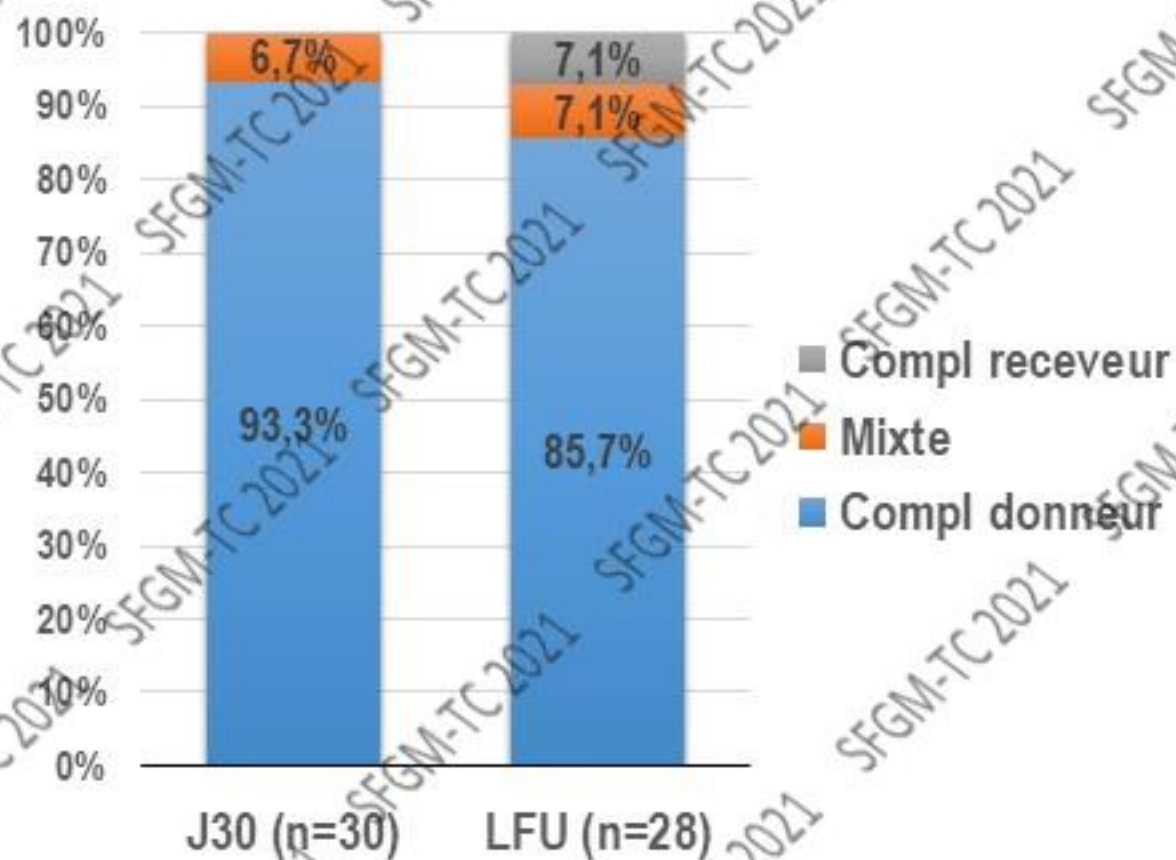
Prise de greffe

- Prise de greffe 30/31 patients (96,7%)
- Rejet primaire: 1 patient (haplo Tdepl $\alpha\beta$ CD19)

PNN > 0,5 G/L

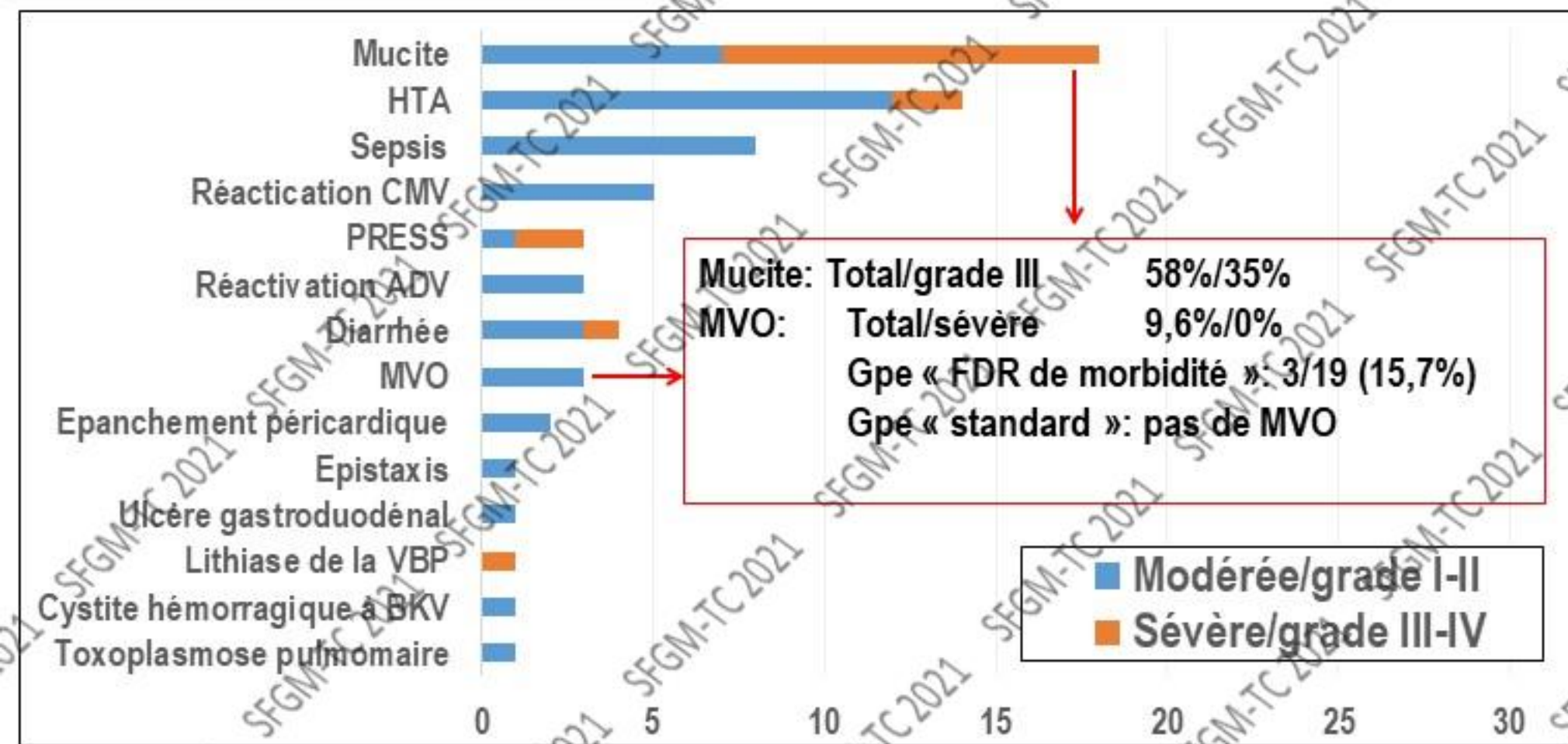


CHIMERISME



Tolérance

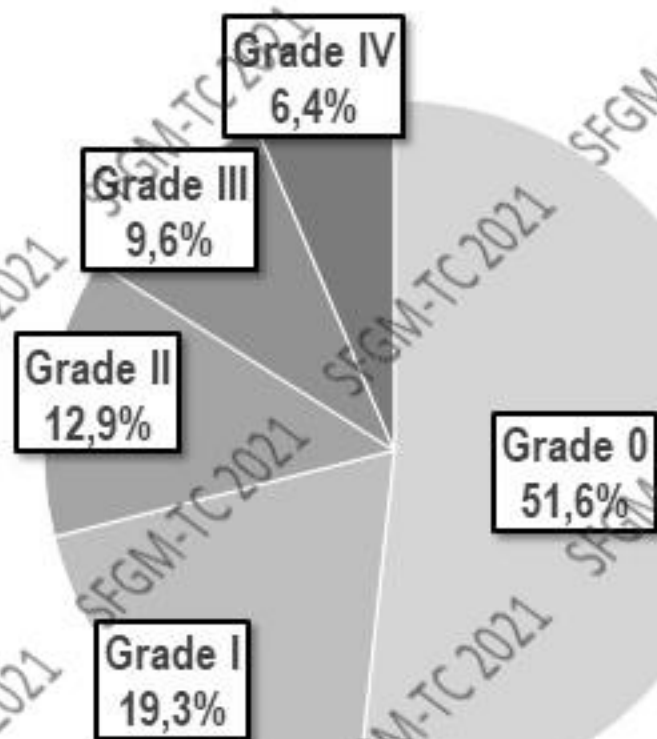
Survenue avant J100



Pas de toxicité neurologique/pulmonaire spécifique
Pas de TRM

GVH

GVH Aigue

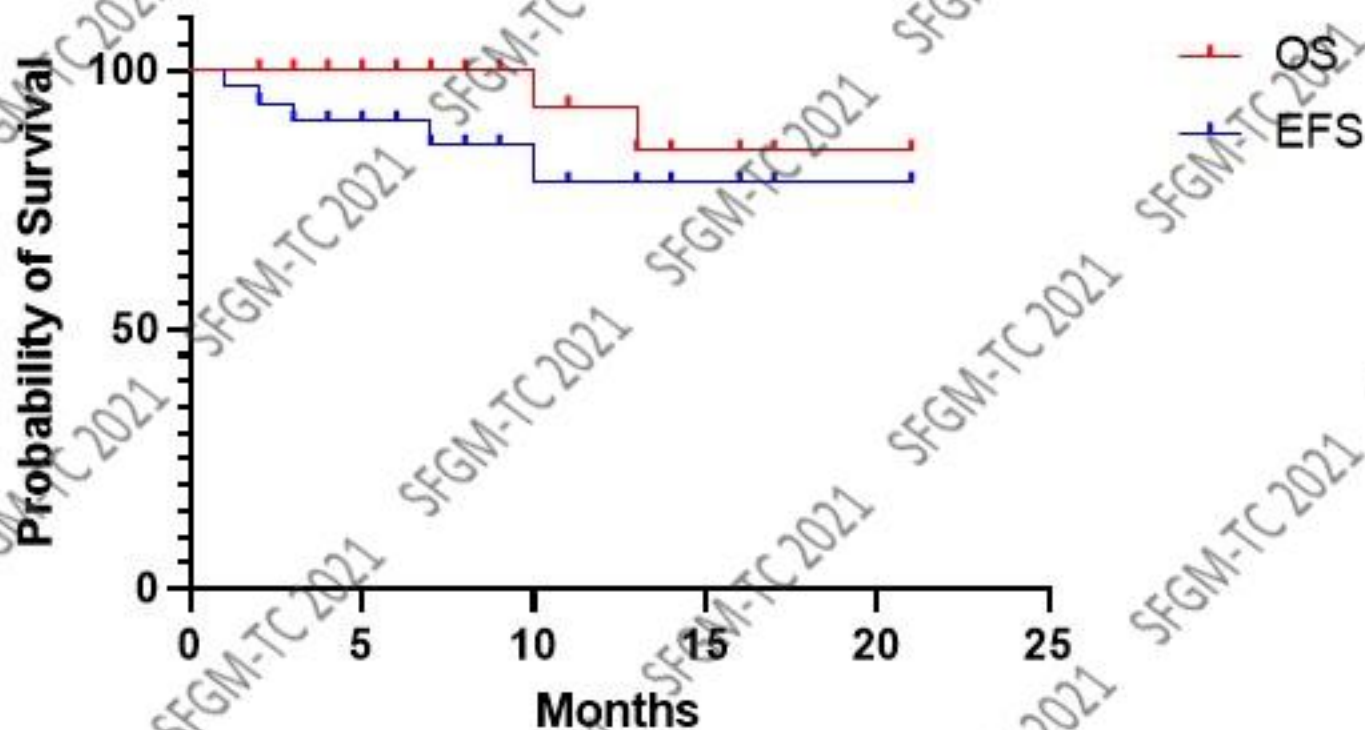


GVH Chronique

- 29 patients avec suivi > 3 mois
- 1 patient avec GVH chronique extensive: **3,4%**

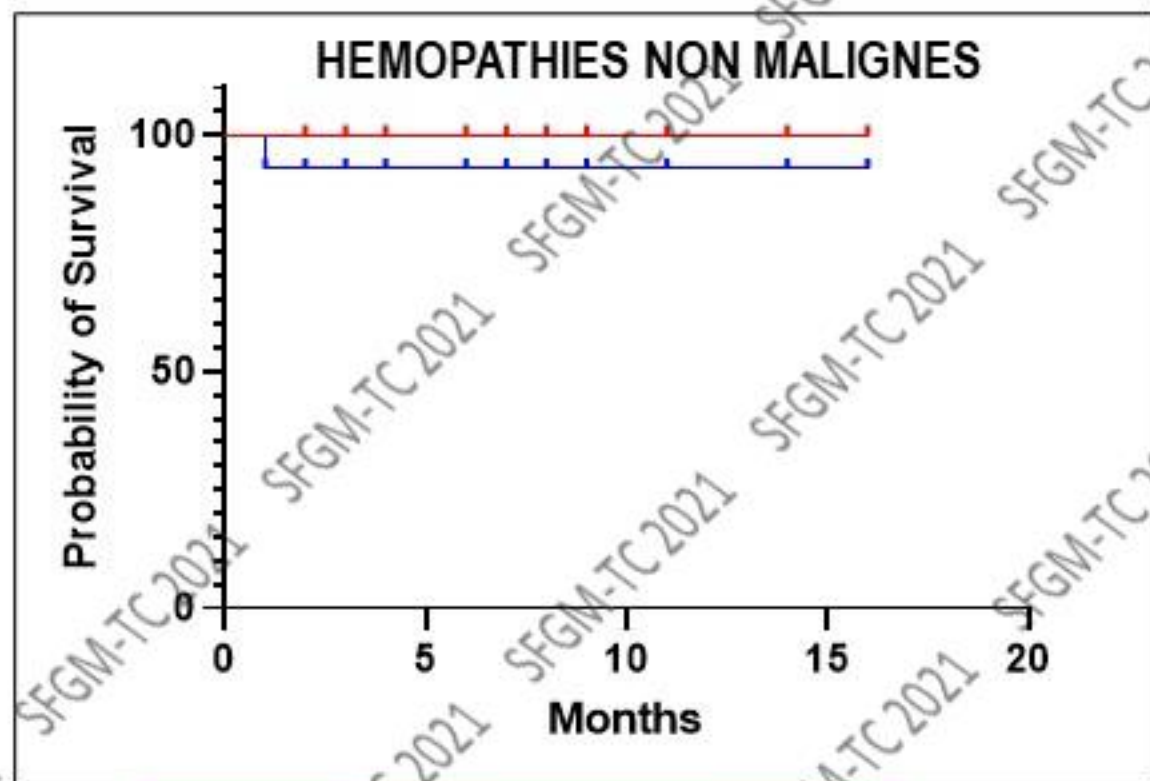
Survie globale

- **Décès:** 2 patients
 - progression leucémique
 - LAM4 (première greffe) M10
 - LMMJ (seconde greffe) M13
- **Evénements:** 5 patients
 - Rechute leucémique (4 patients)
 - Rejet primaire (1 patient)

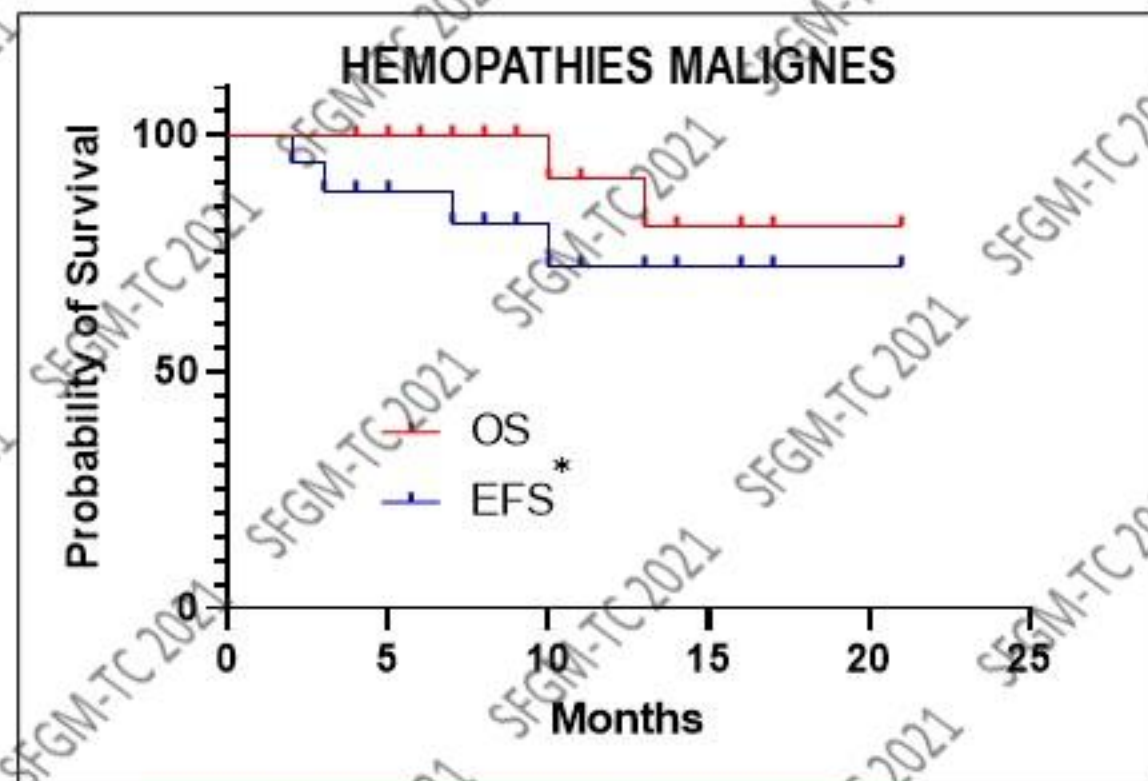


	9 mois
OS	100.0% [80.5 - 100.0]
EFS	85.3% [62.0 - 96.0]

Survie en fonction du groupe



HNM	9 mois
OS	100.0 [47.8 - 100.0]
EFS	92.9 [37.7-99.8]

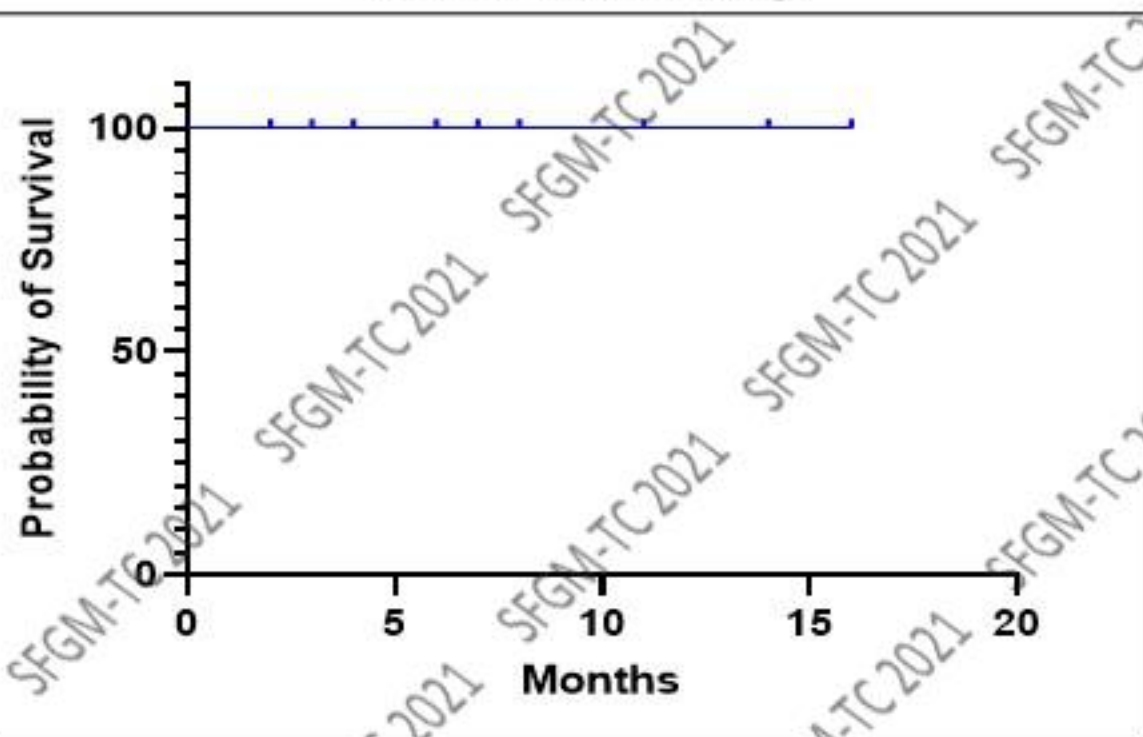


HM	9 mois
OS	100.0 [73.5 - 100.0]
EFS	81.4 [51.6 - 96.0]

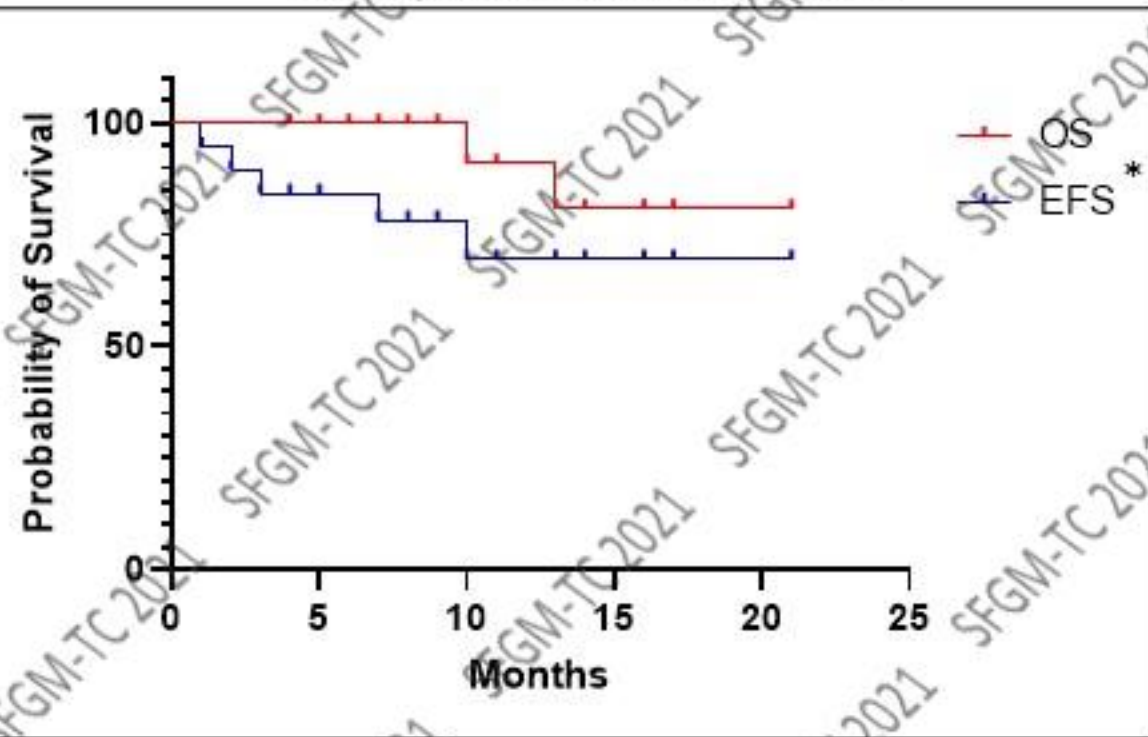
* Evénement = Décès/rechute/rejet

Survie en fonction du groupe

Groupe « standards »



Groupe « risque de toxicité »



	9 mois
OS	100.0 [76.8 - 100.0]
EFS	78.2 [50.5 - 93.8]

* Evénement = Décès/rechute/rejet

Discussion/Conclusion

- Cohorte pédiatrique hétérogène de 31 patients:
 - Pathologies malignes myéloïdes/aplasies à moelle riche/hémoglobinopathies/DIP
 - Conditionnement: majoritairement Tréosulfan Thiotepea Fludarabine
 - Choix du tréo variable: facteur de risque de toxicité/ standard
- Bonne tolérance:
 - **Ensemble de la cohorte et notamment groupe à risque de toxicité (+++: seconde greffe)**
 - **Pas de TRM**
 - Peu de MVO/pas de tox neuro ou pulmonaire
 - Peu de toxicité menaçant le pronostic vital
 - Principale toxicité rapportée: **toxicité muqueuse**
- Excellentes prise de greffe et chimérisme
- Données de survie encourageantes mais limitées par:
 - Suivi médian trop court, notamment pour les pathologies malignes
 - Trop faible nombre de patients

Reco groupe pédiatrique de la SFGM-TC

- MDS selon recommandations EWOG :
 - RCC avec anomalies cytogénétiques et/ou moelle de richesse normale ou augmentée: Treo/Flu/TT
 - RCC avec caryotype normal et moelle hypocellulaire : Tréo/Flu
- LAM (si pas inclusion Myechild)
- 2ème greffe
- Défaillance d'organe pré-greffe dont hépatique et pulmonaire
- Thalassémie avec classe III-HR

Quachée Session Posters

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Congrès commun avec la SFBCT

Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Robert Debré

- Pauline CLARAZ
- Thomas STORME
- Jean-Hugues DALLE



CHU Rouen

- Pascale SCHNEIDER
- André GILIBERT (stat)

Auteurs

- Bénédicte Bruno (Lille)
- Charlotte Jubert (Bordeaux)
- Marie Angoso (Bordeaux)
- Gérard Michel (Marseille)
- Arthur Stérin (Marseille)
- Cécile Pochon (Nancy)
- Anne Sirvent (Montpellier)
- Bénédicte Neven (Necker)
- Despina Moshous (Necker)