

Leidraad conditionering schema's allogene stamceltransplantatie bij Acute Myeloide Leukemie in eerste complete remissie.

Finaal: 15-6-2018

Namens de werkgroep klinische studies van de HOVON stamceltransplantatie werkgroep (op alfabet): Jaap-Jan Boelens (WKZ); Annoek Broers (EMC); Fred Falkenburg (LUMC), Michel van Gelder (MUMC), Marco de Groot (UMCG, voorzitter), Stijn Halkes (LUMC), Mette Hazenberg (AMC), Jurgen Kuball (mede-voorzitter) UMCU, Ellen Meijer (VUMC), Michel Schaap (RadboudMC), Geerte van Sluis (UMCU).

Algemeen uitgangspunt: Indicaties voor allogene transplantatie worden gesteld in de ziekte-specifieke werkgroepen.

Achtergrond: In Nederland (en wereldwijd) zijn veel verschillen tussen centra in de conditioneringsschema's voor allogene stamceltransplantatie. Vaak zijn deze op basis van cohortstudies en ervaringen ontwikkeld. Directe, gerandomiseerde vergelijkingen tussen conditioneringsschema's zijn zeldzaam. Het doel van deze leidraad is om richting te geven aan de uniformering van conditioneringsschema's in Nederland, om in de toekomst onderlinge vergelijkingen mogelijk te maken.

Echter: daar in de setting van niet T-cel gedepleteerde transplantaties de meerwaarde van een myeloablatief schema t.o.v. een reduced intensity schema nog steeds ter discussie staat, geldt deze leidraad slechts voor de T-cel gedepleteerde setting onafhankelijk van de vorm of methode.

Advies bij acute myeloide leukemie met een HLA-identieke familiedonor of 10/10 en 9/10 matched unrelated donor¹⁻⁴

1. Conditioneringsschema voor fitte patiënt:

Optie 1: Busulfan/Fludarabine^{5, 6} Schema: Busulfan* i.v. 4 dagen (dag -5 t/m dag -2) en fludarabine 40mg/m² (dag -5 t/m dag -2)

* Advies: 1 keer per dag doseren in 3 uur, 3,2 mg/kg/dag of 130 mg/m²/dag.

Als alternatief kan Busulfan⁷⁻⁹ d.m.v. Therapeutic Drug Monitoring gedoseerd worden (90 mg*h/L (± 5)). Dosis zoals beschreven in normogram zie bijlage 1.

Optie 2: Total Body Irradiation (TBI) myeloablatief¹⁰⁻¹⁴ (eventueel met cyclofosfamide 60mg/kg i.v. gedurende 2 dagen). Indien er wordt gekozen voor TBI stellen wij voor ook daar te streven naar uniformiteit en wel een totale dosis van 12 Gy met bij voorkeur fracties van 2 Gy twee maal daags.

2. Conditioneringschema voor minder fitte patiënt gebaseerd op biologische leeftijd, comorbiditeit, performance status of assessment scores (b.v. HCT-CI score ≥ 3)

Optie 1: Busulfan/fludarabine

Schema: Overwogen kan worden het schema zoals bovengenoemd te geven of het schema aan te passen.

- Inkorten duur Busulfan (bijv 2-3 dgn)

- Als alternatief kan Busulfan d.m.v. Therapeutic Drug Monitoring gedoseerd worden (60-75 mg*h/L (\pm 5)). Dosis zoals beschreven in normogram zie bijlage 1.

Optie 2: TBI (eventueel met cyclofosfamide 60mg/kg i.v. gedurende 2 dagen). Bij deze categorie patiënten overweeg gereduceerde dosis 2 x 4 Gy¹⁴.

3. T cel / lymfocyten depletie

Er valt te kiezen uit meerdere variaties T-celdepletie, deze lijst is niet uitputtend.

- Posttransplantatiecyclofosfamide¹⁵
- $\alpha\beta$ T-cel depletie¹⁶⁻¹⁸
- Alemtuzumab

4. Graft versus host profylaxe is afhankelijk van vorm van T-cel depletie

- Posttransplantatiecyclofosfamide: Ciclosporine (spiegel 250-350 g/L met immunoassay en 200-300 g/L met HPLC. Alternatief Tacrolimus (spiegel 5-15 ug/L) dag +5-70. Dit conform HOVON 96 en 116.
Alternatief: 1.) Eerder taperen o.b.v. MRD positiviteit¹⁹. 2.) GVHD profylaxe volgens Mielcarek et al¹⁵.
- $\alpha\beta$ T-cel depletie: Mycopenolaatmofetil (Cellcept) 15 mg/kg 3dd (max 3dd 1000mg) dag 0 tot dag +28 volgens standard arm TARGET studie
- ATG/alemtuzumab

5. Tweede transplantatie

Indien er sprake is van een tweede transplantatie (zowel autoloog als allogeen) waarbij busulfan een onderdeel uit heeft gemaakt van de conditionering, is het uitdrukkelijk een optie om een ander schema te kiezen.

Bijlage Normogram

TABLE 3. The Model-Based Individualized Dosing Table for Busulfan, Expressed in mg and mg/kg for 20 Patients With a Body Weight Ranging Between 3 and 85 kg, Aiming for a Myeloablative (AUC_{day0-4} of 90 mg·h/L in Combination with Fludarabine) and a Nonmyeloablative Conditioning Regimen (AUC_{day0-3} of 60 mg·h/L)

Body Weight (kg)	Myeloablative, Target AUC _{day0-4} 90 mg·h/L 4 d, 1dd, mg/kg		Nonmyeloablative, Target AUC _{day0-3} 60 mg·h/L 3 d, 1dd, mg/kg	
	Dose (mg)	Dose (mg/kg)	Dose (mg)	Dose (mg/kg)
3	11	3.8	10.1	3.4
5	24	4.7	21.0	4.2
7	36	5.1	31.7	4.5
8	41	5.2	36.9	4.56
9	47	5.2	41.9	4.7
11	58	5.2	51.3	4.7
13	68	5.2	60.1	4.6
15	77	5.1	68.2	4.5
16	81	5.1	72.1	4.5
20	97	4.9	86.3	4.3
23	108	4.7	95.9	4.2
25	115	4.6	102	4.1
30	130	4.3	115	3.8
35	143	4.1	128	3.6
40	156	3.9	138	3.5
45	167	3.7	148	3.3
50	177	3.5	157	3.1
55	187	3.4	166	3.0
60	195	3.3	174	2.9
65	204	3.1	181	2.8
70	212	3.0	188	2.7
75	219	2.9	195	2.6
80	226	2.8	201	2.5
85	233	2.7	207	2.4

This individualized dosing nomogram was based on the original busulfan PK-model.¹¹

Bron: Predictive Performance of a Busulfan Pharmacokinetic Model in Children and Young Adults⁹

Literatuur:

1. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian N, Sze-Wei EY, *et al.* Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev* 2014 Nov 1; **23**(21): 2535-2552.
2. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2009 Dec; **15**(12): 1628-1633.
3. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, *et al.* Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017 Apr 10; **35**(11): 1154-1161.
4. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, *et al.* Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation* 2017 Nov; **52**(11): 1504-1511.
5. Alatrash G, de Lima M, Hamerschlak N, Pelosini M, Wang X, Xiao L, *et al.* Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011 Oct; **17**(10): 1490-1496.
6. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, *et al.* Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013 Dec 5; **122**(24): 3871-3878.
7. Andersson BS, Thall PF, Valdez BC, Milton DR, Al-Atrash G, Chen J, *et al.* Fludarabine with pharmacokinetically guided IV busulfan is superior to fixed-dose delivery in pretransplant conditioning of AML/MDS patients. *Bone marrow transplantation* 2017 Apr; **52**(4): 580-587.
8. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, *et al.* Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol* 2016 Nov; **3**(11): e526-e536.
9. Bartelink IH, van Kesteren C, Boelens JJ, Egberts TC, Bierings MB, Cuvelier GD, *et al.* Predictive performance of a busulfan pharmacokinetic model in children and young adults. *Ther Drug Monit* 2012 Oct; **34**(5): 574-583.
10. Ringden O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, *et al.* A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1994 May 1; **83**(9): 2723-2730.

11. Litzow MR, Perez WS, Klein JP, Bolwell BJ, Camitta B, Copelan EA, *et al.* Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulphan-cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission. *British journal of haematology* 2002 Dec; **119**(4): 1115-1124.
12. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytoxan versus Cytoxan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood* 1992 May 15; **79**(10): 2578-2582.
13. Ringden O, Labopin M, Tura S, Arcese W, Iriondo A, Zittoun R, *et al.* A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *British journal of haematology* 1996 Jun; **93**(3): 637-645.
14. Paix A, Antoni D, Waissi W, Ledoux MP, Bilger K, Fornecker L, *et al.* Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 Mar; **123**: 138-148.
15. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, *et al.* Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016 Mar 17; **127**(11): 1502-1508.
16. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, *et al.* Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017 Aug 3; **130**(5): 677-685.
17. Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M, Kurnikova E, Boyakova E, Balashov D, *et al.* TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation* 2016 May; **51**(5): 668-674.
18. Handgretinger R, Schilbach K. The potential role of gammadelta T cells after allogeneic HCT for leukemia. *Blood* 2018 Jan 22.
19. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 Jan 26; **129**(4): 424-447.