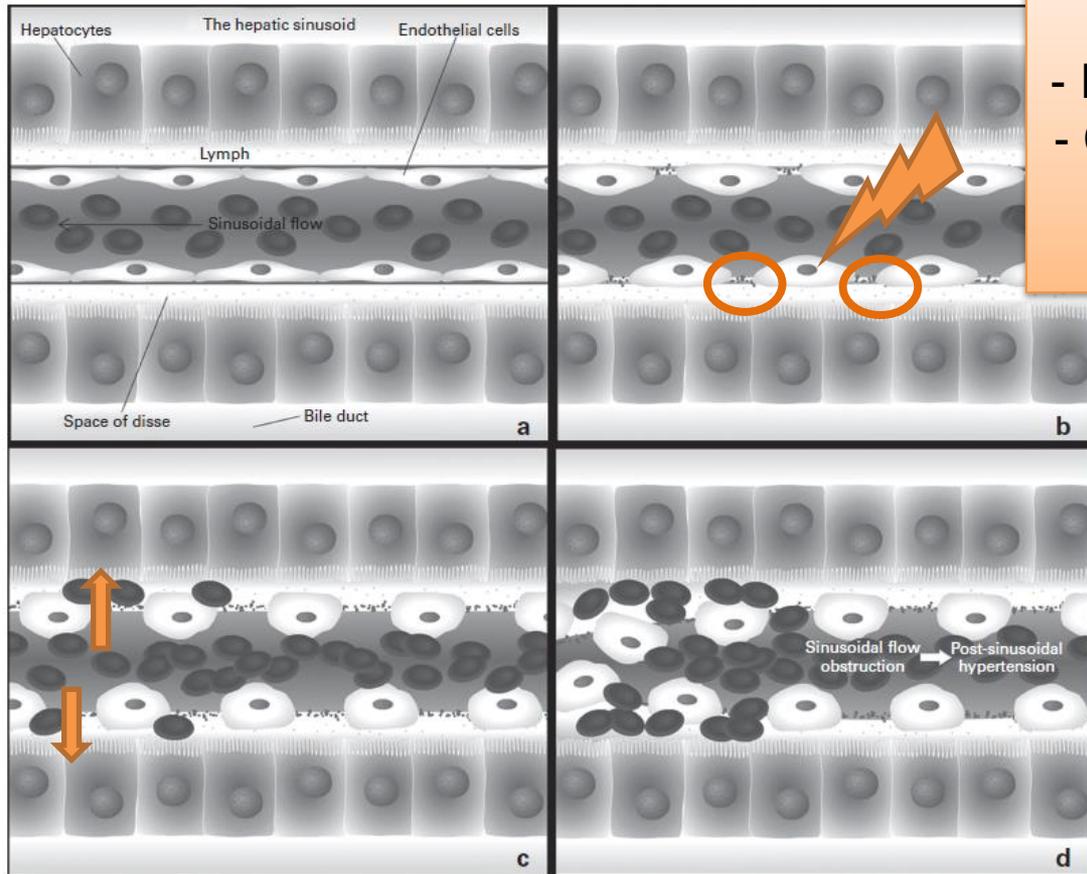


PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL EVO/SOS EN EL TPH PEDIATRICO

Berta Renedo Miró

Servicio de Farmacia, Hospital Vall d'Hebron

Patogenia



Daño endotelio

- Régimen acondicionamiento
- Citoquinas pro-inflamatorias
 - Inh calcineurina/G-CSF
 - Injerto/Aloreactividad

Fallo hepático

Fallo multiorgánico
(mortalidad >80%)

Mohty et al. Bone Marrow Transplantation (2015) 781 – 789

Factores de riesgo

Transplant-Related	Hepatic
Allogeneic BMT > autologous BMT Unrelated donor HLA-mismatched donor Myeloablative conditioning regimen Busulfan-based conditioning regimen TBI-based conditioning regimen Non-T-cell-depleted graft Second BMT	Transaminase >2.5 ULN Serum bilirubin >1.5 ULN Cirrhosis Hepatic fibrosis Active viral hepatitis Hepatic irradiation Previous use of gemtuzumab ozogamicin Use of hepatotoxic drugs Iron overload
Patient- and Disease-Related	Pediatric
Increased age (in adult patients) Norethisterone (in women or girls) Karnofsky score less than 90% Gene polymorphism (GSTM1, GSMT1, heparanase) Advanced disease (beyond second CR or relapse) Metabolic syndrome Deficit of antithrombin III and tPA Resistance to activated protein C Thalassemia	Hemophagocytic lymphohistiocytosis Adrenoleukodystrophy Osteopetrosis High-dose autologous BMT in neuroblastoma Young age (under 1-2 years) Low weight Juvenile myelomonocytic chronic leukemia

CR, complete response; BMT, blood and marrow transplant; TBI, total body irradiation; tPA, tissue plasminogen activator; ULN, upper limit of normal.

Adapted from Mohty M et al. *Bone Marrow Transplants*. 2015;50(6):781-789.⁴

Características del EVO/SOS en la población pediátrica

Table 1. Major differences in hepatic SOS/VOD between adults and children

Criteria	Children	Adults
Incidence	<ul style="list-style-type: none"> • Approximately 20% • Up to 60% in high-risk patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Approximately 10%
Risk factors	<p>Additional pediatric risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infants • Pediatric/genetic diseases with incidences above average 	<ul style="list-style-type: none"> • Established risk factors
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> • Late-onset SOS/VOD in 20% • Anicteric SOS/VOD in 30% • Hyperbilirubinemia, if present: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Is frequently pre-existent ◦ Occurs late during SOS/VOD ◦ Is typical of severe SOS/VOD 	<ul style="list-style-type: none"> • Late-onset SOS/VOD is rare • Anicteric SOS/VOD is rare
Need for proper assessment of ascites and hepatomegaly	<ul style="list-style-type: none"> • High incidence of disease-related hepatomegaly and ascites pre-HCT 	
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> • DF for severe SOS/VOD with MOD/MOF was associated with better results in children compared with adults 	
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> • DF demonstrated efficacy for prevention of SOS/VOD in children in a randomized prospective trial 	

Abbreviations: DF = defibrotide; HCT = hematopoietic cell transplantation; MOD/MOF = multi-organ dysfunction/multi-organ failure; SOS/VOD = sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease.

Carbacioglu et al. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(2):138-145

Criterios diagnósticos

Original Seattle Criteria	Baltimore Criteria
Presence before day 30 post-SCT of 2+ of the following:	Bilirubin \geq 2mg/dL before day 21 post-SCT and at least 2 of the following:
1. Bilirubin \geq 2mg/dL	1. Hepatomegaly
2. Hepatomegaly, right upper quadrant pain	2. Ascites
3. Ascites with or without unexplained weight gain of $>$ 2% over baseline	3. Weight gain $>$ 5% over baseline

Coppell et al., 2010

Criterios clásicos no tiene en cuenta las particularidades de la población pediátrica



Criterios EBMT para población pediátrica (2017)

Table 2. EBMT diagnostic criteria for hepatic SOS/VOD in children

- No limitation for time of onset of SOS/VOD

The presence of two or more of the following^a

- Unexplained consumptive and transfusion-refractory thrombocytopenia^b
- Otherwise unexplained weight gain on three consecutive days despite the use of diuretics or a weight gain $>$ 5% above baseline value
- ^cHepatomegaly (best if confirmed by imaging) above baseline value
- ^cAscites (best if confirmed by imaging) above baseline value
- Rising bilirubin from a baseline value on 3 consecutive days or bilirubin \geq 2 mg/dL within 72 h

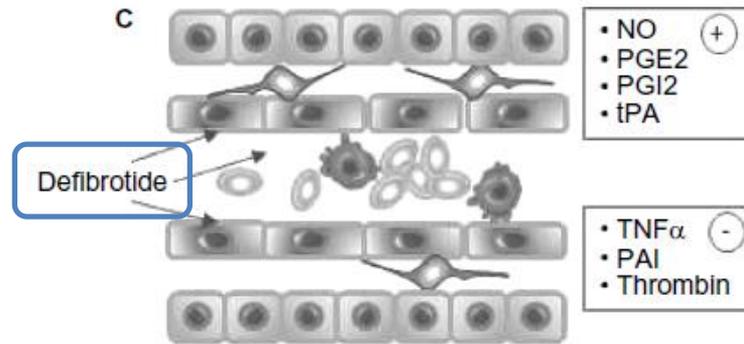
Abbreviations: CT = computed tomography; HCT = hematopoietic cell transplantation; MRI = magnetic resonance imaging; SOS/VOD = sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; US = ultrasonography. ^aWith the exclusion of other potential differential diagnoses. ^b \geq 1 weight-adjusted platelet substitution/day to maintain institutional transfusion guidelines. ^cSuggested: imaging (US, CT or MRI) immediately before HCT to determine baseline value for both hepatomegaly and ascites.

Carbacioglu et al. Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):138-145

Tratamiento

DEFIBROTIDE

- Evita la activación de las células endoteliales en respuesta al daño producido por el TPH regulando la liberación de mediadores celulares



**Anti-inflamatoria
Anti-isquémica
Anti-trombótica**

Fiulgenzi and Ferrero. Hepat Med 2016;8: 105-113

- **Autorización EMA: Tratamiento EVO/SOS grave en el TPH en adultos y niños a partir de 1 mes.**

Defibrotide para el tratamiento EVO/SOS

Table 4. Key Phase I/II clinical trials of defibrotide for treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

Phase	Condition	Design	Key end points	Other results	Conclusion	Ref.
Phase I (n = 19)	VOD/SOS with MOF post-HSCT	CUP DF: 5–60 mg/kg/day (dose escalation until response/toxicity)	CR: 42%; minimal toxicity at doses tested	Day +100 survival: 32%	CR rate, Day +100 survival and absence of significant DF-associated toxicity was encouraging and warranted further evaluation	[67]
Phase I/II (n = 88)	VOD/SOS with MOF post-HSCT	CUP DF 5–60 mg/kg/day (dose escalation until response/toxicity)	CR: 36%; active dose range 25–40 mg/kg/day	Day +100 survival: 35%; no serious AEs TRAEs	CR rate, Day +100 survival, absence of significant TRAEs	[68]
Phase I/II (n = 40)	VOD/SOS post-HSCT	CUP DF 10–40 mg/kg/day (dose by physician discretion)	CR: 55%	Day +100 survival: 43%; no serious TRAEs	European data for CR rate, Day +100 survival, absence of significant DF-associated toxicity	[69]
Phase II (n = 149)	VOD/SOS with MOF post-HSCT	Randomized, dose-finding, ≥14 days Arm A: DF 25 mg/kg/day Arm B: DF 40 mg/kg/day	Day +100 CR: <u>Arm A: 49%</u> Arm B: 43%	Day +100 survival: <u>Arm A: 44%</u> Arm B: 39% Overall TRAE incidence: 8% (greater at 40 vs 25 mg/kg/day)	DF appears effective in treating VOD/SOS with MOF post-HSCT with low rates of TRAEs 25 mg/kg/day selected as Phase III dose	[70]

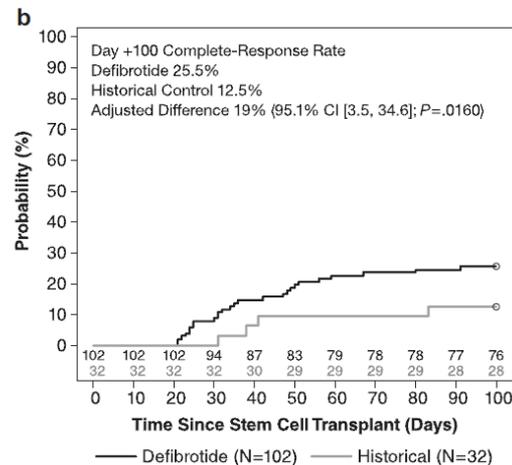
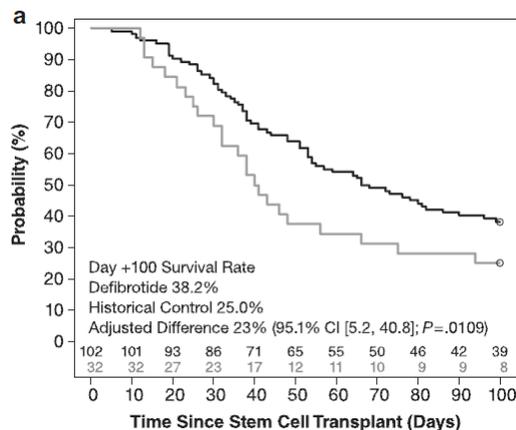
AE: Adverse event; CR: Complete response; CUP: Compassionate use program; DF: Defibrotide; HSCT: Hematopoietic stem cell transplant; MOF: Multiorgan failure; TRAE: Treatment-related adverse event; VOD/SOS: Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

Richardson et al. *Int. J. Hematol. Oncol.* (2017) 6(3), 75–93

Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure

Richardson et al. Blood 2016, 127(13): 1656-65

- Fase III, no randomizado, pacientes adultos y pediátricos **con EVO/SOS grave asociada a fallo multiorgánico post-TPH**
- Defibrotide 6,25 mg/kg/6h durante ≥ 21 días (n=102) en comparación con cohorte histórica (n=32)
- Variables de eficacia
 - Supervivencia día +100 post-TPH: **38,2% vs 25%**
 - Tasa RC: **25,5% vs 12,5%**
- Duración media tratamiento 21,5 días
- Principales EA hemorragia e hipotensión, incidencia similar en ambos grupos



Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome

Kernan et al. British Journal of Haematology, 2018, 181, 816–827

- Fase III, abierto, un solo brazo en pacientes adultos y pediátricos con EVO/SOS con o sin fallo multiorgánico (N=1154)
- Supervivencia día +100 pacientes post-TPH (N=1000): **58,9%**
 - Según grupo de edad:
 - **Pediátricos (≤16 años): 67,9%**
 - Adultos: 47,1%
 - Fallo multiorgánico:
 - **No: 68,9%**
 - Si: 49,5%
- EA: hemorragia pulmonar (4,6%), hemorragia GI (3%), epistaxis (2,3%), hipotensión (2%)
- Asociación entre los días de retraso desde el diagnóstico EVO hasta el inicio del tratamiento con defibrotide y la supervivencia día +100

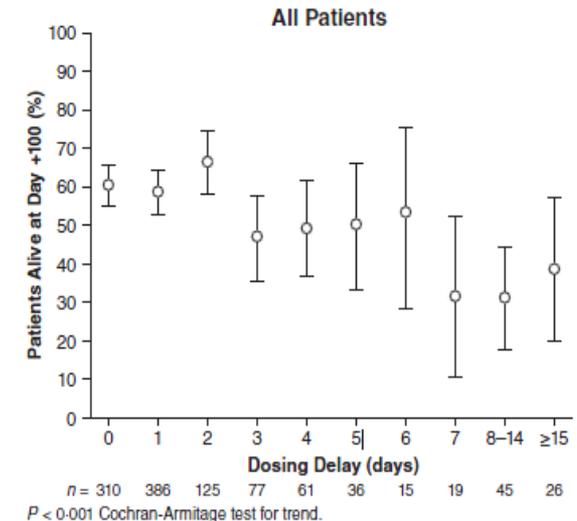


Fig 2. Timing of initiation of defibrotide after VOD/SOS diagnosis. MOD, multi-organ dysfunction; VOD/SOS, veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

↳ **Inicio precoz tras el diagnóstico mejora la supervivencia**

¿Y en profilaxis?



FÁRMACO	PAUTA	USO	RESUMEN EVIDENCIA
HEPARINA SÓDICA	1 mg/kg PVC desde d1 acondicionamiento hasta d+21 postrasplante	PROFILAXIS SISTEMÁTICA	Metanálisis 3 ECR + 9 E cohortes n= 2.782 (adultos y niños) RR: 0,90 (0,62-1,29) No concluyente x heterogeneidad <i>Imran et al., 2006</i>
			Metaanálisis 1 ECR + 1E cohorte n=259 RR: 0.47 (0.18 -1.26) <i>Cheuk et al., 2015</i>
ÁCIDO URSODESOXI-CÓLICO	12 -15mg/kg/día en 1-2 dosis, desde d1 acondicionamiento hasta d+21 postrasplante	PROFILAXIS ALTO RIESGO	Metanálisis 3 ECR n=444 (adultos) RR: 0,34 (0,17-0,66) NNT =10 <i>Tay et al., 2007</i>

	Diseño	Resultados
DEFIBROTIDE 6,25 mg/kg/6h	<p>ECR, fase III, abierto (n=356) Pacientes <18 años Acondicionamiento mieloablativo auto/aloTPH y ≥1 factores de riesgo Defibrotide vs. No profilaxis</p> <p><i>Carbacioglu S. 2012</i></p>	<p>Incidencia EVO/SOS: - DF: 12% (22/180) - Control: 20% (35/176) RR: 7,7 % (0,1-15,1); p=0.05 No beneficio en supervivencia EA graves: 61% vs 59% Hemorragia: 22% vs 21%</p>
	<p>Metaanálisis 1 ECR + 4 E cohortes n= 356 niños + 285 adultos y niños</p> <p><i>Zhang L. 2012</i></p>	<p>Incidencia EVO/SOS: RR: 0,47 (0,31-0,73)</p>
	<p>ECR, fase III (NCT02851407) Adultos y niños, auto/aloTPH y alto riesgo de EVO/SOS Defibrotide vs. Tratamiento soporte</p>	<p>Reclutamiento finalizado, resultados previstos finales 2021</p>

PROFILAXIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ALTO RIESGO

Protocolo profilaxis EVO/SOS HUVH-TPH pediátrico

Los pacientes de bajo riesgo recibirán:

- Heparina sódica al 1 % (1000 UI/ml) a dosis de 100UI/kg/día en bomba de infusión continua desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +21 post-infusión de progenitores
- Alternativamente: ácido ursodesoxicólico (8-12 mg/kg/día vía oral) desde el inicio del acondicionamiento hasta el día + 30 post-infusión de progenitores

Los pacientes de alto riesgo recibirán DEFIBROTIDE (6,25 mg/kg cada 6 h ev) desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +21 post-infusión de los progenitores.

Criterios de alto riesgo en los que estará indicado el uso de DEFIBROTIDE como profilaxis del SOS / EVOH:

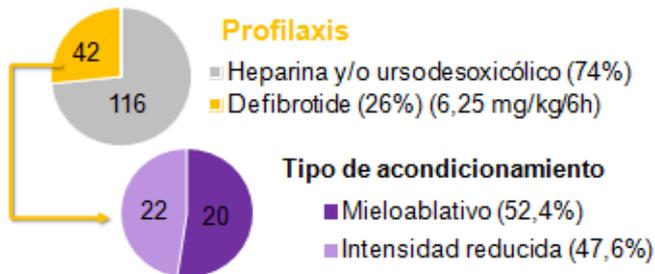
- Disfunción hepática previa
- Enfermedad primaria: osteopetrosis, linfocitosis histiocítica hemofagocítica, adrenoleucodistrofia, neuroblastoma
- Tratamiento previo con gentuzumab e inotuzumab.
- Segundo trasplante mieloablativo
- Pacientes con sobrecarga férrica
- Pacientes menores de 1 año que reciban acondicionamiento mieloablativo

Experiencia HUVH profilaxis con defibrotide

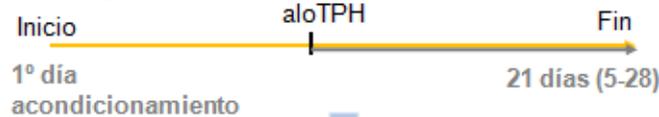
➤ Pacientes pediátricos sometidos aloTPH entre enero 2014-diciembre 2018

Resultados

158 aloTPH en 150 pacientes [edad mediana 7,4 (0,3-18,2) años]
Factores de riesgo: 2 (1-4)



Duración profilaxis:



Efectos adversos en 19/42 (45,2%) pacientes (no relacionados con defibrotide)

Epistaxis	9 (21,4%)
Hemorragia gastrointestinal	7 (16,7%)
Hematuria	6 (14,3%)
Cistitis hemorrágica	2 (4,8%)
Total	24 (57,2%)

STOP profilaxis defibrotide: 4/42 (9,5%)

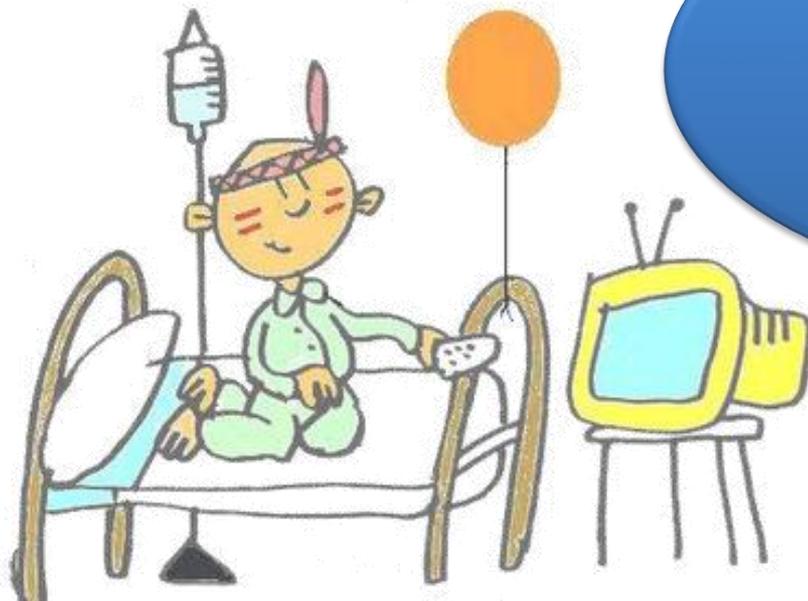
Motivo suspensión	N
Persistencia de epistaxis, hematuria y petequias	1
Cistitis hemorrágica	2
Sangrado digestivo alto	1

Diagnóstico SOS: 3/37* (8,1%)

Grados	Grado 3: 2/37 (5,4%)		Grado 4: 1/37 (2,7%)
Diagnóstico	Día +6 post aloTPH	Día +11 post aloTPH	Día +5 post aloTPH
Factores de riesgo	- Busulfan - Sobrecarga férrica	- ICT + ciclofosfamida - Función hepática alterada	- Segundo trasplante - Sobrecarga férrica
Tratamiento	Defibrotide (24 días)	Defibrotide + ác. Ursodesoxicólico (21 días)	Defibrotide + ác. Ursodesoxicólico (36 días)

* 5/42 pacientes se excluyen por tratamiento concomitante con ácido ursodesoxicólico

- Conclusiones:
- Incidencia EVO/SOS 8,1%
 - Defibrotide podría evitar los EVO/SOS de grado leve-moderado



Gracias!

brenedo@vhebron.net