

# Update on the randomized trial of post-transplantation cyclophosphamide and rabbit ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in chronic myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome

Ivan S. Moiseev, Elena V. Morozova, Yulia V. Rudnizkaya, Yu. U Vlasova, Elena I. Darskaya, Olga A. Slesarchuk, Sergey N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First State I.Pavlov Medical University, St.Petersburg, Russia

Contact: Dr.Ivan S.Moiseev  
E-mail: moisiv@mail.ru

## Introduction

Our group have previously demonstrated superiority of graft-versus-host disease prophylaxis (GVHD) with post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) over horse anti-thymocyte globulin (ATG) in acute leukemia patients undergoing unrelated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)<sup>1</sup>. Nevertheless, in chronic myeloproliferative neoplasms (CMN) and myelodysplastic syndrome (MDS) there is a concern of increased graft failure after PTCy. Therefore, we have initiated the single center prospective randomized trial comparing PTCy and rabbit ATG in this group of patients.

## Patients and methods

The inclusion criteria were as follows: patients with CMN and MDS, unrelated HSCT, only 10/10-HLA matched patients, peripheral blood stem cells as graft source, no severe organ dysfunction. All patients received conditioning with oral busulfan 10 mg/kg and fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup>, and GVHD prophylaxis with tacrolimus adjusted for 5-15 ng/ml concentration and 30 days of 30 mg/kg mycophenolate mofetil. The third GVHD prophylaxis agent was either PTCy 50 mg/kg day+3, +4, or rabbit ATG (Thymoglobulin) 5 mg/kg. The strata for randomization was Seattle pre-transplant assessment of mortality (PAM) index<sup>2</sup>. The primary endpoint was incidence of graft failure and secondary endpoints were GVHD and survival. The trial was registered on [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), NCT02627573. So far, 17 patients were enrolled, 9 with MDS, and 8 with MPN.

## Results

Nine patients were randomized in PTCy group and 8 in the ATG group. Median follow-up was 10 months (range 2-19).

The incidence of primary and secondary graft failure was 0% vs 42%(3) in the PTCy and ATG groups ( $p=0.023$ ), but the engraftment was slower in the PTCy group (20 days vs 15 days,  $p=0.009$ ). Acute GVHD grade II developed in one PTCy patient and none in the ATG group, acute GVHD grade III-IV was not observed. None of patients developed moderate and severe chronic GVHD. Only 1 patient in PTCy group developed mild chronic GVHD ( $p=0.44$ ). One patient in each of the groups relapsed ( $p=0.79$ ). Overall survival was 100% vs 38% ( $p=0.002$ ) in PTCy and ATG groups, respectively.

## Conclusion

Despite significantly higher incidence of graft failure and lower survival in ATG group, it might be accidental, given the small group size, extremely high graft failure and lower survival than PAM-predicted in the ATG groups. The continuation of the trial is warranted. Unfortunately, the recruitment is very slow, so it may not be possible to complete the trial in the single center setting. The team is currently seeking for collaborators.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease (GvHD), prophylaxis, cyclophosphamide, ATG.

## References

1. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jun;22(6):1037-42.
2. Au BK, Gooley TA, Armand P et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 May;21(5):848-54.

# Промежуточные результаты рандомизированного исследования посттрансплантационного циклофосфана и кроличьего АТГ в качестве профилактики реакции трансплантат против хозяина у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и миелодиспластическим синдромом

Иван С. Моисеев, Елена В. Морозова, Юлия В. Рудницкая, Юлия Ю. Власова, Елена И. Дарская, Ольга А. Слесарчук, Сергей Н. Бондаренко, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.П. Павлова

## Введение

Наша группа ранее показала преимущества посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦ) над лошадиным антигемоцитарным глобулином (АТГ) в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) у пациентов с острыми лейкозами при аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)<sup>1</sup>. Тем не менее, в группе пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) и миелодиспластическим синдромом (МДС) существует мнение о возможном увеличении риска неприживания трансплантата (НТ) при использовании ПТЦ. В связи с этим, мы инициировали проспективное рандомизированное исследование между ПТЦ и кроличьим АТГ в этой группе пациентов.

## Пациенты и методы

Критериями включения были: диагноз МДС или МПЗ, неродственная ТГСК, периферические стволовые клетки в качестве источника трансплантата, только 10/10 –HLA совместимость, отсутствие тяжелой органной недостаточности. Все пациенты получали кондиционирование таблетированным бусульфаном 10 мг/кг и флударабином 180 мг/кг, профилактику РТПХ такролимусом с целевой концентрацией 5-15 нг/мл и 30 дней микофенолата мофетила 30 мг/кг. Третий компонент профилактики был рандомизирован между ПТЦ 50 мг/кг в Д+3,+4 и кроличьим АТГ (Тимоглобулин) 5 мг/кг. Ко-вариантой для рандомизации был индекс предтрансплантационной оценки летальности (РАМ), разработанный группой из Сиэтла<sup>2</sup>. Первичной конечной точкой была частота НТ и вторичного отторжения, вторичными – РТПХ и выживаемость. Исследование зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), NCT02627573. На текущий момент в исследование включено 17 пациентов, 9 с МДС и 8 с МПЗ.

## Результаты

Девять пациентов были рандомизированы в группу ПТЦ, 8 – в группу АТГ. Медиана наблюдения состави-

ла 10 месяцев (диапазон 2-19). Частота первичного НТ и вторичного отторжения составила 0% и 42% ( $p=0.023$ ) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно, однако приживление в группе ПТЦ наступало позже (20 дней против 15 дней,  $p=0.009$ ). Острая РТПХ II степени развилась у 1 пациента в группе ПТЦ и ни у одного в группе АТГ. Острая РТПХ III-IV и хроническая РТПХ средней и тяжелой степени в исследуемой группе не наблюдалась. Легкой степени хроническая РТПХ развилась у 1 пациента в группе ПТЦ ( $p=0.44$ ). Рецидив наблюдался у 1 пациента в каждой из групп ( $p=0.79$ ). Общая выживаемость составила 100% против 38% ( $p=0.002$ ) в группах ПТЦ и АТГ, соответственно.

## Выводы

Несмотря на достоверно более высокую частоту НТ и худшую выживаемость в группе АТГ, данный результат может быть случайным, учитывая крайне маленький размер групп и аномально высокую частоту НТ в группе АТГ. Кроме того, выживаемость в группе АТГ оказалась ниже, чем ожидаемая в соответствии с индексом РАМ. Требуется продолжить набор пациентов в исследование. К сожалению, скорость включения пациентов крайне низкая, что может не позволить завершить исследование. Группа ищет партнеров для сотрудничества.

## Литература

- Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jun;22(6):1037-42.
- Au BK, Gooley TA, Armand P et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 May; 21(5):848-54.

## Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, болезнь «трансплантат против хозяина», профилактика, циклофосфамид, АТГ.