

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Trecondi® (treosulfan)**

Indicazione: Treosulfan in associazione con fludarabina è indicato nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHSCT), in pazienti adulti con patologie maligne e non maligne e in pazienti pediatriche di età superiore a un mese con patologie maligne.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	×
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: Il contesto terapeutico in cui si inserisce Trecondi è nell'ambito dei regimi di condizionamento pre-trapianto, utilizzati per "condizionare", cioè preparare il ricevente al trapianto allogenico (alloHSCT), ovvero all'infusione di cellule staminali ematopoietiche da un soggetto sano (donatore) ad un soggetto malato (ricevente). Non sono attualmente disponibili linee guida di consenso sulla scelta dei regimi ottimali di condizionamento, in quanto tale scelta dipende principalmente da fattori legati al paziente e alla patologia di base. Secondo l'EBMT, le strategie attuali si concentrano sul concetto che i pazienti con un alto rischio di mortalità trapianto-correlata (TRM) e un basso rischio di malattia dovrebbero ricevere un regime di condizionamento diverso dai pazienti con un basso rischio di TRM e malattia ad alto rischio. Nella pratica clinica, sono considerati eleggibili a trapianto allogenico mieloablativo i pazienti di età inferiore ai 55-60 anni, in buone condizioni generali e con un basso rischio correlato al trapianto. Al momento, non sono stati stabiliti regimi di condizionamento standard per le varie indicazioni. Tuttavia, dati recenti a livello mondiale (2000-2015) del CIBMTR indicano che la TBI, le combinazioni di busulfan con ciclofosfamide o fludarabina, e fludarabina combinata con melfalan sono tra i regimi di condizionamento più comunemente usati per i pazienti affetti da LMA o SMD sottoposti ad alloHSCT mieloablativo, non mieloablativo (N-MAC) o a ridotta intensità (RIC). I regimi di condizionamento mieloablativi (con o senza TBI), pur avendo il vantaggio di essere associati a bassi tassi di recidiva, comportano un rischio significativo di tossicità legata al trattamento e di mortalità (TRM), e per tale motivo è necessaria una rigorosa selezione del paziente. Per le sue proprietà immunosoppressive, la sua attività tumorale e per la bassa tossicità non-ematologica, la fludarabina è diventata il perno su cui si basano i più recenti protocolli di condizionamento, in particolare a ridotta intensità, incluso il più recente FLAMSA (fludarabina-Ara-C-amsacrina) (Sheth <i>et al.</i> Bone Marrow		

Transplantation 2018). Lo schema busulfan-fludarabina mostra un buon profilo di tossicità, in particolare nei pazienti con leucemie mieloidi, anche se la combinazione busulfan-ciclofosfamide è risultata migliore in termini di sopravvivenza. Per l'ottimo profilo di tollerabilità e l'effetto sinergico antineoplastico, busulfano e fludarabina sono stati variamente associati ad altri farmaci con potente effetto mieloablativo ma ridotta tossicità quali **tiotepa e treosulfano**. Il tiotepa vanta la più lunga esperienza di utilizzo, e si presta ad incrementi di dosi (da 7 a 15 mg/kg) senza un aumento significativo della tossicità extraematologica. Il **treosulfano** è efficace contro diversi tipi di cellule maligne, unisce proprietà immuno- e mielo-ablative ed ha una limitata tossicità. La sua associazione con la fludarabina configura un regime intermedio tra un RIC e un N-MAC, non inferiore allo standard RIC busulfan-fludarabina. Tuttavia molti altri regimi di condizionamento pre-trapianto sono al momento disponibili, anche di tipo RIC, per le patologie maligne (Saraceni *et al.* Journal of Hematology & Oncology 2019; Shimoni Lancet 2020; Ferrara and Picardi. Expert Review of Hematology 2020; Ciurea *et al.* Blood 2019).

Per quanto riguarda invece la popolazione adulta con patologie non maligne, inclusa nell'indicazione autorizzata, più limitate sono le informazioni disponibili. In questo setting, il mancato attecchimento delle cellule staminali del donatore o il rigetto del trapianto rappresentano i problemi maggiori e pertanto vengono utilizzati regimi di condizionamento mieloablativi. Il regime di condizionamento proposto (FT₁₄ ± tiotepa) è ben tollerato negli adulti con patologie non maligne, anche se per questa indicazione i risultati sono prevalentemente rappresentati da estrapolazioni e da analisi retrospettive.

Nell'EPAR di Trecondi, la casistica maggiore di trapiantati con patologie non maligne è rappresentata dai pazienti affetti da talassemia major, trattati con lo schema treosulfan-fludarabina-tiotepa e confrontati con il regime busulfano-ciclofosfamide. Per questi pazienti tuttavia lo schema busulfano-ciclofosfamide-tiotepa rappresenta il regime di condizionamento standard, più frequentemente usato, con buoni risultati in termini di OS, DFS e tossicità, perché adattati alla classe di rischio (classi di rischio di Pesaro) e controllati con il monitoraggio della busulfanemia (Gaziev *et al.* Transplantation 2016).

Nella popolazione pediatrica, in cui treosulfan è indicato in associazione con fludarabina, con o senza tiotepa (regime FT₁₀₋₁₄ ± TT), i risultati di efficacia sono stati confermati dallo studio di fase II MC-FludT.17/M. L'analisi finale della popolazione pediatrica affetta da patologie maligne è stata ritenuta sufficiente a supportare l'efficacia di Treosulfan in questa popolazione ma in linea con i dati storici con il busulfano e la TBI, a fronte di un profilo di sicurezza accettabile, ma sovrapponibile a quello del busulfano.

Pertanto, in presenza di un *unmet clinical need* per una sottocategoria di pazienti adulti candidati al trapianto allogenico di CSE (pazienti con malignancies non idonei ai regimi mieloablativi per età o presenza di comorbidità), ma con opzioni terapeutiche dotate di un profilo di efficacia e sicurezza non del tutto soddisfacente disponibili nel setting d'interesse (RIC), il **bisogno terapeutico** risulta **moderato**.

Nell'ambito della popolazione adulta con *non malignancies* e della popolazione pediatrica con patologie maligne, il **bisogno risulta altresì moderato** in presenza regimi di condizionamento pre-trapianto efficaci alternativi ma con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a	O

	procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	x
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

L'indicazione di Treosulfan nella **popolazione adulta affetta da patologie maligne** è supportata da un singolo studio multicentrico di fase III randomizzato, controllato, open label (**MC-FludT.14/L Trial II**), condotto nell'ambito delle due più frequenti indicazioni trapiantologiche nell'adulto, **LMA e SMD**, in pazienti con un'età mediana di 60 anni, sufficientemente "fit" per ricevere un regime di condizionamento tipo "RIC" ma ancora mieloablato, principalmente per età (**> 50 anni**) o presenza di comorbidità (indice di comorbidità correlata al trapianto **HCT-CI score >2**). Trattasi di uno studio di non inferiorità (HR=1) vs il "comparator" rappresentato dal regime di condizionamento a base di busulfano a dosaggio ridotto (dose totale 6,4mg/kg), in combinazione con fludarabina (FB2), molto comunemente usato come RIC. La scelta degli endpoints primari e secondari a 2 anni dal trapianto sono stati considerati soddisfacenti e in linea con i precedenti CHMP *scientific advice*.

L'endpoint primario dello studio, di non inferiorità, (margine di non inferiorità HR<1,3) era la sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 2 anni dal trapianto, definiti come recidiva della malattia, "graft failure" o morte a seconda dell'evento verificatosi prima; in realtà oltre la non inferiorità è stata raggiunta la superiorità con una differenza statisticamente significativa (~~HR<1~~) a favore del treosulfan (**HR: 0,65 [IC 95% 0,47-0,90]**).

Il beneficio in termini EFS a 2 anni è stato confermato anche nelle analisi esplorative per vari sottogruppi predefiniti, con un effetto a favore del treosulfan (hazard ratio [HR] di FT₁₀ vs FB2 < 1), ad eccezione dei pazienti con SMD-gruppo di rischio I (HR 1,14 [IC 95% 0,48-2,63]). Anche gli endpoint secondari hanno supportato i risultati dell'endpoint primario, con un HR a favore di treosulfan a 24 mesi dal trapianto: HR 0,61 (IC 95% 0,42-0,88) per la sopravvivenza globale (OS); HR 0,54 (IC 95% 0,32-0,91) per la mortalità trapianto-correlata (TRM); HR 0,60 (IC 95% 0,36-1,01) per la mortalità non correlata a recidiva (NRM), per quanto nel gruppo busulfan la NRM fosse più alta rispetto a quanto riportato in altri trial (*Kroger N. et al., J Clin Oncol. 2017; Scott B.L. et al., J Clin Oncol. 2017*). Unica eccezione per OS a 2 anni è rappresentata dal gruppo di rischio I di pazienti con SMD: FT₁₀ vs FB2 HR: 1,26 (IC al 95 %: 0,54-2,96)].

Simile nei due gruppi era risultata l'incidenza di ricaduta a 2 anni (24.6% vs 23.3%, p=0.50) e la tossicità. Pur con i limiti rappresentati dalla mancanza dei dati relativi alla malattia minima residua (MRD, fattore prognostico indipendente per "relapse" post-trapianto e TRM) nei pazienti affetti da LMA e alle eventuali terapie citoriduttrici e/o ipometilanti (in grado di migliorare la sopravvivenza) nel gruppo con SMD, i risultati dello studio MC-FludT.14/L hanno dimostrato che treosulfan rappresenta una ~~valida~~ alternativa terapeutica come parte di un regime di condizionamento a tossicità ridotta, soprattutto per una popolazione candidata al trapianto anziana o con comorbidità. Tuttavia molti altri regimi di condizionamento pre-trapianto sono al momento disponibili, anche di tipo RIC, per le patologie maligne

oggetto dello studio e sono necessari altri studi randomizzati per poter definire il regime con treosulfan 10 g/m² come regime standard nella popolazione più anziana o con comorbidità.

Il regime di condizionamento proposto sembra essere efficace e ben tollerato anche nella popolazione adulta con patologie non maligne (NMD), anche se nell'EPAR gli studi a supporto sono prevalentemente rappresentati da analisi retrospettive e da un unico piccolo studio prospettico su 31 pazienti con NMD. Mancano studi randomizzati di confronto con altri regimi di condizionamento comunemente utilizzati in questo setting di pazienti.

L'analisi finale della **popolazione pediatrica affetta da patologie maligne** effettuata sulla base di un unico studio prospettico non randomizzato (Studio MC-FludT.17/M) è stata ritenuta sufficiente a supportare l'efficacia di Treosulfan in questa popolazione anche perché in linea con i dati storici con busulfano e TBI, con risultati di OS e EFS sovrapponibili agli altri regimi di condizionamento (Suttorp et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019).

Per quanto riguarda il profilo di "safety", nessuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento busulfan vs. treosulfan è stata osservata per eventi avversi acuti, di grado ≥ 3 (malgrado una più bassa incidenza di VOD) e incidenza cumulativa di GVHD acuta e cronica. Restano da definire meglio i "safety concern" identificati per treosulfan (tumori-secondari, convulsioni negli infanti, gonadotossicità a lungo termine) che richiedono, soprattutto per l'indicazione nella popolazione pediatrica, follow-up più lunghi.

Pertanto, globalmente rispetto all'indicazione autorizzata e rimborsata a fronte di un beneficio clinico dimostrato su una specifica sottopopolazione (pazienti adulti con patologie maligne non idonei a regimi MAC per età e/o comorbidità che rappresentano la popolazione numericamente prevalente nella pratica clinica), **il valore terapeutico aggiunto può essere definito moderato.**

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		x
MOLTO BASSA		O

Commento:

A supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione autorizzata, sono stati presentati i risultati dell'unico studio multicentrico di fase III [Studio MC-FludT.14/L], randomizzato, *open label*, condotto nella popolazione adulta con patologie maligne versus il regime di condizionamento standard pre-HSCT a ridotta intensità (busulfan + fludarabina), cui viene applicato un downgrading per mancata generalizzabilità, in riferimento all'esito primario valutato nello studio e non diretta trasferibilità dei risultati per alcuni sottogruppi di pazienti in indicazione. In considerazione anche delle *scarse* evidenze disponibili per la popolazione adulta con patologia non maligna e per la popolazione pediatrica con patologie maligne, principalmente rappresentate da studi non randomizzati ~~retrospettivi o da studi open label, non controllati~~, la **qualità globale delle prove** è considerata **bassa**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) **bisogno terapeutico moderato** 2) **valore terapeutico aggiunto moderato** 3) **qualità delle evidenze bassa**, non può essere riconosciuto a Trecondi® il requisito di innovatività.

Data CTS: 07 e 09-12/07/2021

Autore/i: AIFA

Domanda: Treosulfan + fludarabina rispetto a busulfan + fludarabina in pazienti adulti con LMA o SMD ad elevato rischio (≥ 50 anni e $[HCT-CI] > 2$), in pazienti adulti con patologie non maligne e in pazienti pediatriche con patologie maligne

Setting: regime di condizionamento per il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HCST)

Bibliografia: Beelen D.W. et al., "Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial". Lancet Haematol. 2020 Jan;7(1): e28-e39, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30157-7.

Burroughs LM et al., "Treosulfan-Based Conditioning and Hematopoietic Cell Transplantation for Non malignant Diseases: A Prospective Multi-Center Trial". Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014 Dec; 20(12):1996-2003: doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.020

EPAR TRECONDI®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trecondi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	treosulfan + fludarabina	busulfan + fludarabina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Event-free-survival 2 years after HSCT (follow up: 24 mesi)_popolazione adulta con patologie maligne_MC-FludT.14/L Trial II												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	68/220 (30.9%)	100/240 (41.7%)	HR 0.65 (0.47 a 0.90)	121 meno per 1.000 (da 193 meno a 32 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	treosulfan + fludarabina	busulfan + fludarabina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	28/31 (90,3%)		non stimabile		⊕⊕⊖ BASSA	CRITICO
Freedom from TRM (follow up: 100 giorni)_popolazione pediatrica con patologie maligne_MC-FludT.17/M												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	69/70 (98.6%) 90% IC: (93.4, 99.9)		non stimabile		⊕⊕⊖ BASSA	CRITICO
Overall survival (follow up: 12 mesi)_popolazione pediatrica con patologie maligne_MC-FludT.17/M												
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	7/70 (10.0%) 90% IC: (83.9, 95.5)		non stimabile		⊕⊕⊖ BASSA	CRITICO

EFS: relapse, progression of disease, graft failure, or death whichever occurred first; **Freedom from TRM:** death from any transplant/treatment-related cause from the day of first administration of study medication until day +100 after HSCT; **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations:

a. downgrading per mancanza di generalizzabilità in riferimento all'esito primario valutato nello studio e non diretta trasferibilità nel contesto di interesse per alcuni sottogruppi di pazienti : 1) gruppo di rischio I di pazienti con SMD, che rappresenta l'unico gruppo di pazienti in cui i risultati delle analisi dell'EFS a 2 anni condotte per vari sottogruppi predefiniti (tipo di donatore, gruppo di rischio, malattia, fascia d'età, punteggio HCT-CI, stato di remissione all'ingresso nello studio e varie combinazioni di questi parametri) non sono risultati a favore del regime di treosulfan [HR di FT₁₀ vs FB2 > 1: 1,14 (IC al 95 %: 0,49, 2,63)]; 2) pazienti con LMA per mancata valutazione della malattia minima residua (MRD) come fattore predittivo di recidiva e indicatore prognostico significativo (*Dillon R. et al. Blood (2020) 135(9):680-688*).

b. downgrading per mancata generalizzabilità e non diretta trasferibilità per gruppo di rischio I di pazienti con SMD, in cui i risultati delle analisi dell'OS a 2 anni condotte per vari sottogruppi predefiniti (tipo di donatore, gruppo di rischio, malattia, fascia d'età, punteggio HCT-CI, stato di remissione all'ingresso nello studio e varie combinazioni di questi parametri) non sono risultate a favore del regime di treosulfan [HR di FT₁₀ vs FB2 > 1: 1,26 (IC al 95 %: 0,54, 2,96)];