

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TRECONDI (TRESSULFANO)

Treossulfano em associação com a fludarabina, como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e não malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

02/02/2024

Trecondi (treossulfano)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Treossulfano

Nome do medicamento: Trecondi

Apresentação: Frasco para injetáveis – 1 unidade, pó para solução para perfusão, 5g, n.º de registo 5799556.

Titular da AIM: Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Treossulfano em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Trecondi (treossulfano)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“Treossulfano em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e não malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.”*

Concluiu-se por valor terapêutico acrescentado não quantificável do treossulfano em relação a um regime de bussulfano de baixa intensidade (dose de 3,2 mg/kg/dia durante 2 dias).

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Não é recomendado o financiamento para a sub-população de doentes adultos com doenças não malignas (sub-população 2).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Trecondi (treossulfano), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A transplantação de células progenitoras hematopoiéticas é um procedimento com intuito curativo utilizado predominantemente em hemopatias malignas, mas também em alguns doentes com tumores sólidos, em síndromes de falência medular, em imunodeficiências severas e em algumas doenças do metabolismo.

Previamente à infusão de células progenitoras, é utilizado um tratamento com quimioterapia, associado, ou não, a imunoterapia e radioterapia, chamado regime de condicionamento, com o objetivo de permitir o estabelecimento do enxerto. No caso das doenças malignas este tratamento também pode ter por objetivo erradicar a doença oncológica.

Atualmente em Portugal são realizados entre 500 e 600 transplantes hematopoiéticos por ano, sendo que aproximadamente 200 são transplantes alogénicos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O treossulfano é um pró-fármaco de um alquilante bifuncional com atividade citotóxica sobre as células precursoras hematopoiéticas. A atividade do treossulfano é devida à conversão espontânea num produto intermédio monoepóxido e em L-diepoxibutano.

Os epóxidos formaram centros nucleofílicos de alquilatos de ácido desoxirribonucleico (ADN), e podem induzir a formação de ligações cruzadas com o ADN que são consideradas responsáveis pela depleção

de células estaminais e pelos efeitos antineoplásicos. O treossulfano possui uma ampla atividade antineoplásica e antileucêmica. Esta atividade foi demonstrada em ratinhos e ratos com transplantes de linfomas/leucemias, de sarcomas e hepatomas, de xenoenxertos de tumores humanos, de biopsias e linhas celulares tumorais humanas.

Os efeitos imunossupressores do treossulfano são atribuídos à sua toxicidade contra células progenitoras primitivas e diferenciadas, células T e NK, à redução de celularidade de órgãos linfoides primários e secundários e a um efeito de exclusão sobre a tempestade de citocinas que precede o desenvolvimento da doença do enxerto versus hospedeiro (DEvH) e está implicada na patogênese da doença veno-oclusiva.

A alternativa terapêutica seria a realização de regimes de condicionamento baseados em bussulfano, nos adultos na dose de 3,2 mg/kg/dia durante 2 a 4 dias em regimes intensidade reduzida ou mieloablativos respetivamente. Nas crianças doses de 3,4 a 4,8 mg/kg/dia durante 2 a 4 dias de acordo com a intensidade do regime escolhido.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Adultos com patologia maligna com indicação para transplante hematopoiético alogénico	treossulfano	Regimes de condicionamento baseados em bussulfano
2	Adultos sem patologia maligna com indicação para transplante hematopoiético alogénico	treossulfano	Regimes de condicionamento baseados em bussulfano
3	Crianças com patologia maligna com indicação para transplante hematopoiético alogénico	treossulfano	Regimes de condicionamento baseados em bussulfano

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Taxa de rejeição	8	Crítico
Taxa recaída para as doenças malignas	7	Crítico
Taxa de enxertia (<i>engraftment</i>)	8	Crítico
Sobrevida global	9	Crítico
Sobrevivência livre de eventos (<i>event-free survival – EFS</i>)	5	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade relacionada com o transplante	7	Crítico
Mortalidade sem recaída	6	Crítico
GvHD crónico extenso	6	Importante
GvHD crónico	5	Importante
GvHD 2-4	6	Importante
GvHD 3-4	6	Importante
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos 3 e 4	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo MC-FludT.14/L^{1,2}:** ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com controlo ativo, grupos sequenciais, aberto, desenhado para avaliar a não inferioridade entre um condicionamento baseado em treossulfano e um condicionamento de baixa intensidade (RIC) baseado em bussulfano, em adultos com leucemia mielóide aguda em resposta completa ou síndrome mielodisplásico que eram inelegíveis para condicionamento *standard*.
- **Estudo MC-FludT.6/L:** estudo prospetivo de fase II, de braço único, de titulação de dose, em adultos com doenças hematológicas malignas.
- **Estudo MC-FludT.7/AML:** estudo de fase II, de braço único, em adultos com leucemia mielóide aguda com resposta completa.
- **Estudo MC-FludT.8/MDS:** ensaio de fase II, aleatorizado, com controlo ativo, *open-label*, que comparou treossulfano com bussulfano, em crianças com doenças não-malignas com indicação para primeiro transplante hematopoiético alogénico.
- **Estudo MC-FludT/17M:** estudo de fase II, de braço único, em crianças com leucemia linfóide aguda ou leucemia mielóide aguda com resposta completa, síndrome mielodisplásico ou leucemias mielomonocíticas juvenis (JMML).

Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudo MC-FludT.6/L:** estudo prospetivo de fase II, de braço único, de titulação de dose, em adultos com doenças hematológicas malignas; não permite avaliação comparativa.
- **Estudo MC-FludT.7/AML:** estudo de fase II, de braço único, em adultos com leucemia mielóide aguda com resposta completa; não permite avaliação comparativa.
- **Estudo MC-FludT.8/MDS:** estudo a decorrer, ainda sem resultados.

Estudo MC-FludT.14/L^{1,2}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com controlo ativo, grupos sequenciais, aberto, desenhado para avaliar a não inferioridade entre um condicionamento baseado em treossulfano e um condicionamento de baixa intensidade (RIC) baseado em bussulfano, em adultos com leucemia mielóide aguda em resposta completa ou síndrome mielodisplásico que eram inelegíveis para condicionamento *standard*.

O estudo foi conduzido em 31 centros (20 na Alemanha, 6 em Itália, 2 em França, 2 na Polónia, 1 na Hungria).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes adultos entre os 18 e os 70 anos de idade, com os diagnósticos de leucemia mielóide aguda (critérios da OMS de 2008), em remissão completa (com contagem de blastos < 5% na medula na altura do transplante) ou síndrome mielodisplásica (critérios OMS 2008) (com contagem de blastos < 20% na medula na história da doença) com indicação para transplante alogénico, mas que foram considerados inelegíveis para um condicionamento padrão (por idade \geq 50 anos e/ou score HCT-CI > 2).

Foram excluídos os doentes com contraindicação para transplante alogénico (por doença renal, hepático, cardíaca ou pulmonar); doentes com leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12) e na primeira remissão completa (CR1); doentes com transplante alogénico prévio; envolvimento maligno do SNC; derrame pleural ou ascite > 1.0 L.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram randomizados numa razão de 1:1 para regime com treossulfano IV 10 gr/ m²/dia [d-4 a d-2]) + fludarabina IV (30 mg/m²/dia [d - 6 a d -2]) ou regime RIC (6.4 mg/kg i.v. bussulfano e 150 mg/m² i.v. fludarabina em vez de ciclofosfamida para imunossupressão pré-transplante).

Trecondi (treossulfano)

A aleatorização foi estratificada com base no risco citogenético e/ou molecular para LMA e pelo IPSS-R para MDS, pelo centro de transplantação e tipo de dador:

- Grupo de risco I: risco baixo e intermédio para LMA ou IPSS-R muito baixo /baixo/intermédio para SMD.
- Grupo de risco II: alto risco para LMA e alto/muito alto risco IPSS-R para SMD
- Tipo de dador: MUD (*matched unrelated donor*) vs. MRD (*matched related donor*).

A aleatorização foi centralizada no site de gestão de ensaios clínicos do promotor. A alocação para os braços de tratamento foi realizada através de um formulário de registo submetido pelo investigador clínico. Foi gerada uma sequência de locos permutados gerada por computador. Não é claro se a aleatorização foi ocultada.

Os clínicos, doentes e investigadores envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (*open-label*).

Os avaliadores estiveram ocultados apenas até à análise confirmatória.

Procedimentos

O regime de condicionamento utilizado no braço experimental foi treossulfano IV 10 gr/ m²/dia [d-4 a d-2]) + fludarabina IV (30 mg/m²/dia [d - 6 a d -2]) antes do transplante alogénico (dose total de treossulfano de 30 mg/kg e de fludarabina de 150 mg).

O regime de condicionamento utilizado no braço comparador foi bussulfano IV (3.2 mg/kg/dia [d-4 a d-3]) + fludarabina IV (30 mg/m²/d [d-6 a d-2]) antes do transplante alogénico (dose total de bussulfano de 6.4 mg/kg e de fludarabina de 150 mg) (Regime RIC, com fludarabina em vez de ciclofosfamida para imunossupressão pré-transplante).

No início foram inicialmente incluídos doentes que foram tratados com treossulfano IV (14 gr/m²/dia [d-6 a d-4]) + fludarabina IV (30 mg/m²/dia [d - 6 a d -2]) ou bussulfano IV (3.2 mg/kg/dia [d-4 a d-3]) + fludarabina IV (30 mg/m²/day [d-6 a d-2]). No entanto, numa primeira análise interina verificou-se um aumento numérico de infeções graves no período até 100 dias no braço do treossulfano, o que motivou a emenda 3 ao protocolo, onde foi efetuada uma modificação de dose do treossulfano, que passou de

Trecondi (treossulfano)

3 x 14 g/m² para 3 x 10 g/m², procedimento confirmado pela EMA (EMA/H/SA/529/1/FU/4/2012/PA/II).

A partir emenda 3 ao protocolo passaram a ser administrados i) treossulfano 10 g/m², perfusão IV no período de 2 horas, dias -4, -3, -2 e ii) bussulfano 4 x 0.8 mg/kg, perfusão IV no período de 2 horas 6h/6h, dias -4, -3 (total de 8 doses). Ainda como parte desta emenda 3, o início da administração do treossulfano e do bussulfano passaram a ser administrados no mesmo dia (dia -4 antes do transplante alogénico) e período de *follow-up* foi passou de 1 para 2 anos após o transplante. Foi também efetuado um novo cálculo da amostra para avaliar a não-inferioridade da nova dose de treossulfano, que originou uma dimensão da amostra de 930 doentes (ou coleção de mais 481 eventos) que se qualificariam para a FAS.

Os resultados de 330 doentes aleatorizados antes da emenda 3 (incluindo recaída e sobrevivência até 1 ano após a inclusão do último doente foram reportados num CTR não submetido para avaliação (MC-FludT.14/L Part I, Version 2.0, dated 30-Jun-2017). Não foi solicitado dado que a dose da indicação já não era a que foi utilizada.

Os dados do estudo aqui reportados no CTR em avaliação (parte II) referem-se só aos doentes incluídos após a emenda 3 entrar em vigor. O 1^a doente incluído na parte II refere-se a 13-06-2013 e o último doente incluído é de 25-06-2018.

Outcomes

O endpoint primário do estudo foi a sobrevivência livre de eventos (EFS) no período de 2 anos após a transplantação entre os regimes de condicionamento baseados em treossulfano e os regimes de

Trecondi (treossulfano)

condicionamento baseados em bussulfano. Os eventos foram definidos como recaída de doença, falência do enxerto ou morte (o que ocorresse primeiro).

Os objetivos secundários eram:

- Incidência comparativa de mucosite de grau III/IV entre do Dia -6 e o Dia +28.
- Evolução comparativa da mortalidade global e incidência cumulativa de mortalidade sem recaída e mortalidade relacionada com a transplantação no período de 2 anos após a transplantação.
- Incidência cumulativa de recaída.
- Taxa de enxertia ao Dia +28.
- Valores de quimerismo em D+28 e D+100.
- Doença de enxerto contra o hospedeiro, aguda e crónica no período de 2 anos após a transplantação.
- Incidência comparativa de eventos adversos de grau III/IV entre do Dia -6 e o Dia +28.

Adicionalmente, foi efetuada recolha de dados OS e EFS 1 ano após a transplantação do último doente aleatorizado, em doentes que terminaram o estudo e estavam vivos 2 anos após a transplantação (seguimento pós-vigilância).

Análise estatística

Com base numa taxa de sobrevivência livre de eventos de 68,5% para o bussulfano, e um poder de 80% assumiu-se que 930 doentes seriam necessários para uma margem de não inferioridade de 1.3 para o HR. Com a emenda 3 o protocolo passou a considerar uma primeira análise interina após 40 eventos (para avaliação de riscos), e uma segunda análise interina após 460 doentes poderem ser avaliados para FAS (para verificação de atingimento de não-inferioridade). Assim, foram planeadas três análises interinas para ocorrerem após 45, 137 e 239 eventos ou após o recrutamento de 220, 460 ou 700 doentes, o que ocorresse depois.

Para o *endpoint* primário, foi considerado pelo método de O'Brien-Fleming um limite calculado com a função de erosão α de Lan-DeMets, com base no número de eventos observados. Se fosse demonstrada a não inferioridade, a superioridade de treossulfano podia ser testado com o mesmo nível de significância. Para sobrevida, sobrevida global e mortalidade relacionada com o transplante, foi usado o método de Kaplan-Meier com regressão de Cox com tipo de doador como fator e estratificação

Trecondi (treossulfano)

pelo grupo de risco e centro. As incidências cumulativas de recaída ou progressão e mortalidade sem recaída foram calculadas usando um modelo Fine e Gray com o tipo de doador como fator e estratificada para o grupo de risco. A morte e a falência de enxerto foram riscos concorrentes para a incidência cumulativa de recaída ou progressão, enquanto recidiva ou progressão e a falência de enxerto foram riscos concorrentes para a mortalidade não relacionada com a recaída. Os valores P para os *endpoints* secundários foram exploratórios, com base num nível de significância de 0,05.

Aquando da realização da segunda análise interina tinham sido incluídos 476 doentes, tendo o DMC determinado a interrupção do recrutamento do ensaio dado ter sido atingido o objetivo primário e confirmada a não inferioridade. Os resultados finais com 476 doentes (análise final confirmatória) foram publicados (*Beelen et al, Lancet Haematol 2019*) (estarão no *CTR version 1.0 de 15-Sep-2017*, que não foi submetido para avaliação). Destes, 476 doentes, 246 tinham sido aleatorizados para o braço de bussulfano e 230 doentes para o braço do treossulfano.

Quando o recrutamento do ensaio foi finalmente interrompido tinham sido aleatorizados 570 doentes. O *follow-up* continuou até 1 ano após o transplante do último doente incluído. Para todos os participantes que completaram a visita do mês 24 vivos, foi efetuada uma avaliação pós-vigilância 1 ano após o transplante do último participante aleatorizado para recolha de dados sobre variável primária (EFS) e variáveis secundárias relacionadas (OS, recidiva / progressão, falha do enxerto e NRM) (avaliação final com pós-vigilância). No CTR foram submetidos os resultados destes 570 doentes.

Reportam-se assim resultados da análise final confirmatória e da avaliação final com pós-vigilância.

Resultados

Na avaliação final confirmatória, no braço do bussulfano 240 doentes realizaram o regime de condicionamento e prosseguiram para transplante. No braço do treossulfano 221 doentes foram realizaram regime de condicionamento, tendo sido transplantados 220 doentes.

Trecondi (treossulfano)

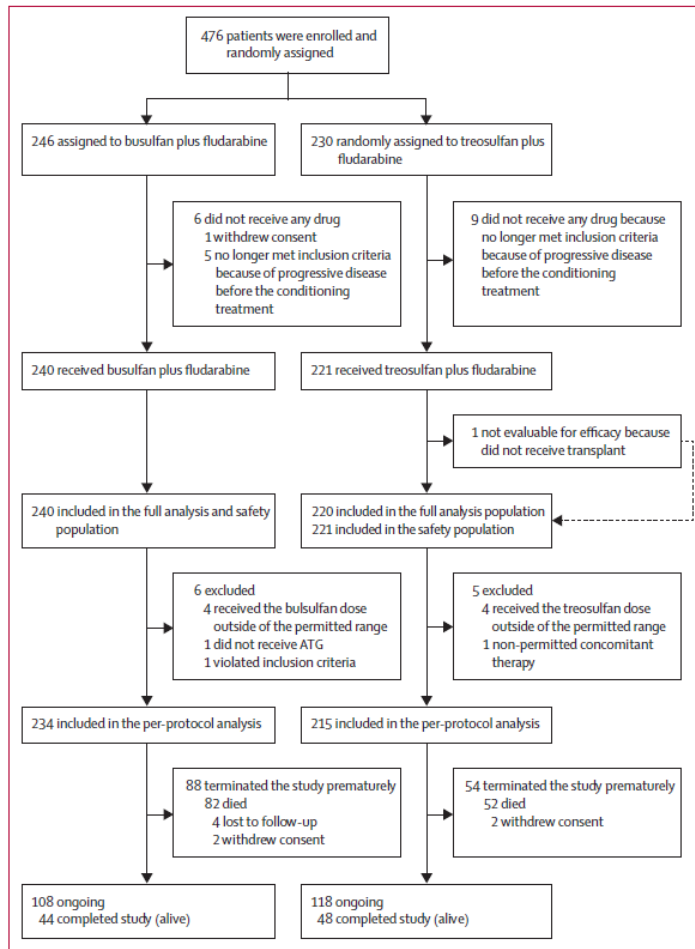


Figura 1 - Fluxograma da análise confirmatória (fonte: referência 2).

Na avaliação final com pós-vigilância, no braço do bussulfano 283 doentes realizaram o regime de condicionamento e prosseguiram para transplante. No braço do treossulfano 270 doentes realizaram regime de condicionamento, tendo sido transplantados 268 doentes.

Figure 10.1.A Disposition of patients

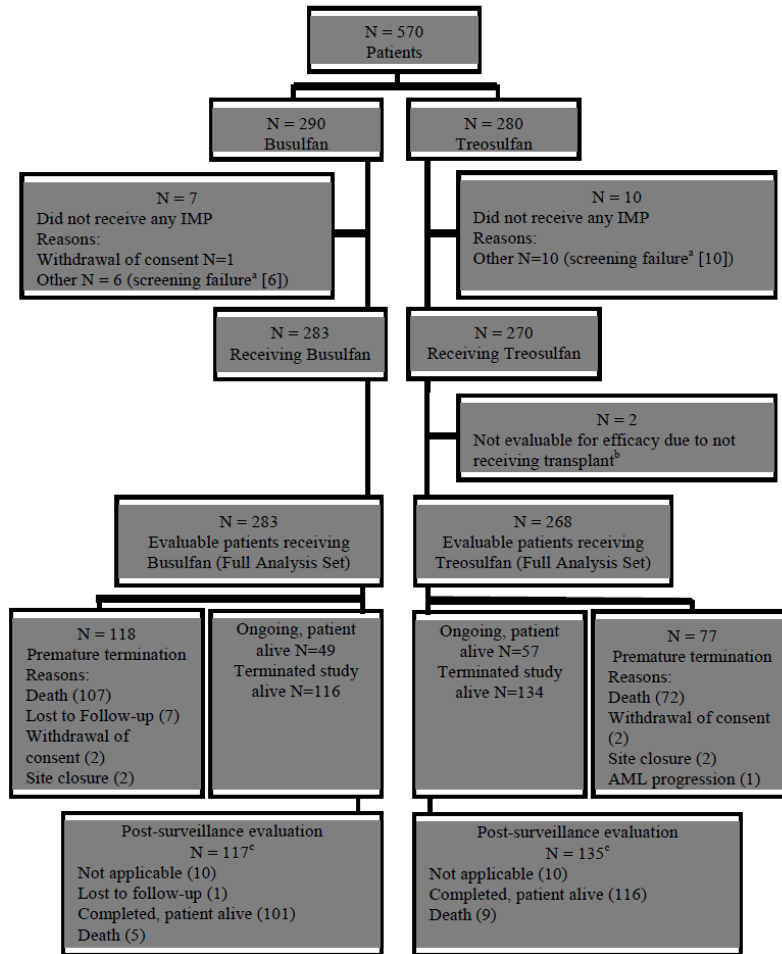


Figura 2 - Fluxograma da análise pós-vigilância (fonte: referência 1).

Características basais dos doentes

Na avaliação final confirmatória, as características demográficas basais das populações incluídas estão nos quadros abaixo:

Tabela 3 - Características basais (fonte: referência 2).

	Busulfan plus fludarabine group (n=240)	Treosulfan plus fludarabine group (n=220)
All patients		
Sex		
Male	149/240 (62%)	130/220 (59%)
Female	91/240 (38%)	90/220 (41%)
Age, years		
Median	61.0 (56.5–64.0)	60.0 (55.0–65.0)
≥50	229/240 (95%)	205/220 (93%)
Comorbidity		
HCT-CI score	3.0 (1.0–4.0)	3.0 (1.0–4.0)
HCT-CI score >2	140/240 (58%)	131/220 (60%)
Donor type		
Matched related donor	59/240 (25%)	52/220 (24%)
Matched unrelated donor	181/240 (75%)	168/220 (76%)
Graft source		
Peripheral blood	235/240 (98%)	214/220 (97%)
Bone marrow	5/240 (2%)	6/220 (3%)
Diagnosis		
Acute myeloid leukaemia	138/240 (58%)	155/220 (71%)
Myelodysplastic syndrome	102/240 (43%)	65/220 (30%)
Patients with acute myeloid leukaemia (n=293)		
Time between diagnosis and HSCT, months	5.14 (3.52–8.25)	5.32 (3.88–9.36)
Complete remission		
First complete remission	11/138 (8%)	13/155 (8%)
Consecutive remission	21/138 (15%)	22/155 (14%)
Risk group for stratification		
Risk group I	74/138 (54%)	70/155 (45%)
Risk group II	64/138 (46%)	85/155 (55%)
Risk group*		
Low risk	13/138 (9%)	15/155 (10%)
Intermediate risk	61/138 (44%)	55/155 (36%)
High risk	43/138 (31%)	63/155 (41%)
Not applicable (if > complete remission 1)	21/138 (15%)	22/155 (14%)
Patients with myelodysplastic syndrome (n=167)		
Time between diagnosis and HSCT, months	7.59 (4.88–14.09)	7.62 (4.47–16.99)
Cause		
De novo	80/102 (78%)	51/65 (78%)
Therapy related	22/102 (22%)	22/65 (22%)
Treated		
No	42/102 (41%)	34/65 (52%)
Yes	60/102 (59%)	31/65 (48%)
Risk group for stratification		
Risk group I	47/102 (46%)	29/65 (45%)
Risk group II	55/102 (54%)	36/65 (55%)
Risk group based on IPSS-R		
Very low risk	1/102 (1%)	5/65 (8%)
Low risk	16/102 (16%)	13/65 (20%)
Intermediate risk	30/102 (29%)	11/65 (17%)
High risk	24/102 (24%)	16/65 (25%)
Very high risk	31/102 (30%)	20/65 (31%)
Data are n (%), n/N (%), or median (IQR). HCT-CI=haemopoietic cell transplantation-comorbidity index. HSCT=haemopoietic stem cell transplantation. IPSS-R=Revised International Prognostic Scoring System. *Based on the European Leukemia Network.		

Trecondi (treossulfano)

Admite-se que em geral os dois braços eram relativamente similares quanto a fatores de risco, terapêutica prévia, idade dos doentes e índice de co-morbilidades. Houve uma diferença relativamente ao diagnóstico de inclusão (mais doentes com mielodisplasia no grupo do bussulfano e com leucemias agudas no do treossulfano).

A duração mediana do *follow-up* na população PP (PPS) foi de 29.4 meses no braço do bussulfano (3.0-54.3 meses) e 29.7 meses (3.0-52.1 meses) no braço do treossulfano.

Na avaliação final com pós-vigilância, as características demográficas basais das populações incluídas estão nos quadros abaixo.

Tabela 4 - Características basais (análise pós-vigilância; fonte: referência 1).

	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=268)	Total (N=551)
Sex [n (%)]			
Male	173 (61.1%)	162 (60.4%)	335 (60.8%)
Female	110 (38.9%)	106 (39.6%)	216 (39.2%)
Age [years]			
Mean (SD)	59.9 (6.0)	59.3 (6.5)	59.6 (6.3)
Median (Q1, Q3)	60.0 (57.0, 64.0)	60.0 (55.0, 65.0)	60.0 (56.0, 65.0)
Min, Max	31, 70	37, 70	31, 70
Age group 1 [n (%)]			
< 50 years	12 (4.2%)	16 (6.0%)	28 (5.1%)
≥ 50 years	271 (95.8%)	252 (94.0%)	523 (94.9%)
Weight [kg]			
Mean (SD)	79.4 (17.7)	80.9 (16.7)	80.2 (17.3)
Median (Q1, Q3)	79.0 (65.9, 90.2)	80.0 (69.3, 91.0)	79.2 (67.6, 91.0)
Min, Max	46.0, 141.9	48.0, 144.0	46.0, 144.0

	Busulfan (N=290)	Treosulfan (N=280)	Total (N=570)
Donor type [n (%)]			
MRD	68 (23.4%)	66 (23.6%)	134 (23.5%)
MUD	222 (76.6%)	214 (76.4%)	436 (76.5%)
Risk group [n (%)]			
Risk group I	153 (52.8%)	129 (46.1%)	282 (49.5%)
Risk group II	137 (47.2%)	149 (53.2%)	286 (50.2%)
Missing	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.4%)
Donor type / risk group [n (%)]			
MRD / I	39 (13.4%)	33 (11.8%)	72 (12.6%)
MRD / II	29 (10.0%)	32 (11.4%)	61 (10.7%)
MUD / I	114 (39.3%)	96 (34.3%)	210 (36.8%)
MUD / II	108 (37.2%)	117 (41.8%)	225 (39.5%)
Missing	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.4%)
Disease [n (%)]			
AML	173 (59.7%)	192 (68.6%)	365 (64.0%)
MDS	117 (40.3%)	88 (31.4%)	205 (36.0%)
Disease / risk group [n (%)]			
AML / I	97 (33.4%)	89 (31.8%)	186 (32.6%)
AML / II	76 (26.2%)	101 (36.1%)	177 (31.1%)
MDS / I	56 (19.3%)	40 (14.3%)	96 (16.8%)
MDS / II	61 (21.0%)	48 (17.1%)	109 (19.1%)
Missing	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.4%)

	Busulfan (N=168)	Treosulfan (N=184)	Total (N=352)
Time between diagnosis and HSCT [months]			
Mean (SD)	7.57 (7.55)	8.16 (7.54)	7.88 (7.54)
Median (Q1, Q3)	4.99 (3.65, 8.21)	5.26 (3.84, 8.62)	5.21 (3.70, 8.48)
Min, Max	1.2, 56.2	1.7, 46.9	1.2, 56.2
Classification of AML [n (%)]			
Any category	168 (100.0%)	184 (100.0%)	352 (100.0%)
AML with myelodysplasia-related changes	34 (20.2%)	38 (20.7%)	72 (20.5%)
AML with mutated NPM1	24 (14.3%)	32 (17.4%)	56 (15.9%)
AML with maturation	28 (16.7%)	25 (13.6%)	53 (15.1%)
AML without maturation	21 (12.5%)	22 (12.0%)	43 (12.2%)
AML, Acute myelomonocytic leukaemia	18 (10.7%)	13 (7.1%)	31 (8.8%)
AML, Acute monoblastic and monocytic leukaemia	12 (7.1%)	15 (8.2%)	27 (7.7%)
AML with minimal differentiation	10 (6.0%)	11 (6.0%)	21 (6.0%)
AML, Therapy-related myeloid neoplasms	4 (2.4%)	8 (4.3%)	12 (3.4%)
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	3 (1.8%)	4 (2.2%)	7 (2.0%)
AML, Acute erythroid leukaemia	4 (2.4%)	2 (1.1%)	6 (1.7%)
AML with mutated CEBPA	1 (0.6%)	4 (2.2%)	5 (1.4%)
AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); (CBFbeta-MYH11)	0 (0.0%)	3 (1.6%)	3 (0.9%)
AML with recurrent genetic abnormalities (unspecified)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)
AML, Acute megakaryoblastic leukaemia	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)
AML, not otherwise categorised (unspecified)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	3 (0.9%)
AML with inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVII	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
AML, Acute basophilic leukaemia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
AML, Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
AML, Mixed phenotype acute leukaemia, T/myeloid, NOS	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

	Busulfan (N=168)	Treosulfan (N=184)	Total (N=352)
Cytogenetic marker examined? [n (%)]			
No	13 (7.7%)	12 (6.5%)	25 (7.1%)
Yes	155 (92.3%)	171 (92.9%)	326 (92.6%)
Missing	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
- If yes, any cytogenetic marker detected? [n (%)]			
No	84 (50.0%)	105 (57.1%)	189 (53.7%)
Yes	70 (41.7%)	66 (35.9%)	136 (38.6%)
Missing	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Molecular marker examined? [n (%)]			
No	11 (6.5%)	19 (10.3%)	30 (8.5%)
Yes	157 (93.5%)	164 (89.1%)	321 (91.2%)
Missing	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
- If yes, any molecular marker detected? [n (%)]			
No	79 (47.0%)	67 (36.4%)	146 (41.5%)
Yes	78 (46.4%)	97 (52.7%)	175 (49.7%)

	Busulfan (N=168)	Treosulfan (N=184)	Total (N=352)
Remission status AML [n (%)]			
CR1	144 (85.7%)	159 (86.4%)	303 (86.1%)
>CR1	24 (14.3%)	25 (13.6%)	49 (13.9%)
Blast count in bone marrow [%]			
n	168	183	351
Mean (SD)	2.10 (1.53)	1.95 (1.29)	2.02 (1.41)
Median (Q1, Q3)	2.50 (1.00, 3.00)	2.50 (1.00, 2.50)	2.50 (1.00, 3.00)
Min, Max	0.0, 11.5	0.0, 5.0	0.0, 11.5
Missing	0	1	1
AML risk group stratification [n (%)]			
Low risk	18 (10.7%)	19 (10.3%)	37 (10.5%)
Intermediate risk	76 (45.2%)	68 (37.0%)	144 (40.9%)
High risk	50 (29.8%)	72 (39.1%)	122 (34.7%)
NA if > CR1	24 (14.3%)	25 (13.6%)	49 (13.9%)

	Busulfan (N=115)	Treosulfan (N=84)	Total (N=199)
Time between diagnosis and HSCT [months]			
n	113	83	196
Mean (SD)	14.01 (18.09)	14.64 (22.81)	14.28 (20.17)
Median (Q1, Q3)	7.89 (4.90, 16.07)	6.44 (4.07, 16.16)	7.52 (4.44, 16.11)
Min, Max	0.2, 128.3	0.5, 135.9	0.2, 135.9
Missing	2	1	3
Etiology [n (%)]			
De novo MDS	93 (80.9%)	66 (78.6%)	159 (79.9%)
Therapy-related MDS	22 (19.1%)	16 (19.0%)	38 (19.1%)
Missing	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.0%)
Classification of MDS [n (%)]			
Any category	115 (100.0%)	84 (100.0%)	199 (100.0%)
MDS, Refractory anaemia with excess blasts -2	46 (40.0%)	31 (36.9%)	77 (38.7%)
MDS, Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (unspecified)	35 (30.4%)	25 (29.8%)	60 (30.2%)
MDS, Refractory anaemia with excess blasts -1	25 (21.7%)	25 (29.8%)	50 (25.1%)
MDS, Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	4 (3.5%)	0 (0.0%)	4 (2.0%)
MDS, Myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q)	2 (1.7%)	1 (1.2%)	3 (1.5%)
MDS, Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1 (0.9%)	2 (2.4%)	3 (1.5%)
MDS, Refractory anaemia with ringed sideroblasts	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
MDS, Refractory thrombocytopenia	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

	Busulfan (N=115)	Treosulfan (N=84)	Total (N=199)
Cytogenetic marker examined? [n (%)]			
No	10 (8.7%)	10 (11.9%)	20 (10.1%)
Yes	105 (91.3%)	74 (88.1%)	179 (89.9%)
- If yes, any cytogenetic marker detected? [n (%)]			
No	37 (32.2%)	32 (38.1%)	69 (34.7%)
Yes	68 (59.1%)	42 (50.0%)	110 (55.3%)

Trecondi (treosulfano)

	Busulfan (N=115)	Treosulfan (N=84)	Total (N=199)
Disease status MDS [n (%)]			
Untreated	47 (40.9%)	42 (50.0%)	89 (44.7%)
Treated	68 (59.1%)	42 (50.0%)	110 (55.3%)
Blast count in bone marrow [%]			
n	114	83	197
Mean (SD)	6.31 (4.79)	5.83 (4.65)	6.11 (4.72)
Median (Q1, Q3)	5.00 (2.50, 10.00)	5.00 (2.00, 8.00)	5.00 (2.50, 9.00)
Min, Max	0.0, 19.0	0.0, 19.0	0.0, 19.0
Missing	1	1	2
RBC transfusion dependency [n (%)]			
No	51 (44.3%)	32 (38.1%)	83 (41.7%)
Yes	64 (55.7%)	52 (61.9%)	116 (58.3%)
Prognostic scoring: IPSS-R			
Median (Q1, Q3)	5.00 (3.50, 6.50)	5.00 (3.50, 6.50)	5.00 (3.50, 6.50)
Min, Max	1.0, 9.5	1.0, 9.0	1.0, 9.5
MDS risk group stratification based on IPSS-R [n (%)]			
Very low risk	1 (0.9%)	5 (6.0%)	6 (3.0%)
Low risk	19 (16.5%)	15 (17.9%)	34 (17.1%)
Intermediate risk	35 (30.4%)	18 (21.4%)	53 (26.6%)
High risk	28 (24.3%)	22 (26.2%)	50 (25.1%)
Very high risk	32 (27.8%)	24 (28.6%)	56 (28.1%)
Prognostic scoring: WPSS [n (%)]			
0	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
1	13 (11.3%)	8 (9.5%)	21 (10.6%)
2	29 (25.2%)	20 (23.8%)	49 (24.6%)
3	30 (26.1%)	29 (34.5%)	59 (29.6%)
4	23 (20.0%)	16 (19.0%)	39 (19.6%)
5	13 (11.3%)	7 (8.3%)	20 (10.1%)
6	5 (4.3%)	3 (3.6%)	8 (4.0%)
Missing	1 (0.9%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)

	Busulfan	Treosulfan	Total
Total	N=283	N=268	N=551
Donor type [n (%)]			
MRD	68 (24.0%)	62 (23.1%)	130 (23.6%)
MUD	215 (76.0%)	206 (76.9%)	421 (76.4%)
HLA class I [n (%)]			
Matched	246 (86.9%)	234 (87.3%)	480 (87.1%)
Mismatched	36 (12.7%)	34 (12.7%)	70 (12.7%)
Matched/1 Antigen mismatched	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
HLA class II [n (%)]			
Matched	270 (95.4%)	261 (97.4%)	531 (96.4%)
Mismatched	13 (4.6%)	7 (2.6%)	20 (3.6%)
AML	N=168	N=184	N=352
Donor type [n (%)]			
MRD	50 (29.8%)	45 (24.5%)	95 (27.0%)
MUD	118 (70.2%)	139 (75.5%)	257 (73.0%)
HLA class I [n (%)]			
Matched	145 (86.3%)	159 (86.4%)	304 (86.4%)
Mismatched	22 (13.1%)	25 (13.6%)	47 (13.4%)
Matched/1 Antigen mismatched	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
HLA class II [n (%)]			
Matched	161 (95.8%)	181 (98.4%)	342 (97.2%)
Mismatched	7 (4.2%)	3 (1.6%)	10 (2.8%)
MDS	N=115	N=84	N=199
Donor type [n (%)]			
MRD	18 (15.7%)	17 (20.2%)	35 (17.6%)
MUD	97 (84.3%)	67 (79.8%)	164 (82.4%)
HLA class I [n (%)]			
Matched	101 (87.8%)	75 (89.3%)	176 (88.4%)
Mismatched	14 (12.2%)	9 (10.7%)	23 (11.6%)
HLA class II [n (%)]			
Matched	109 (94.8%)	80 (95.2%)	189 (95.0%)
Mismatched	6 (5.2%)	4 (4.8%)	10 (5.0%)

	Busulfan	Treosulfan	Total
	(N=283)	(N=268)	(N=551)
Karnofsky performance score [%] [n (%)]			
60	1 (0.4%)	4 (1.5%)	5 (0.9%)
70	7 (2.5%)	9 (3.4%)	16 (2.9%)
80	59 (20.8%)	64 (23.9%)	123 (22.3%)
90	113 (39.9%)	94 (35.1%)	207 (37.6%)
100	103 (36.4%)	97 (36.2%)	200 (36.3%)
Karnofsky performance score [%]			
Median (Q1, Q3)	90.0 (90.0, 100.0)	90.0 (80.0, 100.0)	90.0 (80.0, 100.0)
Min, Max	60, 100	60, 100	60, 100

	Busulfan	Treosulfan	Total
Total	N=283	N=268	N=551
Median (Q1, Q3)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)
Patients with HCT-CI score > 2 [n (%)]	167 (59.0%)	156 (58.2%)	323 (58.6%)

Dos 551 doentes na FAS, 352 foram diagnosticados com LMA, dos quais 168 foram tratados com bussulfano e 184 com treossulfano. O tempo médio entre o diagnóstico e o transplante no grupo do bussulfano foi de 7.57 meses (1.2-56.2 meses), e, 8.16 meses (1.7-46.9 meses) para os doentes no grupo do treossulfano.

Trecondi (treossulfano)

Eficácia

Variável primária:

Na avaliação final confirmatória, o *follow-up* mediano no grupo tratado com treossulfano foi de 15,4 meses (IQR 8,8 – 23,6) e no grupo de bussulfano 17,4 meses (IQR 6,3-22,4). Tiverem evento 100 doentes (42%) no grupo do bussulfano e 68 doentes (31%) no grupo do treossulfano.

A EFS medida aos 24 meses foi 50,4% (47,8-57,5) para o grupo de bussulfano e 64,0% (56,0-70,9) para o grupo de treossulfano. O HR para eventos de EFS foi de 0,65 (0,47-0,90) favorável ao grupo de treossulfano. Foi demonstrada a não inferioridade ($p < 0.0001$) e a superioridade ($p = 0.0051$).

Tabela 5 – Resultados de EPS (fonte: referência 2).

	Busulfan plus fludarabine group (n=240)	Treosulfan plus fludarabine group (n=220)	HR (95% CI)	p value
Follow-up,* months	17.4 (6.3-23.4)	15.4 (8.8-23.6)
Event-free survival				
Patients with event	100 (42%)	68 (31%)
Death†	41 (17%)	23 (10%)
Relapse or progression‡	51 (21%)	45 (20%)
Primary graft failure‡	1 (<1%)	0
Secondary graft failure‡	7 (3%)	0
24-month event-free survival (95% CI)	50.4% (42.8-57.5)	64.0% (56.0-70.9)	0.65 (0.47-0.90)	<0.0001‡ for non-inferiority; 0.0051‡ for superiority
Overall survival				
Patients with event	82 (34%)	52 (24%)
24-month overall survival (95% CI)	56.4% (48.4-63.6)	71.3% (63.6-77.6)	0.61 (0.42-0.88)	0.0082‡

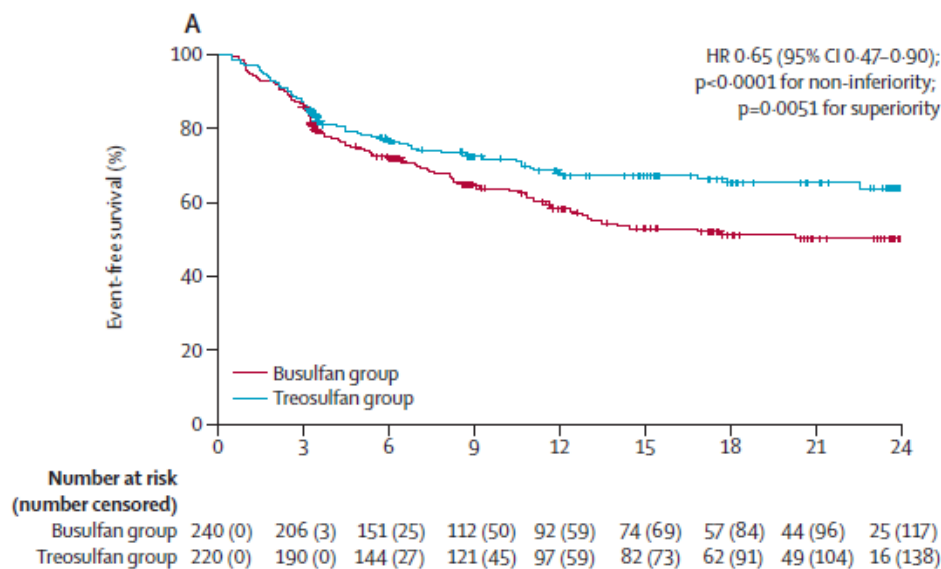


Figura 3 - Resultados de EPS (fonte: referência 2).

Trecondi (treossulfano)

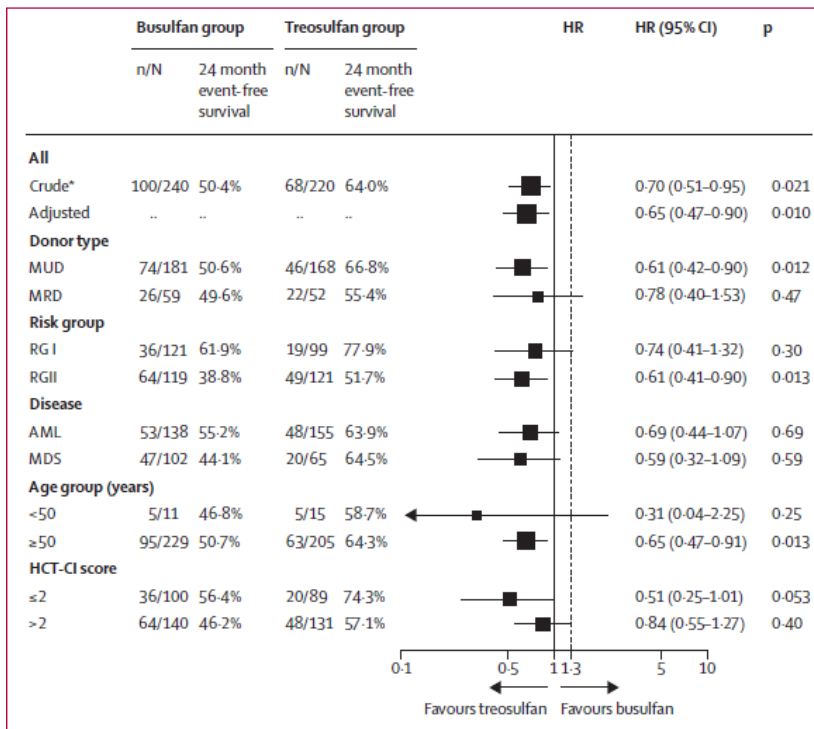


Figura 4 - Análise de subgrupos de EPS (fonte: referência 2).

Na avaliação final pós-vigilância

Na população FAS, 137 de 283 doentes (48.4%) no grupo do bussulfano e 97 de 268 doentes (36.2%) no braço do treossulfano tiveram um evento. A estimativa de EFS aos 24 meses após o transplante foi de 51.2% (95% CI: 45.0, 57.0) para o braço do bussulfano, e 65.7% (95% CI: 59.5, 71.2) para o braço do treossulfano.

A estimativa de EFS aos 36 meses (com período de pós-vigilância) após o transplante foi de 49.7% (95% CI: 43.3, 55.7) para o braço do bussulfano, e 59.5% (95% CI: 52.2, 66.1) para o braço do treossulfano. O HR foi de 0.64 (95% CI: 0.49, 0.84) a favor do tratamento com treossulfano. Foi verificada a não inferioridade do treossulfano vs bussulfano (p=0.0000001, unilateral, com ajustamento para o tipo de dador e estratificado para o grupo de risco e centro, com regressão de Cox). Verificou-se superioridade do treossulfano vs bussulfano (p=0.0005787).

Trecondi (treossulfano)

Variáveis secundárias

Sobrevivência global na análise final confirmatória:

Aos 24 meses, tiveram eventos 82 doentes no grupo do bussulfano (34%) e 52 doentes (24%) no grupo do treossulfano. A SG aos 24 meses foi de 56,4% (48,4-63,6) para o grupo tratado com bussulfano e 71,3% (63,6-77,6) para o grupo do treossulfano [(HR 0.61 (0.42–0.88); p=0.0082 a favor do treossulfano)].

Sobrevivência global na análise final pós-vigilância

Aos 36 meses, tiveram eventos 112 doentes no grupo do bussulfano (39.6%) e 52 doentes (30.2%) no grupo do treossulfano.

A SG aos 24 meses foi de 60.2% (95% CI: 54.0, 65.8) para o braço do bussulfano e de 72.7% (95% CI: 66.8, 77.8) braço do treossulfano.

A SG aos 36 meses foi de 56.3% (95% CI: 49.6, 62.6) para o braço do bussulfano, e 66.8% (95% CI: 59.9, 72.9) braço do treossulfano. O HR foi de 0.64 (95% CI: 0.48, 0.87) para o braço do treossulfano (p=0.0037), com ajustamento para o tipo de dador e estratificado para o grupo de risco e centro, com regressão de Cox).

No diagrama de floresta, os resultados da análise de subgrupos são consistentes com a análise da população geral. Os HRs para MRD, MRD grupo de risco II, e MDS grupo de risco I favorecem o bussulfano (HR > 1.0). Todos os outros são a favor do treossulfano.

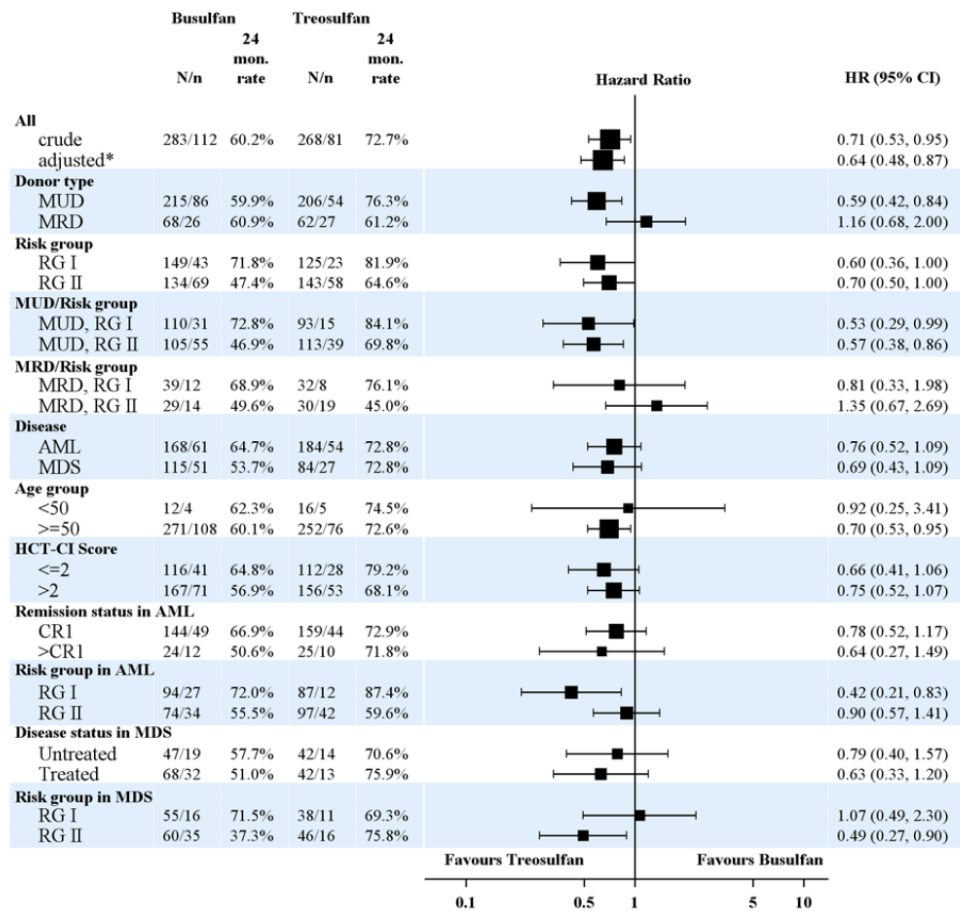


Figura 5 - Análises de subgrupo de SG (fonte: referência 1).

Taxa de recaída

Recaída na análise final confirmatória:

Aos 24 meses, tiveram eventos de recaída ou progressão 51 (21%) doentes no grupo do bussulfano e 45 (20%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de recaída/progressão foi de 23.3% (17.6–29.0) no grupo do bussulfano e de 24.6% (17.8–31.3) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças significativas nos 2 grupos (HR 0.87 (0.59–1.30) (p=0.5).

Recaída na análise final pós-vigilância

Na população FAS, 72 doentes (25.4%) no grupo do bussulfano e 61 doentes (22.8%) no grupo do treossulfano tiveram recaída/progressão. A incidência cumulativa de recaída/progressão 24 meses foi de 25.2% (95% CI: 20.0%, 30.3%) no grupo do bussulfano e de 22.0% (95% CI: 16.9%, 27.1%) no grupo do treossulfano.

Trecondi (treossulfano)

A incidência cumulativa de recaída/progressão 36 meses foi de 26.0% (95% CI: 20.6, 31.4) no grupo do bussulfano e de 25.9% (95% CI: 19.8, 32.1) no grupo do treossulfano. Estas diferenças não foram significativas (HR foi de 0.82 (95% CI: 0.59, 1.16)) (p=0.2631, com ajustamento para o tipo de dador e estratificado para o grupo de risco).

Falência de enxerto

Falência de enxerto na análise final confirmatória:

No grupo do bussulfano, 1 doente (<1%) teve uma falência primária de enxerto, e 7 doentes (3%) tiveram uma falência secundária. No grupo do treossulfano nenhum doente teve falência de enxerto.

Falência de enxerto na análise final pós-vigilância

Na população FAS, no grupo do bussulfano, 1 doente (0.4%) teve uma falência primária de enxerto, e 8 doentes (2.9%) tiveram uma falência secundária. No grupo do treossulfano, 1 doente (0.4%) teve uma falência primária, e nenhum doente teve falência secundária. Não ocorreram falências de enxerto no período pós-vigilância.

Mortalidade sem recaída

Mortalidade sem recaída na análise final confirmatória:

Aos 24 meses, tiveram faleceram sem recaída 41 (17%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte sem recaída foi de 22.6% (16.2–28.9) no grupo do bussulfano e de 11.4% (7.0–15.9) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças significativas nos 2 grupos (HR 0.60 (0.36–1.01)) (p=0.053).

Mortalidade sem recaída na análise pós-vigilância

Na população FAS, 56 doentes (19.8%) no grupo do bussulfano, e 35 doentes (13.1%) no grupo do treossulfano morreram sem recaída ou progressão. A incidência cumulativa de morte sem recaída aos 24 meses após transplante foi de 20.4% (95% CI: 15.5%, 25.2%) no grupo do bussulfano, e de 12.0% (95% CI: 8.0, 15.9) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 36 meses foi de 21.0 (95% CI: 16.1, 26.0) no grupo do bussulfano e de 14.2% (95% CI: 9.5, 18.9) no grupo do treossulfano. [HR 0.63

Trecondi (treossulfano)

(95% CI: 0.41, 0.97) (p=0.0343, com ajustamento para o tipo de dador e estratificado para o grupo de risco) a favor do treossulfano.

Mortalidade relacionada com o transplante

Mortalidade relacionada com o transplante na análise final confirmatória:

Aos 24 meses, faleceram 45 (19%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte relacionada com transplante foi de 28.2% (21.4–36.5) no grupo do bussulfano e de 12.1% (8.1–17.7) no grupo do treossulfano. (HR 0.54 (0.32–0.91)) (p=0.020) com vantagem para treossulfano.

Tabela 6 - Causas de morte relacionada com o transplante (fonte: referência 2)

	Busulfan plus fludarabine group (n=240)	Treosulfan plus fludarabine group (n=220)	HR (95% CI)	p value
Transplantation-related mortality				
Patients with event¶	45 (19%)	23 (10%)
GvHD	18 (8%)	10 (5%)
Haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)
Renal failure	0	5 (2%)
Cardiac toxicity	4 (2%)	1 (<1%)
Interstitial pneumonitis	0	1 (<1%)
Central nervous system toxicity	1 (<1%)	0
Veno-occlusive disease or hepatic sinusoidal obstruction syndrome	1 (<1%)	0
Infection	30 (13%)	19 (9%)
Multiple organ failure	5 (2%)	5 (2%)
Other transplantation-related cause	1 (<1%)	0
Patients with event later than 6 months after transplantation¶	26 (11%)	5 (2%)
GvHD	7 (3%)	3 (1%)
Renal failure	0	1 (<1%)
Cardiac toxicity	4 (2%)	1 (<1%)
Central nervous system toxicity	1 (<1%)	0
Infection	17 (7%)	3 (1%)
Multiple organ failure	2 (1%)	1 (<1%)
24-month transplantation-related mortality (95% CI)	28.2% (21.4–36.5)	12.1% (8.1–17.7)	0.54 (0.32–0.91)	0.020‡

O aumento da mortalidade sucede em particular após os seis meses, sendo as causas mais importantes a infeção e a doença de enxerto contra o hospedeiro.

Trecondi (treossulfano)

Mortalidade relacionada com o transplante na análise pós-vigilância

Na população FAS, 58 doentes (20.5%) no grupo do bussulfano e 33 doentes (12.3%) no grupo do treossulfano tinham falecido por causa relacionada com a transplantação. Aos 24 meses a estimativa da mortalidade foi de 24.1% (95% CI: 19.1%, 30.2%) para o grupo do bussulfano e 12.8% (95% CI: 9.2%, 17.7%) para o grupo do treossulfano. Enquanto no grupo do treossulfano não se verificaram diferenças na mortalidade entre os 12 meses e 24 meses (TRM aos 12 meses: 11.7%, 24 months: 12.8%), no grupo do bussulfano a mesma aumentou de 16.2% para 24.1%. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0.0043$, com ajustamento para o tipo de dador e estratificado para o grupo de risco e centro) (HR 0.52 (95% CI: 0.34, 0.82)).

Taxa de enxertia

A taxa de enxertia aos 28 dias após o transplante foi avaliada pela reconstituição da granulopoiese, da leucopoiese, e da trombopoiese.

Reconstituição da granulopoiese (Neutrófilos $>0.5 \times 10^9$ cel. por L)

Taxa de enxertia na análise final confirmatória

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 236 (98%) doentes no grupo do bussulfano e 217 (99%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de neutrófilos foi de 96.2% (94.1–98.3) no grupo do bussulfano e de 96.8% (93.5–100.0) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1.09 (0.92–1.28)).

Taxa de enxertia na análise final pós-vigilância

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 279 (98.6%) doentes no grupo do bussulfano e 263 (98.1%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de neutrófilos foi de 96.8% (94.6–99.1) no grupo do bussulfano e de 96.2% (93.4–99.1) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1.06 (0.91–1.24)).

Trecondi (treossulfano)

Reconstituição da leucopoiese (Leucócitos >1.0 x 10⁹ cel por L)

Taxa de enxertia na análise final confirmatória

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 237 (99%) doentes no grupo do bussulfano e 217 (99%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de leucócitos foi de 96.7% (94.3–99.0) no grupo do bussulfano e de 99.5% (96.8–100.0) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1.14 (0.97–1.34)).

Taxa de enxertia na análise final pós vigilância

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 280 (98.9%) doentes no grupo do bussulfano e 263 (98.1%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de leucócitos foi de 97.2% (95.2–99.1) no grupo do bussulfano e de 98.5% (96.41–100.0) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1.10 (0.94–1.27)).

Reconstituição da trombopoiese (Plaquetas (>20 × 10⁹ cells per L))

Taxa de enxertia na análise final confirmatória

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 232 (97%) doentes no grupo do bussulfano e 215 (98%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de plaquetas foi de 97.9% (96.2–99.6) no grupo do bussulfano e de 96.8% (94.2–99.3) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 0.86 (0.73–1.02)).

Taxa de enxertia na análise final pós vigilância

Aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 274 (96.8%) doentes no grupo do bussulfano e 260 (97.0%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de plaquetas foi de 97.8% (96.3–99.4) no grupo do bussulfano e de 94.7% (92.0–97.4) no grupo do treossulfano.

Valores de quimerismo ao dia + 28 e ao dia + 100

Valores de quimerismo na análise final confirmatória

Ao dia + 28, a incidência de quimerismo completo foi de 82.0% (76.5–86.7) no grupo do bussulfano e 93.5% (89.3–96.4) no grupo do treossulfano (p=0.0080).

Trecondi (treossulfano)

Ao dia + 100, a incidência de quimerismo completo foi de 78.2% (72.1–83.5) no grupo do bussulfano e 86.4% (81.0–90.8) no grupo do treossulfano ($p=0.021$).

Valores de quimerismo na análise final pós-vigilância

Ao dia + 28, a incidência de quimerismo completo foi de 83.3% (95% CI: 78.5%, 87.5%) no grupo do bussulfano e 93.2% (95% CI: 89.4%, 95.9%) no grupo do treossulfano.

Ao dia + 100, a incidência de quimerismo completo foi de 80.2% (95% CI: 74.9%, 84.9%) no grupo do bussulfano e 86.1% (95% CI: 81.2%, 90.1%) no grupo do treossulfano.

As diferenças no dia +28 ($p=0.0159$) e dia +100 ($p=0.0381$) foram estatisticamente significativas a favor do treossulfano (valores de p , testes de *Cochran-Mantel-Haenszel* ajustados para tipo de dador e grupo de risco).

Doença de enxerto contra hospedeiro, aguda e crónica no período de 2 anos após a transplantação

Na análise confirmatória final

Doença de enxerto contra hospedeiro, aguda (grade 2-4), na análise confirmatória final

Tiveram evento de GvHD 141 doentes (59%) no grupo do bussulfano e 114 doentes (52%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 58.8% (52.5–65.0) no grupo do bussulfano e de 52.1% (45.5–58.7) no grupo do treossulfano (HR 0.83 (0.65–1.06), $p=0.13$).

Doença de enxerto contra hospedeiro, aguda (grade 3-4), na análise confirmatória final

Tiveram evento de GvHD 23 doentes (10%) no grupo do bussulfano e 14 doentes (6%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 9.6% (5.9–13.3) no grupo do bussulfano e de 6.4% (3.2–9.6) no grupo do treossulfano (HR 0.66 (0.34–1.27), $p=0.21$).

Doença de enxerto contra hospedeiro, crónico, na análise confirmatória final

Tiveram evento de GvHD 103/190 doentes (54%) no grupo do bussulfano e 91/179 doentes (51%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 60.7% (53.1–68.4) no grupo do bussulfano e de 60.1% (49.8–70.3) no grupo do treossulfano (HR 0.91 (0.69–1.20), $p=0.52$).

Doença de enxerto contra hospedeiro, crónico, extenso, na análise confirmatória final

Trecondi (treossulfano)

Tiveram evento de GvHD 42/190 doentes (22%) no grupo do bussulfano e 28/179 doentes (16%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 26.1% (19.2–33.1) no grupo do bussulfano e de 18.4% (12.0–24.8) no grupo do treossulfano (HR 0.68 (0.42–1.09), p=0.11).

Segurança

Os eventos adversos mais frequentes por SOC foram os gastrointestinais, os gerais e relacionados com a administração e os músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo, respetivamente em 70.9%, 54.8% e 32.4% dos doentes.

Verificaram-se diferenças nos gastrointestinais (bussulfano 73.5%, treossulfano 68.1%), doenças oculares (bussulfano 10.2%, treossulfano 4.4%), músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo (treossulfano 37.8%, bussulfano 27.2%) e doenças cardíacas (treossulfano 15.2%, bussulfano 9.2%).

Relativamente a reações específicas houve diferenças na incidência de mucosite oral (bussulfano 47.7%, treossulfano 37.8%), náuseas (bussulfano 41.0%, treossulfano 33.0%), edema dos membros inferiores (bussulfano 13.4%, treossulfano 22.6%), hipertensão (bussulfano 21.2%, treossulfano 14.1%), e artralgia (bussulfano 3.5%, treossulfano 10.0%).

Numa complicação grave da terapêutica (doença veno-oclusiva hepática), verificou-se um caso no grupo do bussulfano e não se verificaram casos no grupo do treossulfano. O RCM considera a frequência da doença veno-oclusiva hepática como muito frequente (para o bussulfano) e pouco frequente (para o treossulfano).

Nas tabelas abaixo estão alguns dos dados mais relevantes dos eventos adversos.

Tabela 7 - Eventos adversos (fonte: referência 1).

CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Patients with any event	272 (96.1%)	250 (92.6%)	522 (94.4%)
Gastrointestinal disorders			
Any event	208 (73.5%)	184 (68.1%)	392 (70.9%)
Mucositis oral	135 (47.7%)	102 (37.8%)	237 (42.9%)
Nausea	116 (41.0%)	89 (33.0%)	205 (37.1%)
Vomiting	55 (19.4%)	59 (21.9%)	114 (20.6%)
Diarrhea	52 (18.4%)	43 (15.9%)	95 (17.2%)
Constipation	33 (11.7%)	33 (12.2%)	66 (11.9%)
Abdominal pain	28 (9.9%)	29 (10.7%)	57 (10.3%)
General disorders and administration site conditions			
Any event	151 (53.4%)	152 (56.3%)	303 (54.8%)
Fever	101 (35.7%)	93 (34.4%)	194 (35.1%)
Edema limbs	38 (13.4%)	61 (22.6%)	99 (17.9%)
Fatigue	35 (12.4%)	33 (12.2%)	68 (12.3%)
Chills	16 (5.7%)	20 (7.4%)	36 (6.5%)
Localized edema	14 (4.9%)	16 (5.9%)	30 (5.4%)
Pain	8 (2.8%)	16 (5.9%)	24 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Any event	77 (27.2%)	102 (37.8%)	179 (32.4%)
Back pain	37 (13.1%)	40 (14.8%)	77 (13.9%)
Bone pain	28 (9.9%)	37 (13.7%)	65 (11.8%)
Arthralgia	10 (3.5%)	27 (10.0%)	37 (6.7%)
Pain in extremity	11 (3.9%)	23 (8.5%)	34 (6.1%)
Nervous system disorders			
Any event	86 (30.4%)	76 (28.1%)	162 (29.3%)
Headache	52 (18.4%)	44 (16.3%)	96 (17.4%)
Dizziness	14 (4.9%)	17 (6.3%)	31 (5.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Any event	75 (26.5%)	79 (29.3%)	154 (27.8%)
Rash maculo-papular	25 (8.8%)	32 (11.9%)	57 (10.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, specify	22 (7.8%)	20 (7.4%)	42 (7.6%)
Pruritus	12 (4.2%)	16 (5.9%)	28 (5.1%)
Purpura	10 (3.5%)	14 (5.2%)	24 (4.3%)

Trecondi (treosulfano)

CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Investigations			
Any event	75 (26.5%)	77 (28.5%)	152 (27.5%)
GGT increased	34 (12.0%)	20 (7.4%)	54 (9.8%)
Blood bilirubin increased	18 (6.4%)	25 (9.3%)	43 (7.8%)
Alanine aminotransferase increased	18 (6.4%)	23 (8.5%)	41 (7.4%)
Aspartate aminotransferase increased	14 (4.9%)	23 (8.5%)	37 (6.7%)
Investigations - Other, specify	18 (6.4%)	19 (7.0%)	37 (6.7%)
Weight gain	18 (6.4%)	19 (7.0%)	37 (6.7%)
Vascular disorders			
Any event	84 (29.7%)	67 (24.8%)	151 (27.3%)
Hypertension	60 (21.2%)	38 (14.1%)	98 (17.7%)
Hypotension	12 (4.2%)	19 (7.0%)	31 (5.6%)
Infections and infestations			
Any event	67 (23.7%)	73 (27.0%)	140 (25.3%)
Infections and infestations - Other, specify	27 (9.5%)	26 (9.6%)	53 (9.6%)
Catheter related infection	9 (3.2%)	14 (5.2%)	23 (4.2%)
Lung infection	7 (2.5%)	15 (5.6%)	22 (4.0%)
Metabolism and nutrition disorders			
Any event	55 (19.4%)	60 (22.2%)	115 (20.8%)
Anorexia	26 (9.2%)	24 (8.9%)	50 (9.0%)
Hypomagnesemia	8 (2.8%)	14 (5.2%)	22 (4.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Any event	61 (21.6%)	52 (19.3%)	113 (20.4%)
Epistaxis	22 (7.8%)	18 (6.7%)	40 (7.2%)
Dyspnea	22 (7.8%)	14 (5.2%)	36 (6.5%)
Blood and lymphatic system disorders			
Any event	31 (11.0%)	40 (14.8%)	71 (12.8%)
Febrile neutropenia	31 (11.0%)	40 (14.8%)	71 (12.8%)
Cardiac disorders			
Any event	26 (9.2%)	41 (15.2%)	67 (12.1%)
Renal and urinary disorders			
Any event	26 (9.2%)	30 (11.1%)	56 (10.1%)
Psychiatric disorders			
Any event	25 (8.8%)	21 (7.8%)	46 (8.3%)
CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Ear and labyrinth disorders			
Any event	24 (8.5%)	17 (6.3%)	41 (7.4%)
Vertigo	24 (8.5%)	12 (4.4%)	36 (6.5%)
Eye disorders			
Any event	29 (10.2%)	12 (4.4%)	41 (7.4%)
Immune system disorders			
Any event	22 (7.8%)	17 (6.3%)	39 (7.1%)
Allergic reaction	22 (7.8%)	15 (5.6%)	37 (6.7%)

CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Patients with any event	151 (53.4%)	148 (54.8%)	299 (54.1%)
Gastrointestinal disorders			
Any event	44 (15.5%)	33 (12.2%)	77 (13.9%)
Mucositis oral	21 (7.4%)	16 (5.9%)	37 (6.7%)
Nausea	17 (6.0%)	8 (3.0%)	25 (4.5%)
Investigations			
Any event	38 (13.4%)	39 (14.4%)	77 (13.9%)
GGT increased	25 (8.8%)	12 (4.4%)	37 (6.7%)
Alanine aminotransferase increased	9 (3.2%)	14 (5.2%)	23 (4.2%)
Blood and lymphatic system disorders			
Any event	31 (11.0%)	40 (14.8%)	71 (12.8%)
Febrile neutropenia	31 (11.0%)	40 (14.8%)	71 (12.8%)
Infections and infestations			
Any event	26 (9.2%)	41 (15.2%)	67 (12.1%)
Vascular disorders			
Any event	36 (12.7%)	27 (10.0%)	63 (11.4%)
Hypertension	27 (9.5%)	21 (7.8%)	48 (8.7%)
Metabolism and nutrition disorders			
Any event	16 (5.7%)	24 (8.9%)	40 (7.2%)

CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Patients with any event	192 (67.8%)	170 (63.0%)	362 (65.5%)
Gastrointestinal disorders			
Any event	149 (52.7%)	127 (47.0%)	276 (49.9%)
Mucositis oral	108 (38.2%)	87 (32.2%)	195 (35.3%)
Nausea	82 (29.0%)	58 (21.5%)	140 (25.3%)
Vomiting	34 (12.0%)	40 (14.8%)	74 (13.4%)
Diarrhea	31 (11.0%)	16 (5.9%)	47 (8.5%)
General disorders and administration site conditions			
Any event	56 (19.8%)	38 (14.1%)	94 (17.0%)
Fever	33 (11.7%)	13 (4.8%)	46 (8.3%)
Fatigue	22 (7.8%)	21 (7.8%)	43 (7.8%)
Investigations			
Any event	42 (14.8%)	49 (18.1%)	91 (16.5%)
GGT increased	29 (10.2%)	14 (5.2%)	43 (7.8%)
Alanine aminotransferase increased	14 (4.9%)	21 (7.8%)	35 (6.3%)
Aspartate aminotransferase increased	9 (3.2%)	20 (7.4%)	29 (5.2%)
Blood bilirubin increased	12 (4.2%)	17 (6.3%)	29 (5.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Any event	37 (13.1%)	30 (11.1%)	67 (12.1%)
Nervous system disorders			
Any event	36 (12.7%)	20 (7.4%)	56 (10.1%)
Headache	18 (6.4%)	14 (5.2%)	32 (5.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Any event	25 (8.8%)	19 (7.0%)	44 (8.0%)
Infections and infestations			
Any event	19 (6.7%)	22 (8.1%)	41 (7.4%)
Metabolism and nutrition disorders			
Any event	21 (7.4%)	19 (7.0%)	40 (7.2%)
Anorexia	15 (5.3%)	17 (6.3%)	32 (5.8%)
Vascular disorders			
Any event	15 (5.3%)	11 (4.1%)	26 (4.7%)

CTCAE System Organ Class CTCAE Term	Busulfan (N=283)	Treosulfan (N=270)	Total (N=553)
Patients with any event	82 (29.0%)	72 (26.7%)	154 (27.8%)
Investigations			
Any event	27 (9.5%)	28 (10.4%)	55 (9.9%)
GGT increased	23 (8.1%)	8 (3.0%)	31 (5.6%)
Gastrointestinal disorders			
Any event	32 (11.3%)	26 (9.6%)	58 (10.5%)
Mucositis oral	17 (6.0%)	12 (4.4%)	29 (5.2%)

Tabela 8 - Eventos adversos (fonte: referência 2).

	Busulfan plus fludarabine group (n=240)				Treosulfan plus fludarabine group (n=221)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any event	98 (41%)	116 (48%)	12 (5%)	3 (1%)	88 (40%)	98 (44%)	14 (6%)	6 (3%)
Gastrointestinal disorders	140 (58%)	34 (14%)	5 (2%)	0	126 (57%)	20 (9%)	4 (2%)	0
General disorders and administration site conditions	116 (48%)	12 (5%)	0	0	116 (52%)	4 (2%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	60 (25%)	7 (3%)	0	0	72 (33%)	10 (5%)	0	0
Nervous system disorders	65 (27%)	8 (3%)	0	0	55 (25%)	5 (2%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	64 (27%)	4 (2%)	0	0	61 (28%)	4 (2%)	0	0
Abnormal blood chemistry results	31 (13%)	33 (14%)	2 (1%)	0	28 (13%)	31 (14%)	2 (1%)	0
Vascular disorders	40 (17%)	25 (10%)	2 (1%)	0	32 (14%)	21 (10%)	1 (<1%)	0
Infections and infestations	36 (15%)	13 (5%)	7 (3%)	2 (1%)	26 (12%)	21 (10%)	5 (2%)	6 (3%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	46 (19%)	6 (3%)	2 (1%)	1 (<1%)	36 (16%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Metabolism and nutrition disorders	31 (13%)	12 (5%)	1 (<1%)	0	29 (13%)	16 (7%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	29 (12%)	0	0	0	31 (14%)	2 (1%)	0
Cardiac disorders	13 (5%)	6 (3%)	0	1 (<1%)	26 (12%)	6 (3%)	1 (<1%)	0
Renal and urinary disorders	22 (9%)	1 (<1%)	0	0	17 (8%)	0	3 (1%)	0
Psychiatric disorders	21 (9%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	15 (7%)	2 (1%)	0	0
Immune system disorders	18 (8%)	1 (<1%)	0	0	13 (6%)	2 (1%)	0	0
Eye disorders	25 (10%)	0	0	0	8 (4%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	18 (8%)	1 (<1%)	0	0	12 (5%)	0	0	0
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (2%)	2 (1%)	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
Hepatobiliary disorders	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	3 (1%)	0	0	0
Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). Only grade 1-2 adverse events that occurred in 10% of patients or more in any group are reported, whereas all grade 3, 4, and 5 adverse events are reported.

Table 3: Adverse events in the safety population

Estudo MCFludT.17/M^{3,4}

O estudo MCFludT.17/M foi um estudo fase II, prospetivo, braço único, não controlado, multicêntrico, com 4 fases: fase de tratamento (7 dias, com administração de treossulfano durante 3 dias), fase de observação (até ao dia 100 + após transplante), fase de *follow-up* (12 meses após transplante), e fase de seguimento de longo prazo (mínimo de 3 anos após transplante), em que foram incluídas crianças com hemopatias malignas submetidas a transplantação alogénica.

O estudo decorreu no UK, Rep. Checa, Itália, Polónia, Alemanha.

Critérios de inclusão

As características dos doentes estão resumidas na tabela abaixo.

Tabela 9 - Características dos doentes incluídos (fonte: referência 3).

	Treosulfan (N=70)
Disease [n (%)]	
ALL	27 (38.6)
AML	29 (41.4)
MDS	10 (14.3)
JMML	4 (5.7)
Treosulfan dose [n (%)]	
10 g/m ² /day	6 (8.6)
12 g/m ² /day	26 (37.1)
14 g/m ² /day	38 (54.3)
Number of HSCT [n (%)]	
First	65 (92.9)
Second	5 (7.1)
Thiotepa [n (%)]	
yes ^a	65 (92.9)
no ^b	5 (7.1)
Donor type [n (%)]	
MRD	14 (20.0)
MUD	56 (80.0)
CTP age group [n (%)]	
28 days to less than 10 years	35 (50.0)
10 years to less than 18 years	35 (50.0)
ICH age group [n (%)]	
28 days to 23 months	9 (12.9)
2 to 11 years	28 (40.0)
12 to 17 years	33 (47.1)

Trecondi (treosulfano)

	Disease				Overall (N=70)
	ALL (N=27)	AML (N=29)	MDS (N=10)	JMML (N=4)	
Sex [n (%)]					
Male	16 (59.3)	19 (65.5)	5 (50.0)	4 (100.0)	44 (62.9)
Female	11 (40.7)	10 (34.5)	5 (50.0)	0 (0.0)	26 (37.1)
Age [years]					
Mean (SD)	10.1 (5.7)	8.2 (5.6)	11.6 (5.7)	1.5 (1.9)	9.1 (5.8)
Median	12.0	8.0	14.0	1.0	9.5
Q1, Q3	3.0, 15.0	3.0, 14.0	8.0, 16.0	0.0, 3.0	3.0, 15.0
Min, Max	1, 17	0, 17	1, 17	0, 4	0, 17
CTP age group [n (%)]					
28 days to less than 10 years	11 (40.7)	17 (58.6)	3 (30.0)	4 (100.0)	35 (50.0)
10 years to less than 18 years	16 (59.3)	12 (41.4)	7 (70.0)	0 (0.0)	35 (50.0)
ICH age group [n (%)]					
28 days to 23 months	2 (7.4)	4 (13.8)	1 (10.0)	2 (50.0)	9 (12.9)
2 to 11 years	10 (37.0)	14 (48.3)	2 (20.0)	2 (50.0)	28 (40.0)
12 to 17 years	15 (55.6)	11 (37.9)	7 (70.0)	0 (0.0)	33 (47.1)
Race [n (%)]					
White	27 (100.0)	29 (100.0)	10 (100.0)	4 (100.0)	70 (100.0)

	Treosulfan (N=70)
Disease [n (%)]	
ALL	27 (38.6)
AML	29 (41.4)
MDS	10 (14.3)
JMML	4 (5.7)
Time between diagnosis and HSCT (months)	
Mean (SD)	13.98 (20.02)
Median (Q1, Q3)	6.03 (4.63, 9.59)
Min, Max	1.1, 109.0
Secondary origin [n (%)]	
No	63 (90.0)
Yes, disease related to prior exposure to therapeutic drugs or radiation	5 (7.1)
Unknown	1 (1.4)
Missing	1 (1.4)
Number of HSCT [n (%)]	
First	65 (92.9)
Second	5 (7.1)
Blast count in bone marrow [%]	
Mean (SD)	2.51 (3.72)
Median (Q1, Q3)	2.00 (0.00, 3.40)
Min, Max	0.0, 19.0
Blast count in peripheral blood [%]	
N	67
Mean (SD)	0.16 (1.11)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.00)
Min, Max	0.0, 9.0
Missing	3
Donor type [n (%)]	
Matched sibling donor	13 (18.6)
Matched family donor	1 (1.4)
Matched unrelated donor	56 (80.0)
HLA compatibility [n (%)]	
10 / 10 allele match	54 (77.1)
9 / 10 allele match	16 (22.9)

Trecondi (treosulfano)

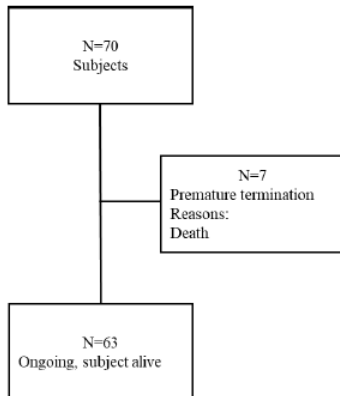
	Treosulfan (N=27)
Time between diagnosis and HSCT [months]	
Mean (SD)	19.14 (18.86)
Median (Q1, Q3)	8.44 (6.41, 41.46)
Min, Max	5.4, 63.5
Classification of ALL [n (%)]	
ALL, not otherwise specified	1 (3.7)
ALL, precursor B-cell - t(12;21)(p12;q22) ETV/CBF- α	1 (3.7)
ALL, precursor B-cell - t(9;22)(a34;q11); BCR/ABL	3 (11.1)
ALL, precursor B-cell - t(v;11q23); MLL rearranged	5 (18.5)
ALL, precursor B-cell, not otherwise categorised	8 (29.6)
ALL, precursor T-cell	9 (33.3)
Secondary origin [n (%)]	
No	25 (92.6)
Yes, disease related to prior exposure to therapeutic drugs or radiation	1 (3.7)
Missing	1 (3.7)
Number of HSCT [n (%)]	
First	26 (96.3)
Second	1 (3.7)
Number of complete remissions [n (%)]	
1. CR	19 (70.4)
2. CR	8 (29.6)
Blast count in bone marrow [%]	
Mean (SD)	0.88 (1.38)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 2.00)
Min, Max	0.0, 4.4
Blast count in peripheral blood [%]	
N	25
Mean (SD)	0.00 (0.00)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.00)
Min, Max	0.0, 0.0
Missing	2

	Treosulfan (N=29)
Time between diagnosis and HSCT [months]	
Mean (SD)	13.05 (24.17)
Median (Q1, Q3)	5.06 (4.60, 6.18)
Min, Max	2.6, 109.0
Classification of AML [n (%)]	
AML, not otherwise categorised - acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid and pure erythroleukemia)	1 (3.4)
AML, not otherwise categorised - acute megakaryoblastic leukemia	2 (6.9)
AML, not otherwise categorised - acute monoblastic/acute monocytic leukemia	7 (24.1)
AML, not otherwise categorised - other	3 (10.3)
AML, not otherwise categorised - with maturation	5 (17.2)
AML, not otherwise categorised - without maturation	3 (10.3)
AML, with recurrent genetic abnormalities - with 11q23; (MLL) abnormalities	8 (27.6)
Secondary origin [n (%)]	
No	29 (100.0)
Number of HSCT [n (%)]	
First	28 (96.6)
Second	1 (3.4)
Number of complete remissions [n (%)]	
1. CR	25 (86.2)
2. CR	3 (10.3)
≥ 3 . CR	1 (3.4)
Blast count in bone marrow [%]	
Mean (SD)	2.59 (3.03)
Median (Q1, Q3)	2.00 (0.40, 3.60)
Min, Max	0.0, 16.0
Blast count in peripheral blood [%]	
N	28
Mean (SD)	0.00 (0.00)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.00)
Min, Max	0.0, 0.0
Missing	1

Trecondi (treossulfano)

De salientar que todos os doentes com leucemia aguda se encontravam e remissão completa.

Fluxograma



	Treosulfan (N=70)
Course of trial [n (%)]	
Ongoing, subject alive	63 (90.0)
Premature trial termination	7 (10.0)
- If premature trial termination, reason [n (%)]	
Death	7 (10.0)

O regime de condicionamento consistia na associação de tiotepa 10 mg/kg, fludarabina 30 mg/m² x 5, treossulfano numa dose variável de 10, 12 ou 14 g/m² x 3 de acordo com a superfície corporal ser < 0,5m², entre 0,5 e 1,0 m² ou superior a 1,0 m².

Outcomes

O objetivo primário foi a ausência de mortalidade relacionada com transplante até ao dia 100+ (após o transplante).

Os objetivos secundários foram a taxa de enxertia, toxicidade, síndrome de obstrução hepática sinusoidal (HSOS), quimerismo, mortalidade não relacionada com recaída, doença de enxerto contra hospedeiro

Resultados

Ausência de mortalidade relacionada com transplante até ao dia 100+ (após o transplante): 98.6% (90% CI: 93.4, 99.9).

Mortalidade relacionada com transplante: no momento da análise, 3 doentes (4.3%) tinham falecido com causas relacionadas com transplante. A estimativa da mortalidade relacionada com transplante aos 100 dias foi de 1.4% (90% CI: 0.3, 7.2) e de 2.9% (90% CI: 0.9, 8.0) aos 12 meses.

Sobrevivência global: a estimativa aos 12 meses foi de 91.4% (90% CI: 83.9, 95.5).

Na ocasião da análise final 11 doentes tinham falecido (16,9%). Oito doentes morreram de recaída/progressão e 3 de eventos relacionados com a transplantação. A mediana do tempo até à morte foi 9,72 meses (0,5-25,8). A sobrevivência global estimada aos 36 meses após o transplante foi 83.0% (90% CI: 73.7, 89.3).

A incidência cumulativa de mortalidade sem recaída aos 36 meses foi de 3.1% (90% CI: 0.0, 6.6). Um doente com LMA morreu com uma hemorragia laríngea 15 dias após o transplante. Um segundo doente com mielodisplasia morreu de MOF 12,3 meses após o transplante.

Não ocorreram falências de enxerto.

A incidência de recaídas/progressão aos 12 meses foi de 15.7% (90% CI: 8.6, 22.9), e aos 36 meses foi 21.7% (90% CI: 13.2, 30.1).

A taxa de recuperação de neutrófilos foi 98,5% (um doente morreu em dia +15 antes de enxertar).

A incidência de quimerismo completo a d+28 foi de 98.4% (90% CI: 92.8, 99.90), a dia +100 a incidência foi de 92.2% (90% CI: 84.3, 96.9), e aos 12 meses a incidência foi 92.6% (90% CI: 83.8, 97.4).

Aos 100 dias a incidência cumulativa de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro Aguda grau II-IV foi de 26.6% (90% CI: 17.5, 35.6) e grau III-IV 7.8% (90% CI: 2.3, 13.3). A incidência cumulativa de Doença de Enxerto contra o Hospedeiro crónica aos 36 meses foi 25.8% (90% CI: 16.7, 34.9) e nas formas moderadas ou severas 19.4% (90% CI: 11.1, 27.7).

Segurança

Os dados mais relevantes estão sintetizados na tabela abaixo.

Tabela 10 - Eventos adversos (fonte: referência 3)

	Treosulfan (N=70)
Any adverse event [n (%)]	
Subjects with any adverse event	68 (97.1)
Subjects with AEs of at least CTCAE Grade III	53 (75.7)
Drug-related adverse events [n (%)]	
Subjects with any drug-related adverse event	63 (90.0)
Subjects with drug-related AEs of at least CTCAE Grade III	34 (48.6)
Serious adverse events [n (%)]	
Subjects with any serious adverse event	23 (32.9)
- Results in death	1 (1.4)
- Life-threatening	5 (7.1)
- Hospitalisation or prolongation of hospitalisation	21 (30.0)
- Disability/incapacity	1 (1.4)
- Congenital anomaly or birth defect	0 (0.0)
Drug-related serious adverse events [n (%)]	
Subjects with any drug-related serious adverse event	1 (1.4)
Maximum CTCAE grade of adverse events [n (%)]	
Subjects with AEs of a maximum CTCAE Grade I	3 (4.3)
Subjects with AEs of a maximum CTCAE Grade II	12 (17.1)
Subjects with AEs of a maximum CTCAE Grade III	42 (60.0)
Subjects with AEs of a maximum CTCAE Grade IV	11 (15.7)
Subjects with AEs of a maximum CTCAE Grade V	0 (0.0)
CTCAE System Organ Class	Treosulfan
CTCAE Term	(N=70)
Subjects with any event [n (%)]	53 (75.7)
Gastrointestinal disorders [n (%)]	
Any event	39 (55.7)
Mucositis oral	29 (41.4)
Nausea	12 (17.1)
Vomiting	11 (15.7)
Diarrhoea	10 (14.3)
Infections and infestations [n (%)]	
Any event	29 (41.4)
Infections and infestations - Other, specify	20 (28.6)
Catheter related infection	6 (8.6)
Sepsis	4 (5.7)
Metabolism and nutrition disorders [n (%)]	
Any event	17 (24.3)
Hypokalemia	10 (14.3)
Investigations [n (%)]	
Any event	8 (11.4)
Blood bilirubin increased	5 (7.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders [n (%)]	
Any event	8 (11.4)
Rash maculo-papular	5 (7.1)
Blood and lymphatic system disorders [n (%)]	
Any event	7 (10.0)
Febrile neutropenia	5 (7.1)
Vascular disorders [n (%)]	
Any event	7 (10.0)
Hypertension	5 (7.1)
Nervous system disorders [n (%)]	
Any event	5 (7.1)
Renal and urinary disorders [n (%)]	
Any event	5 (7.1)

Os eventos adversos mais frequentes foram a mucosite oral (77.1% dos doentes), “Febre” (72.9%), “Vômitos” (68.6%), e “diarreia” (65.7%), e que foram também mais frequentes nas reações grau III.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 (adultos com patologia maligna)

Sobrevida global (crítica, 9)

Na análise confirmatória, aos 24 meses, tiveram eventos 82 doentes no grupo do bussulfano (34%) e 52 doentes (24%) no grupo do treossulfano. A SG aos 24 meses foi de 56,4% (48,4-63,6) para o grupo tratado com bussulfano e 71,3% (63,6-77,6) para o grupo do treossulfano [(HR 0.61 (0.42–0.88); $p=0.0082$ a favor do treossulfano)]. O valor p para esta análise secundária considera-se nominal.

Taxa de enxertia (crítica, 8)

Reconstituição da eritropoiese: aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 236 (98%) doentes no grupo do bussulfano e 217 (99%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de neutrófilos foi de 96,2% (94,1–98,3) no grupo do bussulfano e de 96,8% (93,5–100,0) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1,09 (0,92–1,28)).

Reconstituição da leucopoiese: aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 237 (99%) doentes no grupo do bussulfano e 217 (99%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de leucócitos foi de 96,7% (94,3–99,0) no grupo do bussulfano e de 99,5% (96,8–100,0) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 1,14 (0,97–1,34)).

Reconstituição da trombopoiese: aos 28 dias, tiveram evento de enxerto 232 (97%) doentes no grupo do bussulfano e 215 (98%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de enxertia de plaquetas foi de 97,9% (96,2–99,6) no grupo do bussulfano e de 96,8% (94,2–99,3) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças entre o grupo do bussulfano e o grupo do treossulfano (HR 0,86 (0,73–1,02)).

Trecondi (treossulfano)

Taxa de rejeição (crítica, 8)

No grupo do bussulfano, 1 doente (<1%) teve uma falência primária de enxerto, e 7 doentes (3%) tiveram uma falência secundária. No grupo do treossulfano nenhum doente teve falência de enxerto.

Taxa de recaída – doenças malignas (crítica, 7)

Aos 24 meses, tiveram eventos de recaída ou progressão 51 (21%) doentes no grupo do bussulfano e 45 (20%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de recaída/progressão foi de 23,3% (17,6–29,0) no grupo do bussulfano e de 24,6% (17,8–31,3) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças significativas nos 2 grupos (HR 0,87 (0,59–1,30) (p=0,5).

Sobrevivência livre de eventos (importante, 5)

Na avaliação final confirmatória, a EFS medida aos 24 meses foi 50,4% (47,8-57,5) para o grupo de bussulfano e 64,0% (56,0-70,9) para o grupo de treossulfano. O HR para eventos de EFS foi de 0,65 (0,47-0,90) favorável ao grupo de treossulfano. Foi demonstrada a não inferioridade (p<0.0001) e a superioridade (p=0.0051).

Mortalidade relacionada com o transplante (crítica, 7)

Aos 24 meses, faleceram 45 (19%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte relacionada com transplante foi de 28,2% (21,4–36,5) no grupo do bussulfano e de 12,1% (8,1–17,7) no grupo do treossulfano. (HR 0,54 (0,32–0,91)) (p=0,020) com vantagem para treossulfano.

Mortalidade sem recaída (crítica, 6)

Aos 24 meses, tiveram faleceram sem recaída 41 (17%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte sem recaída foi de 22,6% (16,2–28,9) no grupo do bussulfano e de 11,4% (7,0–15,9) no grupo do treossulfano. Não se verificaram diferenças significativas nos 2 grupos (HR 0,60 (0,36–1,01)) (p=0,053).

Trecondi (treossulfano)

Doença enxerto vs. hospedeiro (importante, 5-6)

Doença de enxerto contra hospedeiro, aguda (grau 2-4), na análise confirmatória final: tiveram evento de GvHD 141 doentes (59%) no grupo do bussulfano e 114 doentes (52%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 58,8% (52,5–65,0) no grupo do bussulfano e de 52,1% (45,5–58,7) no grupo do treossulfano (HR 0,83 (0,65–1,06), p=0,13).

Doença de enxerto contra hospedeiro, crónico, na análise confirmatória final: tiveram evento de GvHD 103/190 doentes (54%) no grupo do bussulfano e 91/179 doentes (51%) no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa aos 100 dias (95% CI) foi de 60,7% (53,1–68,4) no grupo do bussulfano e de 60,1% (49,8–70,3) no grupo do treossulfano (HR 0,91 (0,69–1,20), p=0,52).

Taxa de eventos adversos graves (importante, 6)

A ocorrência de eventos adversos grau 3 foi ligeiramente mais frequente no grupo do bussulfano comparativamente ao treossulfano (Grau 3: 48% vs 44%, respectivamente).

A ocorrência de eventos adversos grau 4 foi ligeiramente mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 6% vs 5%, respectivamente).

A ocorrência de eventos adversos grau 5 foi mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 3% vs 1%, respectivamente).

Os eventos adversos mais frequentes por SOC foram os gastrointestinais, os gerais e relacionados com a administração e os músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo, respetivamente em 70.9%, 54.8% e 32.4% dos doentes.

Verificaram-se diferenças nos gastrointestinais (bussulfano 73.5%, treossulfano 68.1%), doenças oculares (bussulfano 10.2%, treossulfano 4.4%), músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo (treossulfano 37.8%, bussulfano 27.2%) e doenças cardíacas (treossulfano 15.2%, bussulfano 9.2%).

Relativamente a reações específicas houve diferenças na incidência de mucosite oral (bussulfano 47.7%, treossulfano 37.8%), náuseas (bussulfano 41.0%, treossulfano 33.0%), edema dos membros inferiores

Trecondi (treossulfano)

(bussulfano 13.4%, treossulfano 22.6%), hipertensão (bussulfano 21.2%, treossulfano 14.1%), e artralgia (bussulfano 3.5%, treossulfano 10.0%).

Numa complicação grave da terapêutica (doença veno-oclusiva hepática), verificou-se um caso no grupo do bussulfano e não se verificaram casos no grupo do treossulfano. O RCM considera a frequência da doença veno-oclusiva hepática como muito frequente (para o bussulfano) e pouco frequente (para o treossulfano).

Subpopulação 2 (adultos com patologia não maligna)

Não foi submetida evidência comparativa nesta subpopulação.

Subpopulação 3 (crianças com patologia maligna)

Não foi submetida evidência comparativa nesta subpopulação.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 11 - Avaliação do risco de viés do ensaio MC-FludT.14/L.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
MC-FludT.14/L	Incerto	Incerto	Não	Sim	Sim	<i>Outcomes secundários múltiplos não ajustados para erro tipo I</i>

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional do treossulfano na indicação “em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e não malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.”

Na perspetiva da Comissão, para a subpopulação 1 (adultos com doença maligna), a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio MC-FludT.14/L. Para a subpopulação 3 (crianças com doença maligna), o estudo MC-FludT/17M não levanta preocupações de segurança, pelo que a Comissão considera que as recomendações devem abranger esta subpopulação.

Não foi submetida evidência comparativa para a subpopulação 2 (adultos com doença não maligna), pelo que a Comissão considera haver lugar a uma restrição nesta subpopulação.

No ensaio MC-FludT.14/L avaliou-se a eficácia e segurança comparativas do treossulfano em relação ao bussulfano em doentes com patologia hematológica maligna com indicação para transplante alogénico, mas que foram considerados inelegíveis para um condicionamento padrão (por idade ≥ 50 anos e/ou score HCT-CI > 2).

Embora o ensaio tenha sido inicialmente desenhado para avaliar não inferioridade, a análise interina final foi sugestiva de superioridade do treossulfano em relação ao bussulfano relativamente à sobrevida global, morte relacionada com transplante e sobrevida livre de eventos, não se verificando diferenças significativas em relação à segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do treossulfano na indicação *“em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e não malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.”*

Considera-se que para a subpopulação 1 (adultos com doença maligna), a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio MC-FludT.14/L.

Para a subpopulação 3 (crianças com doença maligna), o estudo MC-FludT/17M não levanta preocupações de segurança, pelo que se considera que as recomendações devem abranger esta subpopulação.

Não foi submetida evidência comparativa para a subpopulação 2 (adultos com doença não maligna), pelo que se considera haver lugar a uma restrição nesta subpopulação.

No ensaio MC-FludT.14/L avaliou-se a eficácia e segurança comparativas do treossulfano em relação ao bussulfano em doentes com patologia hematológica maligna com indicação para transplante alogénico, mas que foram considerados inelegíveis para um condicionamento padrão (por idade ≥ 50 anos e/ou score HCT-CI > 2).

Embora o ensaio tenha sido inicialmente desenhado para avaliar não inferioridade, a análise interina final foi sugestiva de superioridade do treossulfano em relação ao bussulfano relativamente à sobrevida global, morte relacionada com transplante e sobrevida livre de eventos, não se verificando diferenças significativas em relação à segurança.

Como tal, conclui-se por valor acrescentado não quantificável do treossulfano em relação a um regime de bussulfano de baixa intensidade (dose de 3,2 mg/kg/dia durante 2 dias).

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo MC-FludT.14/L, na análise confirmatória, aos 24 meses, tiveram eventos 82 doentes no grupo do bussulfano (34%) e 52 doentes (24%) no grupo do treossulfano. A SG aos 24 meses

foi de 56,4% (48,4-63,6) para o grupo tratado com bussulfano e 71,3% (63,6-77,6) para o grupo do treossulfano [(HR 0.61 (0.42–0.88); $p=0.0082$ a favor do treossulfano]. O valor p para esta análise secundária considera-se nominal.

- A EFS medida aos 24 meses foi 50,4% (47,8-57,5) para o grupo de bussulfano e 64,0% (56,0-70,9) para o grupo de treossulfano. O HR para eventos de EFS foi de 0,65 (0,47-0,90) favorável ao grupo de treossulfano. Foi demonstrada a não inferioridade ($p<0.0001$) e a superioridade ($p=0.0051$).
- Aos 24 meses, faleceram 45 (19%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte relacionada com transplante foi de 28,2% (21,4–36,5) no grupo do bussulfano e de 12,1% (8,1–17,7) no grupo do treossulfano. (HR 0,54 (0,32–0,91)) ($p= 0,020$) com vantagem para treossulfano.
- A ocorrência de eventos adversos grau 3 foi ligeiramente mais frequente no grupo do bussulfano comparativamente ao treossulfano (Grau 3: 48% vs 44%, respetivamente). A ocorrência de eventos adversos grau 4 foi ligeiramente mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 6% vs 5%, respetivamente). A ocorrência de eventos adversos grau 5 foi mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 3% vs 1%, respetivamente).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento treossulfano, em combinação com fludarabina, no tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE), em doentes adultos e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.

O comparador foi o bussulfano em associação com fludarabina (condicionamento de intensidade reduzida), de acordo com a indicação da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS. O comparador considerado foi o mesmo que o usado no braço comparador do ensaio clínico MC-FludT.14/L, que serviu de base ao modelo (ver abaixo).

Foi considerada a população do ensaio clínico MC-FludT.14/L, nomeadamente adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) em resposta completa ou com síndrome mielodisplásico (SMD), ineligíveis para

Trecondi (treossulfano)

condicionamento padrão. Para a subpopulação “crianças com doença maligna”, o ensaio clínico não levantou preocupações de segurança, pelo que a CE-CATS considerou que recomendações abrangiam esta subpopulação.

Foi considerado haver benefício adicional do treossulfano no tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas, não restringindo o resultado à subpopulação de LMA e SDM. No entanto, no estudo económico e, em particular no impacto orçamental, o TAIM restringiu a avaliação económica a doentes com LMA ou SDM.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada, com quatro estádios mutuamente exclusivos (aloTCE, recuperação/remissão após aloTCE, recidivante/em progressão após aloTCE e morte). Os doentes entram no modelo tendo recebido um aloTCE; o estádio de saúde subsequente é determinado pela sobrevivência livre de eventos (EFS) e sobrevivência global (OS). No modelo, a cada ciclo (28 dias), os doentes podem transitar entre um estádio de recuperação/remissão após o aloTCE (estádio EFS), um estádio de doença recidivante/em progressão e um estádio de morte. Os indivíduos no estádio recidivante/em progressão apenas podem permanecer no mesmo ou transitar para morte. Para cálculo dos custos e utilidades, o estádio EFS foi dividido em subestádios de períodos discretos de tempo após aloTCE.

O horizonte temporal correspondeu ao tempo de vida restante máximo dos doentes (55 anos).

Os dados de eficácia e de segurança do modelo basearam-se na evidência do ensaio clínico MC-FludT.14/L, ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com controlo ativo, aberto, desenhado para avaliar a não inferioridade entre um condicionamento baseado em treossulfano e um condicionamento de baixa intensidade baseado em bussulfano, em adultos com LMA em resposta completa ou SMD que eram ineligíveis para condicionamento padrão.

O modelo assumiu que, ao fim de 5 anos, os indivíduos estavam curados, em acordo com consenso de um grupo de peritos nacional e internacional.

Dada a limitação temporal do MC-FludT.14/L (1586 dias \approx 57 ciclos de 28 dias), as curvas da OS e EFS foram extrapoladas usando modelos estatísticos de sobrevivência. O pressuposto de riscos

proporcionais foi avaliado seguindo procedimentos usuais e rejeitado, pelo que a modelação das curvas de sobrevivência foi feita de forma independente. Foram avaliados os modelos paramétricos comumente usados (Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logístico, Gamma) e os modelos de cura por mistura (MCM assumindo distribuições Weibull e Log-normal) / modelos sem cura por mistura (NMCM assumindo distribuições Weibull e Log-normal), tendo sido selecionadas as melhores opções de acordo com métodos habituais: qualidade de ajustamento, inspeção visual, plausibilidade da extrapolação e validação clínica. Os modelos selecionados foram: NMCM log-normal para EFS e NMCM Weibull para OS. Foram selecionados modelos iguais para o tratamento e o comparador.

Após o ponto de cura, foram consideradas as taxas de mortalidade da população portuguesa padronizadas para a população que realizou transplante. No caso de referência, foi considerado uma taxa de risco adicional de 2,3 (Martin et al. (2010)) relacionado com o transplante, de acordo com a opinião de peritos portugueses; Notar que este valor de mortalidade adicional (HR=2,3) corresponde a todos os transplantes de células estaminais hematopoiéticas e não apenas a alloTCE. Esta taxa foi considerada muito incerta, mas variações deste parâmetro na análise de sensibilidade tiveram pouco impacto nos resultados.

Foram incluídos no modelo os custos e as desutilidades associadas à ocorrência de Eventos Adversos (EA) conforme evidência de incidência ocorrida no MC-FludT.14/ Foram considerados os eventos de doença do enxerto contra hospedeiro extensiva, crónica (LcGvHD) e aguda (aGvHD) de grau III/IV, e EA de Grau 3+ com uma incidência $\geq 1\%$.

Os dados da qualidade de vida não foram eliciados no MC-FludT.14/L. Em alternativa foi realizada uma revisão sistemática da literatura, que incluiu diversos estudos publicados e submissões anteriores ao NICE, envolvendo populações com LMA e SMD. Foi selecionado um estudo de 2012, com valores de utilidade vida dos estádios de saúde medidos na escala QLQ-C30, mapeados para utilidades EQ-5D-3L do Reino Unido, utilizando um modelo de *mapping* validado. As tarifas portuguesas foram consideradas para o ajustamento dos valores nos doentes com 18 anos ou mais, sem clarificar de que forma foi realizado este ajustamento e, dado a falta de dados, o modelo (função de utilidade) proposto por Ara e Brazier (2010) foi utilizado para estimar utilidades para pacientes dos 0 aos 17 anos. O TAIM não

Trecondi (treossulfano)

descreve quais os valores de utilidade utilizados pós-cura aos 5 anos. No modelo eletrónico identifica-se no entanto que as utilidades ao ano 4 são extrapoladas a longo prazo.

Foi realizada uma revisão de literatura para estimar a qualidade de vida com GvHD. Desutilidades dos EA grau 3 e 4 foram identificadas numa submissão anterior ao e são baseadas na literatura. As utilidades por estágio de saúde foram ajustadas de acordo com idade e sexo.

Foram considerados os seguintes custos diretos: (i) aquisição e administração de tratamento em avaliação, comparador e terapias concomitantes; (ii) procedimento de aloTCE; (iii) recursos usados por estágio de saúde; (iv) e EA. Para o estadio livre de progressão os recursos foram valorados com base em bases de dados nacionais (não identificadas) e cálculos dos custos por estágio de saúde não são detalhados, sendo estimado em 2 191€ por ciclo nos primeiros 6 meses pós-alotCE, descendo para 151€ por ciclo a partir dos 2 anos pós-alotCE. O painel de peritos forneceu informações para estimar os custos nos estádios da doença recidivante/ em progressão para doentes com LMA e SMD. Os dados são separados em recidiva precoce (<12 meses) e tardia (>12 meses) e em recidiva de AML e de SMD. Foi aplicado um custo com os cuidados terminais de cancro, com base em dados do painel de peritos portugueses. Todos os recursos utilizados foram identificados por peritos, e valorizados de acordo com dados oficiais.

A posologia para doentes adultos foi a seguinte: treossulfano na dose de 10 g/m² da área de superfície corporal (BSA) por dia numa perfusão intravenosa de duas horas, administrado em três dias consecutivos (dia -4, -3, -2) antes da perfusão de células estaminais (dia 0). A dose total de treossulfano é de 30 g/m².

Na população pediátrica: treossulfano numa dose de 10-14 g/m² da área de superfície corporal (BSA) por dia numa perfusão intravenosa de duas horas, administrado em três dias consecutivos (dia -6, -5, -4) antes da perfusão de células estaminais (dia 0).

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão. Apesar da incerteza, o tratamento é dominante na grande maioria das análises de sensibilidade e cenários. Assim o tratamento pode ser considerado custo-efetivo, pelo que o seu financiamento é recomendado.

Trecondi (treossulfano)

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do treossulfano na indicação *“em associação com a fludarabina é indicado como parte do tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas (aloTCE) em doentes adultos com doenças malignas e não malignas e em doentes pediátricos, com mais de um mês de idade, com doenças malignas.”*

Considera-se que para a subpopulação 1 (adultos com doença maligna), a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio MC-FludT.14/L.

Para a subpopulação 3 (crianças com doença maligna), o estudo MC-FludT/17M não levanta preocupações de segurança, pelo que se considera que as recomendações devem abranger esta subpopulação.

Não foi submetida evidência comparativa para a subpopulação 2 (adultos com doença não maligna), pelo que se considera haver lugar a uma restrição nesta subpopulação.

No ensaio MC-FludT.14/L avaliou-se a eficácia e segurança comparativas do treossulfano em relação ao bussulfano em doentes com patologia hematológica maligna com indicação para transplante alogénico, mas que foram considerados inelegíveis para um condicionamento padrão (por idade ≥ 50 anos e/ou score HCT-CI > 2).

Embora o ensaio tenha sido inicialmente desenhado para avaliar não inferioridade, a análise interina final foi sugestiva de superioridade do treossulfano em relação ao bussulfano relativamente à sobrevida global, morte relacionada com transplante e sobrevida livre de eventos, não se verificando diferenças significativas em relação à segurança.

Como tal, conclui-se por valor acrescentado não quantificável do treossulfano em relação a um regime de bussulfano de baixa intensidade (dose de 3,2 mg/kg/dia durante 2 dias).

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo MC-FludT.14/L, na análise confirmatória, aos 24 meses, tiveram eventos 82 doentes no grupo do bussulfano (34%) e 52 doentes (24%) no grupo do treossulfano. A SG aos 24 meses foi de 56,4% (48,4-63,6) para o grupo tratado com bussulfano e 71,3% (63,6-77,6) para o grupo do treossulfano [(HR 0.61 (0.42–0.88); p=0.0082 a favor do treossulfano]. O valor p para esta análise secundária considera-se nominal.
- A EFS medida aos 24 meses foi 50,4% (47,8-57,5) para o grupo de bussulfano e 64,0% (56,0-70,9) para o grupo de treossulfano. O HR para eventos de EFS foi de 0,65 (0,47-0,90) favorável ao grupo de treossulfano. Foi demonstrada a não inferioridade (p<0.0001) e a superioridade (p=0.0051).
- Aos 24 meses, faleceram 45 (19%) doentes no grupo do bussulfano e 23 (10%) doentes no grupo do treossulfano. A incidência cumulativa de morte relacionada com transplante foi de 28,2% (21,4–36,5) no grupo do bussulfano e de 12,1% (8,1–17,7) no grupo do treossulfano. (HR 0,54 (0,32–0,91)) (p= 0,020) com vantagem para treossulfano.
- A ocorrência de eventos adversos grau 3 foi ligeiramente mais frequente no grupo do bussulfano comparativamente ao treossulfano (Grau 3: 48% vs 44%, respetivamente). A ocorrência de eventos adversos grau 4 foi ligeiramente mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 6% vs 5%, respetivamente). A ocorrência de eventos adversos grau 5 foi mais frequente no grupo do treossulfano comparativamente ao bussulfano (Grau 3: 3% vs 1%, respetivamente).

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. Clinical phase III trial to compare Treosulfan-based conditioning therapy with Busulfan-based reduced-intensity conditioning (RIC) prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with AML or MDS considered ineligible to standard conditioning regimens – Final analysis including post-surveillance. Julho 2018.
2. Beelen DW, Trenschele R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Reményi P, 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. *The Lancet Haematology*. 2020 Jan;7(1):e28–39.
3. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico. Trecondi. Dezembro 2020.