



Treosulfano: da indicazioni consolidate a nuove indicazioni

Marco Zecca

SC Ematologia 2 – Oncoematologia Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
m.zecca@smatteo.pv.it

Bologna, 3 ottobre 2023

XLVIII

CONGRESSO NAZIONALE

AIEOP

Bologna

2-4 Ottobre 2023

Il percorso normativo

24 Giu
2019

- EMA approva con procedura centralizzata n. EU/1/18/1351 il farmaco **TRECONDI** (p.a. treosulfan).
- Indicazioni autorizzate: **TRECONDI** in associazione con fludarabina è indicato nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloH SCT), in pazienti adulti con patologie maligne e non maligne e in pazienti pediatrici di età superiore a un mese con patologie maligne.

24 Giu
2019

- Il *Committee for Orphan Medicinal Products* assegna a **TRECONDI** la designazione di *orphan drug* per l'utilizzo nel TCSE.
- **TRECONDI**, in relazione alle indicazioni terapeutiche autorizzate, ottiene la *tutela correlata ai diritti di esclusiva derivanti dalla "Orphan Drug Market Exclusivity"* per un periodo complessivo di *dieci anni*, ovvero *fino al 24/06/2029*.

21 Ott
2019

- AIFA recepisce con Gazzetta Ufficiale n. 247 del 21/10/2019 l'*approvazione nazionale* del farmaco **TRECONDI**.

09 Dic
2019

- Immissione in commercio in Italia del farmaco **TRECONDI**
- **TRECONDI** risulta l'unico farmaco per la seguente indicazione terapeutica: *Treosulfan in associazione con fludarabina è indicato nell'ambito di un regime di condizionamento, prima dell'alloH SCT, in pazienti adulti con patologie maligne e non maligne e in pazienti pediatrici di età superiore a un mese con patologie maligne.*

08 Mar
2023

- la Commissione europea estende le indicazioni al regime di condizionamento in *pazienti pediatrici* di età superiore ad un mese con *patologie non maligne*.
- Indicazioni autorizzate: "**TRECONDI** in associazione con fludarabina, è indicato nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloH SCT), in pazienti adulti e in *pazienti pediatrici* di età superiore a un mese con patologie maligne e *non maligne*".

08 Mar
2023

- **TRECONDI**, in relazione alle *nuove indicazioni terapeutiche autorizzate*, ottiene l'estensione della "*Orphan Drug Market Exclusivity*" di ulteriori 2 anni fino al 24/06/2031.

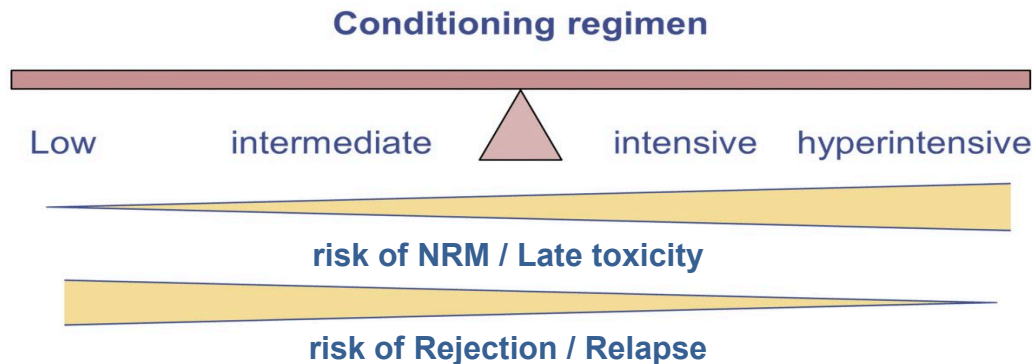
10 Ago
2023

- AIFA con Gazzetta Ufficiale n. 186 del 10/08/2023, *esclude il treosulfano dagli allegati 2 e 5 dell'elenco dei medicinali della Legge n. 648/96, che consentivano l'utilizzo del medicinale Treosulfano off label* per il trattamento: "in associazione con fludarabina, nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloH SCT), in pazienti pediatrici di età superiore a un mese con patologie non maligne",

Il razionale per l'impiego di Treosulfano

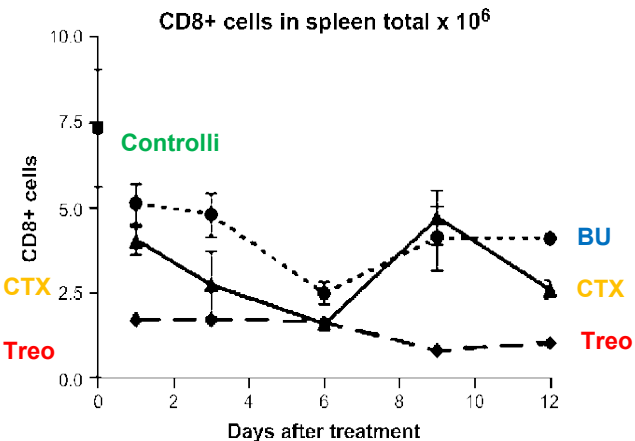
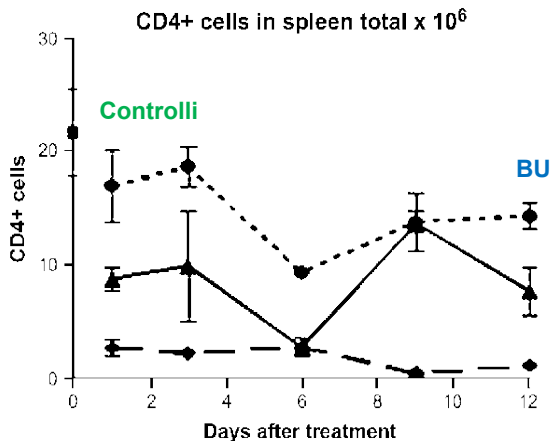
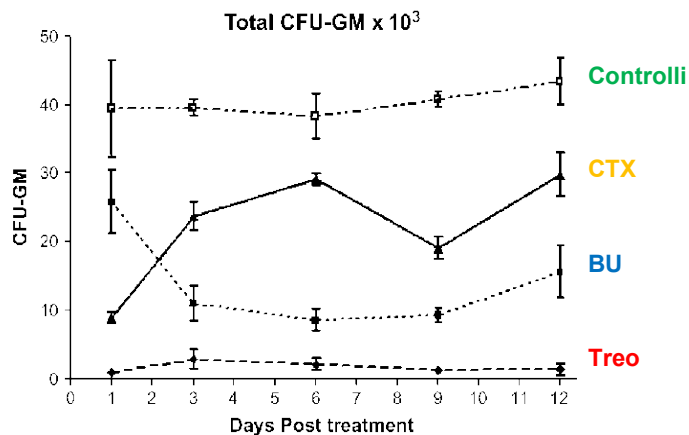
Obiettivi del regime di condizionamento pre-trapianto

- **Effetto antineoplastico:** eliminazione delle cellule neoplastiche residue
- **Mieloablazione:** creazione dello spazio fisico all'interno del microambiente midollare
- **Immunosoppressione:** necessaria in caso di TCSE allogenico per ottenere l'attecchimento delle cellule del donatore

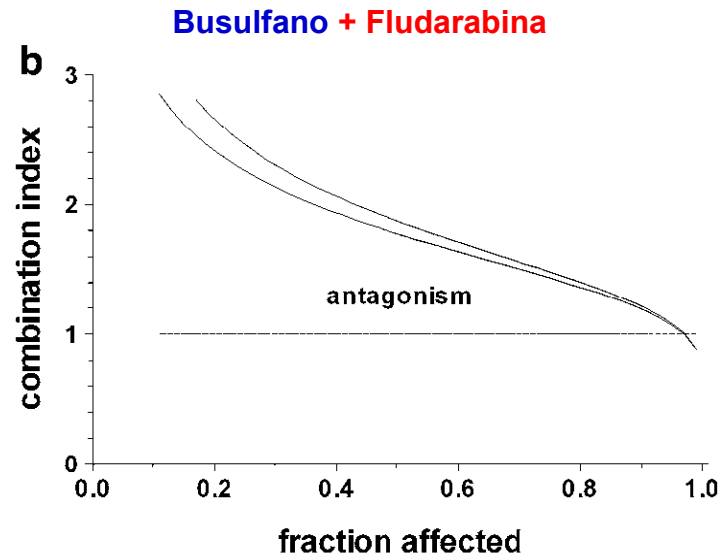
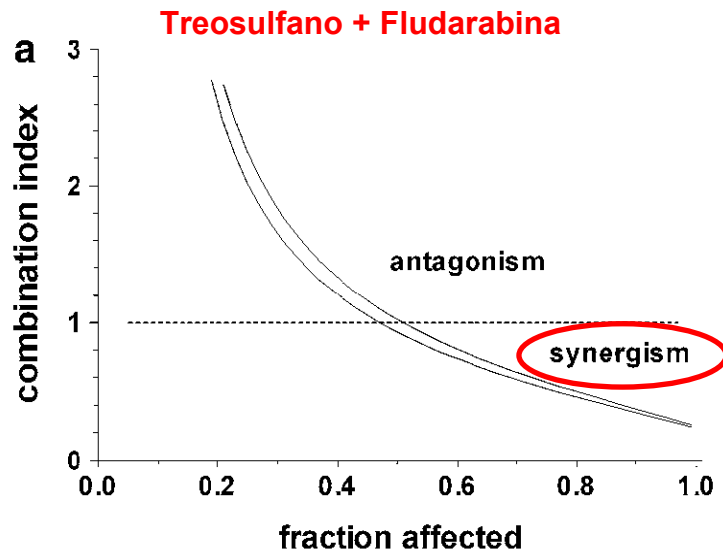


- Treosulfano è in grado di indurre la **mieloablazione** necessaria all'attecchimento delle CSE

- Treosulfano è in grado di indurre la **linfodeplezione** necessaria all'attecchimento delle CSE



Treosulfano in combinazione



- ☐ Studio *in vitro*
- ☐ Linea cellulare ALL Molt4/8 incubata con Flu+Treo versus Flu+Bu
- ☐ Mentre Bu in questo studio appare antagonizzare l'effetto di Flu, Treo potenzia l'effetto di Flu se questa è somministrata a dosaggi elevati

Tossicità acuta: confronto fra alchilanti

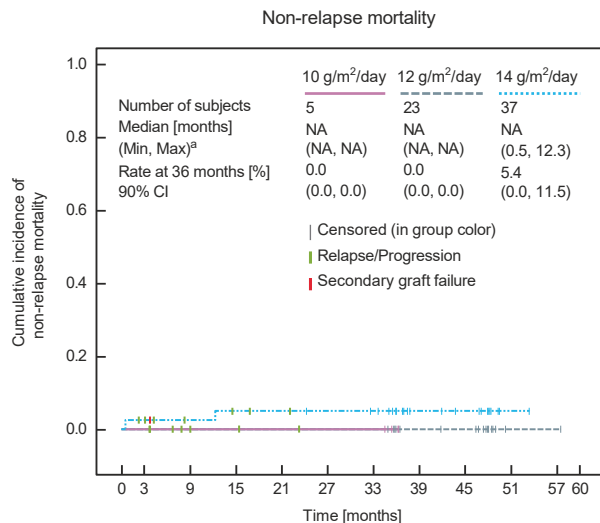
Table 1 Comparative properties of alkylating agents

<i>Properties</i>	<i>BU</i>	<i>Treosulfan</i>	<i>Melphalan</i>	<i>Cytoxan</i>	<i>BCNU</i>
<i>Immunosuppression</i>					
<i>In vitro</i>	— ²⁶	+++ ²⁵	—	++ ⁸¹	—
<i>In vivo</i>	— ⁸⁴	+++ ³⁰	— ⁸³	++ ⁸²	—
Distribution	Liver, lung, brain, kidney ⁸⁴	Kidneys ²³	Kidneys + spontaneous chemical degradation ⁸³	Kidney, hepatic bioactivation ⁸⁵	Hydrolysis + hepatic ⁸⁵
Liver toxicity and VOD	+++ ⁸⁶	+ ⁴¹	— ⁸⁵	+++ ⁸⁵	+++ ⁸⁵
Pneumonitis	++ ⁸⁷⁻⁸⁹	—	—	+	+++ ⁸⁵
Hemorrhagic cystitis	+ ⁸⁷⁻⁸⁹	—	—	+++ ⁸⁵	—
Convulsion	+++ ⁸⁷⁻⁸⁹	+ ⁴³	—	—	CNS toxicity ++ ⁸⁵ Non-convulsion
Mucositis	++	++ ^{41,43}	+++ ^{83,90}	—	+
Cardiotoxicity	—	—	—	++ ⁸⁵	—
BM suppression	+++ ⁹¹	+++	+++	++	+++

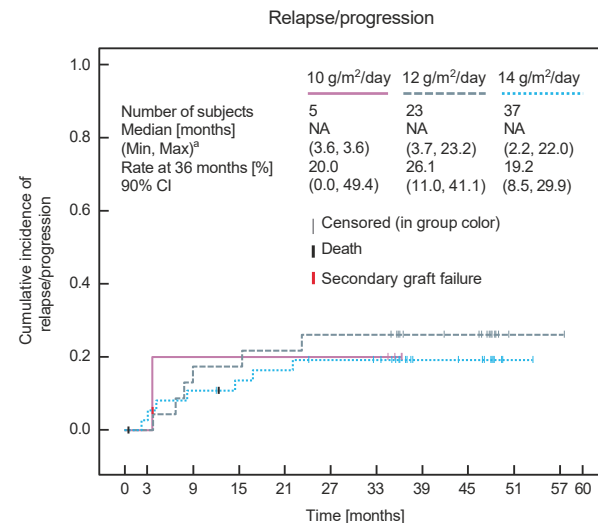
Abbreviations: CNS = central nervous system; VOD = veno-occlusive disease.

L'impiego nelle neoplasie ematologiche

Treosulfan–fludarabine–thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic HSCT for pediatric patients with hematological malignancies

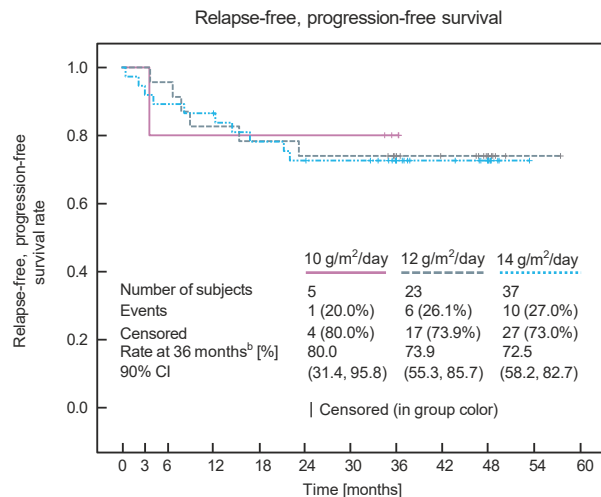


Subjects at risk												
BSA < 0.5 m ²	10 g/m ² /day	5	5	4	4	4	4	4	0	0	0	0
BSA 0.5-1.0 m ²	12 g/m ² /day	23	23	20	19	18	17	17	12	11	1	0
BSA > 1.0 m ²	14 g/m ² /day	37	35	31	29	28	26	25	13	11	1	0



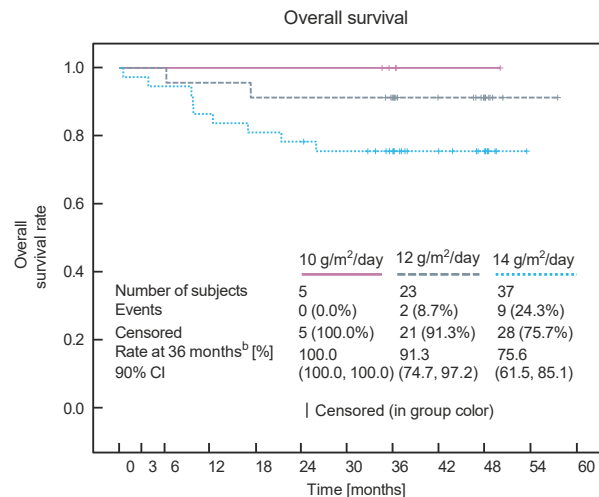
Subjects at risk												
BSA < 0.5 m ²	10 g/m ² /day	5	5	4	4	4	4	4	0	0	0	0
BSA 0.5-1.0 m ²	12 g/m ² /day	23	23	20	19	18	17	17	12	11	1	0
BSA > 1.0 m ²	14 g/m ² /day	37	35	31	29	27	25	24	12	11	1	0

Treosulfan–fludarabine–thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic HSCT for pediatric patients with hematological malignancies



Subjects at risk

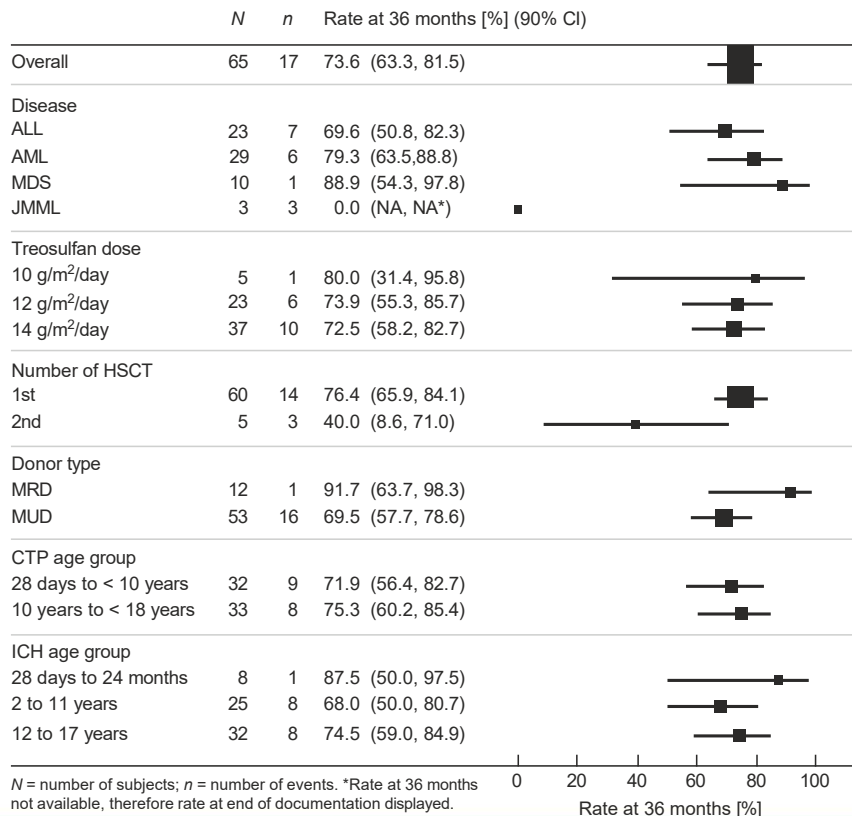
BSA < 0.5 m ²	10 g/m ² /day	5	5	4	4	4	4	2	0	0	0	0
BSA 0.5-1.0 m ²	12 g/m ² /day	23	23	22	19	18	17	17	14	11	6	1
BSA > 1.0 m ²	14 g/m ² /day	37	35	33	32	28	26	25	19	12	8	0



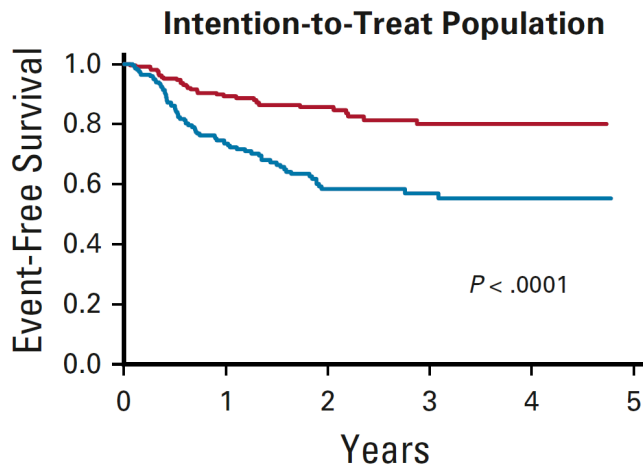
Subjects at risk

10 g/m ² /day	5	5	5	5	5	5	3	1	1	0	0
12 g/m ² /day	23	23	22	21	21	21	17	12	6	1	0
14 g/m ² /day	37	36	35	32	30	29	27	21	12	8	0

Forest plot for relapse/ progression-free survival displaying 36 months rates by subgroups.

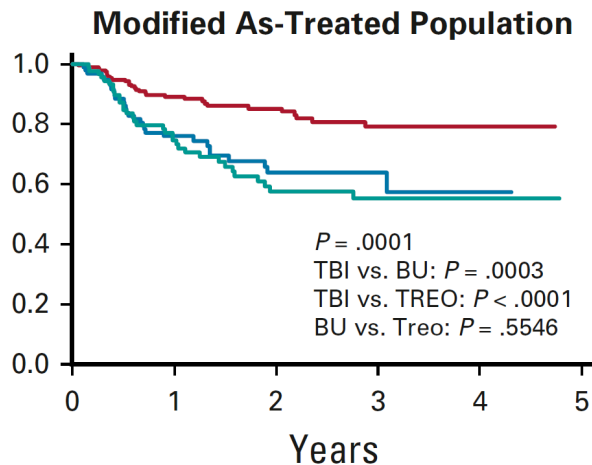


ALL SCTped FORUM - Results: EFS



At risk	212	163	99	61	25
	201	130	68	40	14

	Patients	Eval.	Events	2-year EFS
TBI	212	209	31	0.86 (0.79-0.90)
CHC	201	200	72	0.58 (0.50-0.66)



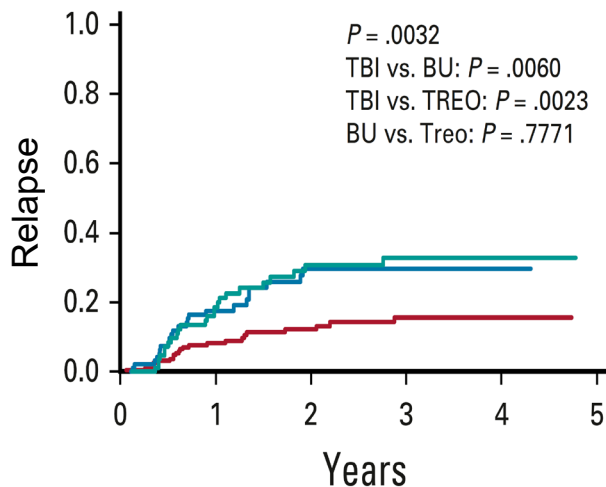
194	152	92	58	23
96	66	32	16	4
90	58	34	23	9

	Patients	Eval.	Events	2-year EFS
TBI	194	194	30	0.85 (0.79-0.90)
BU	96	96	30	0.64 (0.52-0.74)
TREO	90	90	33	0.58 (0.45-0.69)

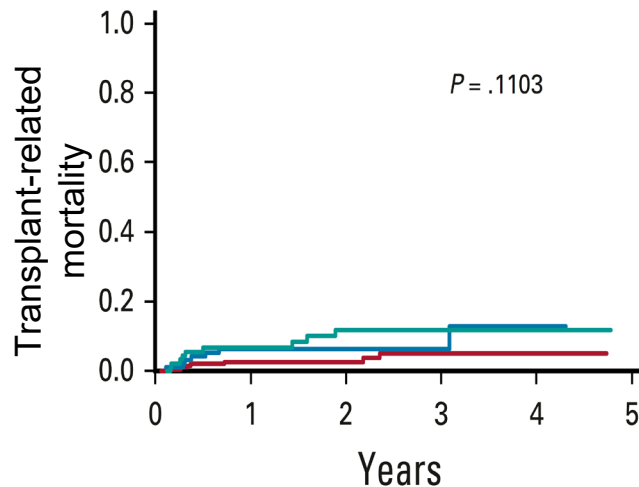
N.B. Confronto Treosulfano vs. Busulfano **non randomizzato**; farmaco scelto dal coordinatore nazionale

- **Busulfano**: Italia, Francia, Repubblica Ceca, Norvegia, Australia, Danimarca, Argentina, Israele, Svizzera, Svezia, Canada, Spagna.
- **Treosulfano**: Germania, Austria, Finlandia, Bielorussia, Slovacchia.

ALL SCTped FORUM - Results: Relapse and TRM



	Patients	Eval.	Relapses	2-year CIR
TBI	194	194	23	0.12 (0.08-0.17)
BU	96	96	23	0.30 (0.19-0.41)
TREO	90	90	24	0.31 (0.20-0.42)



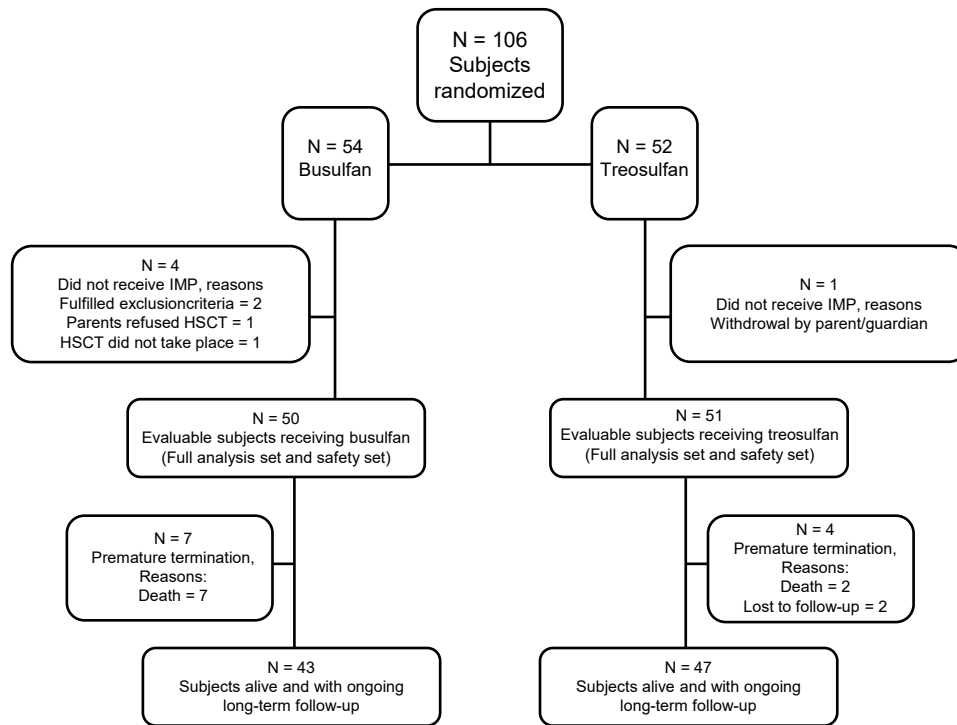
	Patients	Eval.	TRM	2-year TRM
TBI	194	194	7	0.03 (0.01-0.06)
BU	96	96	7	0.06 (0.03-0.13)
TREO	90	90	9	0.12 (0.06-0.20)

N.B. Confronto Treosulfano vs. Busulfano **non randomizzato**; farmaco scelto dal coordinatore nazionale

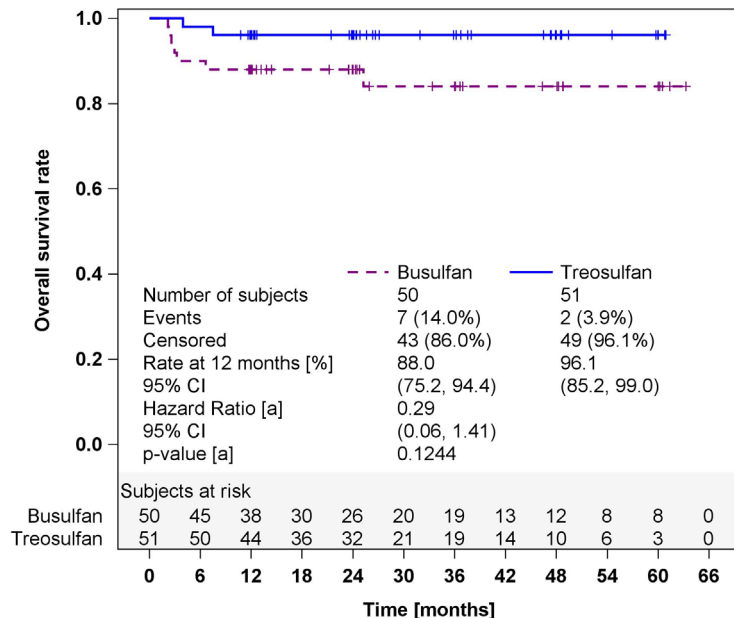
- **Busulfano**: Italia, Francia, Repubblica Ceca, Norvegia, Australia, Danimarca, Argentina, Israele, Svizzera, Svezia, Canada, Spagna.
- **Treosulfano**: Germania, Austria, Finlandia, Bielorussia, Slovacchia.

L'impiego nelle patologie non maligne

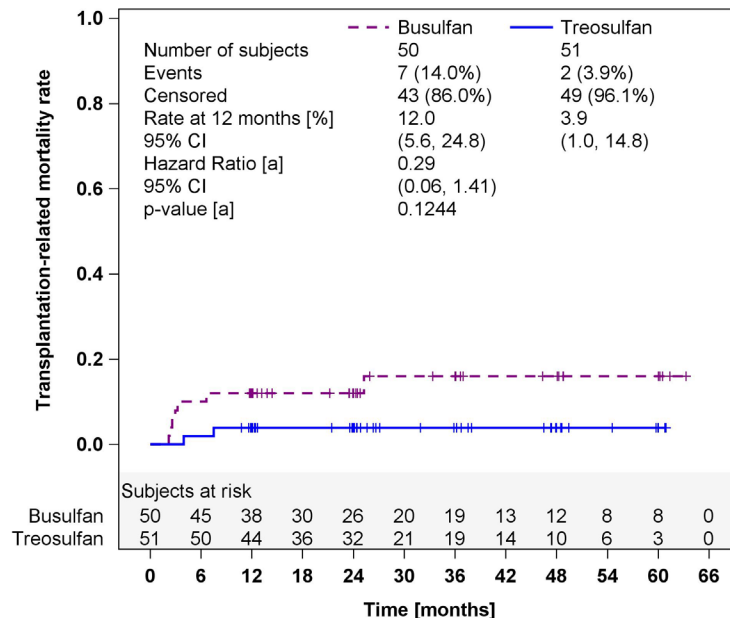
Treosulfan vs. Busulfan for allogeneic BMT in children with non-malignant disease: a prospective randomized phase II trial,



Treosulfan vs. Busulfan for allogeneic BMT in children with non-malignant disease: a randomized phase II trial



[a] adjusted for Thiotepe and disease as factors using Cox regression model



[a] adjusted for Thiotepe and disease as factors using Cox regression model

Incidence of mixed donor type chimerism (with at least 20% chimerism) until Month 12	Busulfan (N = 50)	Treosulfan (N = 51)
Patients at risk at Day +28 ^d	50	51
Patients with $\geq 20\%$ chimerism, n (%)	49 (98.0)	48 (94.1)
Patients without information, n (%)	0 (0.0)	1 (2.0)
Odds ratio ^{e*} (95% CI)	0.3041 (0.02, 4.32)	
P ^{e†}	.3679	
Patients at risk at Day +100 ^d	46	51
Patients with $\geq 20\%$ chimerism, n (%)	44 (95.7)	46 (90.2)
Patients without information, n (%)	2 (4.3)	3 (5.9)
Odds ratio ^{e*} (95% CI)	< 0.0001 (NE)	
P ^{e†}	.3173	
Patients at risk at Month 12 ^d	43	49
Patients with $\geq 20\%$ chimerism, n (%)	42 (97.7%)	37 (75.5%)
Patients without information, n (%)	1 (2.3)	11 (22.4)
Odds ratio ^{e*} (95% CI)	< 0.0001 (NE)	
P ^{e†}	.4142	

Graft failure	Busulfan (N = 50)	Treosulfan (N = 51)
Patients with event ^b , n (%)	2 (4.0)	11 (21.6)
Primary graft failure	2 (4.0)	2 (3.9)
Secondary graft failure	0 (0.0)	9 (18.4)
Cumulative incidence at 12 months, % (95% CI)	4.0 (0.0, 9.4)	15.8 (5.8, 25.9)
Hazard ratio (Treosulfan/Busulfan) ^c (95% CI)	5.48 (1.11, 27.03)	
P ^c	.0366	

- Randomized allocation was not stratified for underlying disease and resulted in an increased number of beta-thalassemia major in the treosulfan vs. the busulfan arm.
- Although secondary graft failures were more common in the treosulfan group, all these patients were rescued by second procedures.
- Treating physicians may prefer treosulfan over busulfan in patients with increased risk of TRM related to e.g., concomitant infections or pre-existing organ dysfunction.

**Possiamo ottimizzare il rapporto
efficacia / tossicità di Treosulfano?**

- 85 pazienti su 87 affetti da patologia non maligna (immunodeficienze).
- Mediana età = 1,5 anni (0,2 – 16)
- Regime di condizionamento ad intensità ridotta: treosulfano + fludarabina + alemtuzumab.
- **Target AUC totale = 4.800 mg*h/L**
- **Intervallo AUC totale = 3.840 – 6.000**
- **Solo il 57% dei pazienti ha avuto un'AUC in questo intervallo:**
 - 16% < 3.840 mg*h/L
 - 26% > 6.000 mg*h/L

- 110 pazienti con malattia non maligna.
 - Inborn errors 35%
 - Emoglobinopatie 50%
 - Insufficienze midollari 15%
- Mediana età = 5,2 anni (0,2 - 18)
- Treo + Flu (31%) o TT + Treo + Flu (69%)

Suddivisione in terzi:

- **Low** < 1350 mg*h/L (< 4.050)
- **Medium** 1350 – 1750 mg*h/L (4.050 – 5.250)
- **High** > 1750 mg*h/L (> 5.250)

- **Elevata variabilità interindividuale**
- Maggiore incidenza di mucosite
- Maggiore incidenza di tossicità cutanea

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 108 NUMBER 2 | August 2020

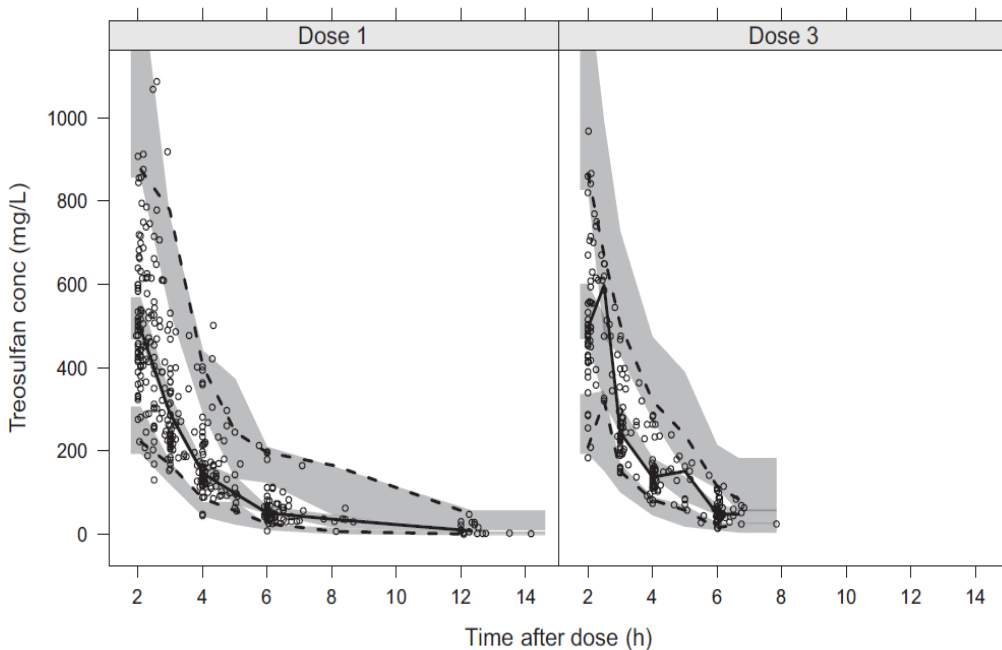


Figure 1. Visual predictive check of the final treosulfan pharmacokinetic model stratified for the first and third dose.

Transplantation and Cellular Therapy 000 (2021) 1–7

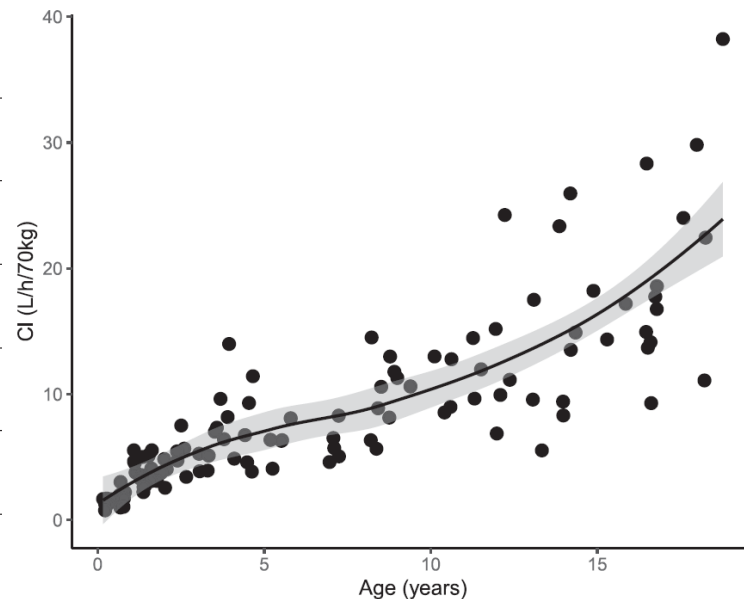


Figure 1. Treosulfan clearance versus age. Each dot represents the clearance of treosulfan (L/h/70 kg) of a patient plotted against age.

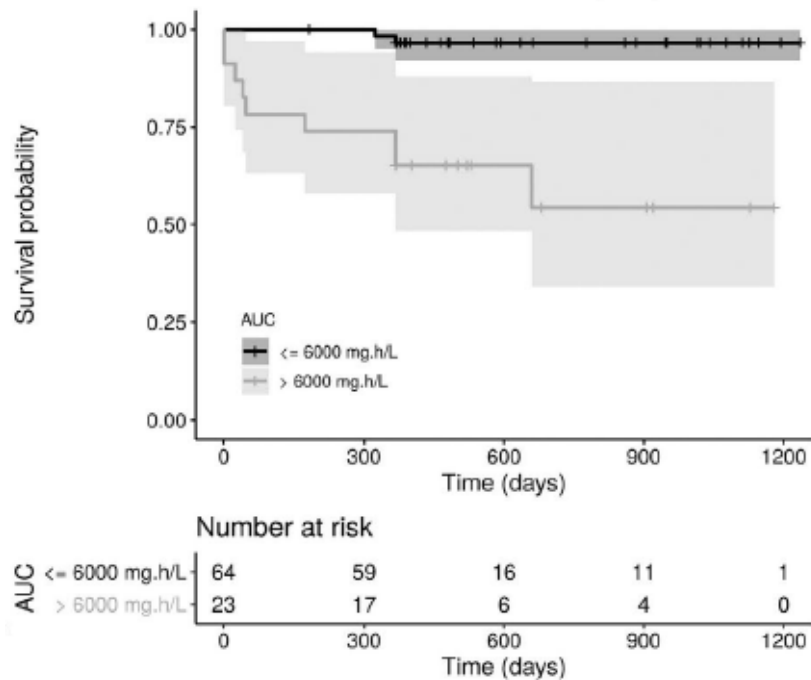


Figure 3B. Kaplan–Meier curve for 12-month overall survival in patients above and below the upper success probability $AUC_{(0-\infty)}$ cutoff.

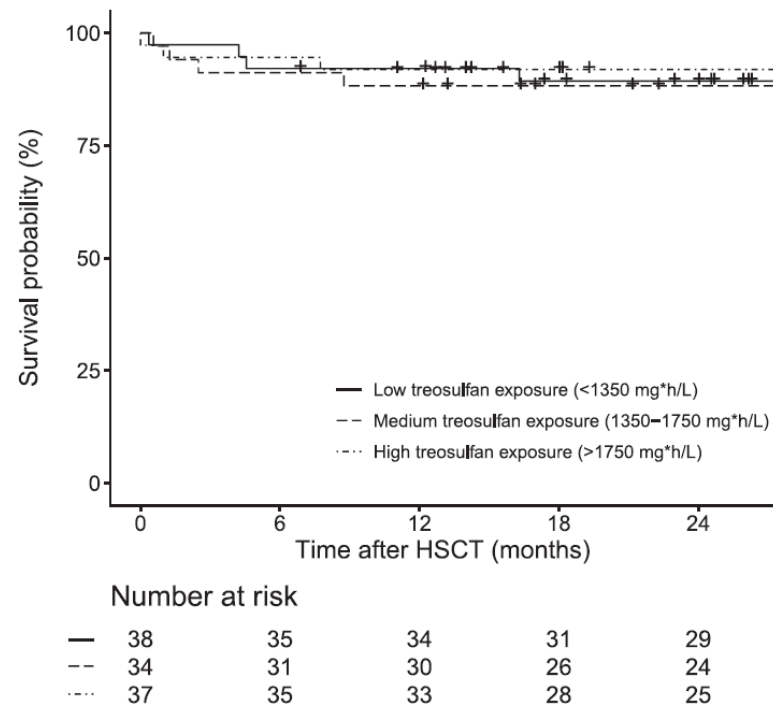


Figure 2. Kaplan-Meier plots of OS stratified by treosulfan exposure.

“Treosulfan therapeutic drug monitoring in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients”

Study objective

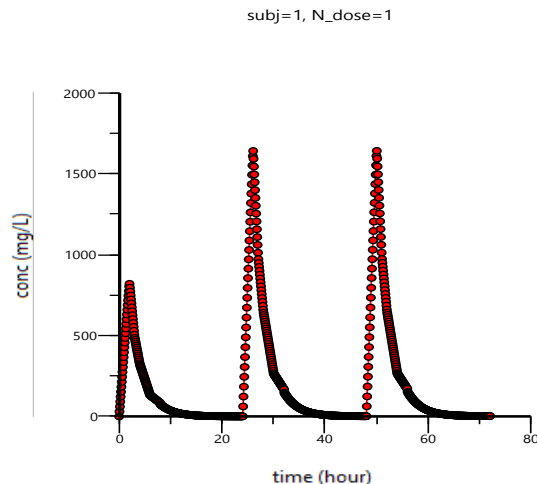
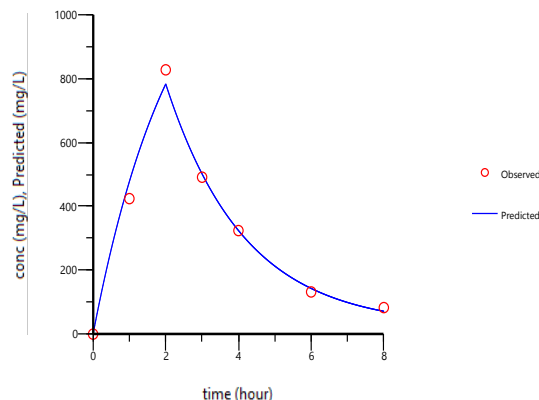
To develop a therapeutic drug monitoring-guided TREO dosing in infants and children undergoing HSCT in order to reduce toxicity and improve outcomes.

Patient 01

H.F.
Gender: M, Age: 3 month
Diagnosis: SCID (Omenn syndrome)
Treosulfan dose: 10 g/m²/day

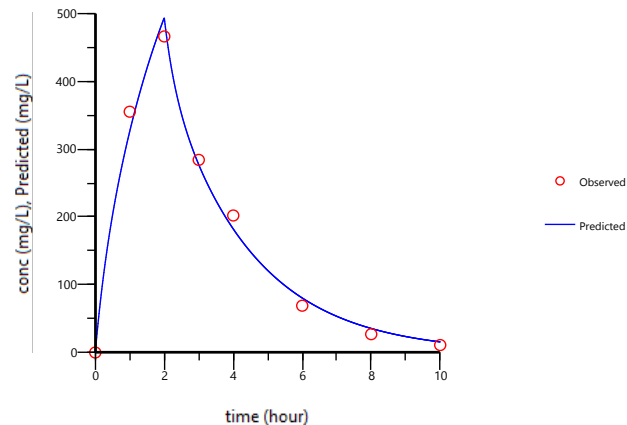
Patient H.F. Dose = 1

subj=1, N_dose=1



Dose = 2

subj=1, N_dose=1



AUC_{0-inf} after the 1st dose = 2,804 mg*h/L
Predicted cumulative AUC = 8,412 mg*h/L
• 2,412 mg*h/L (40%) higher than the therapeutic target



2nd and 3rd Treosulfan
dose: 6.5 g/m²/day
(35% dose reduction)



AUC_{0-inf} after the 2nd dose
Predicted cumulative AUC

= 1.620 mg*h/L
= 6.044 mg*h/L

Ad oggi, 50 pazienti pediatrici, affetti da patologie sia maligne sia non maligne, che hanno ricevuto Trecondi come parte del regime di condizionamento, sono stati arruolati.



Nel 47% è stato effettuato un aggiustamento della dose:

- **17% aumento della dose** per $AUC < 3.840 \text{ mg}^*\text{h/L}$ (mediana $4.017 \text{ mg}^*\text{h/L}$).
- **30% riduzione della dose** per $AUC > 6.000 \text{ mg}^*\text{h/L}$ (mediana $7.062 \text{ mg}^*\text{h/L}$).

La tossicità a lungo termine

Fertilità: busulfano vs. treosulfano

Tabella 2

Raggiungimento spontaneo della pubertà in età **pre-puberale**

Numero di pazienti (%)	Bu n (%)	Treo n (%)	P
85 pazienti prepuberi*	74	11	
64 Pubertà spontanea (75,3%)	53 (71.6%)	11 (100%)	.06
58 ragazzi in età prepuberale	53	5	
50 Pubertà spontanea (86,2%)	45 (84.9%)	5 (100%)	1
27 ragazze in età pre-puberale	21	6	
14 Pubertà spontanea (51,8%)	8 (38.0%)	6 (100%)	.02
Bu= Busulfan; Treo= Treosulfan; * In 4 degli 89 bambini in età prepuberale i dati mancavano.			

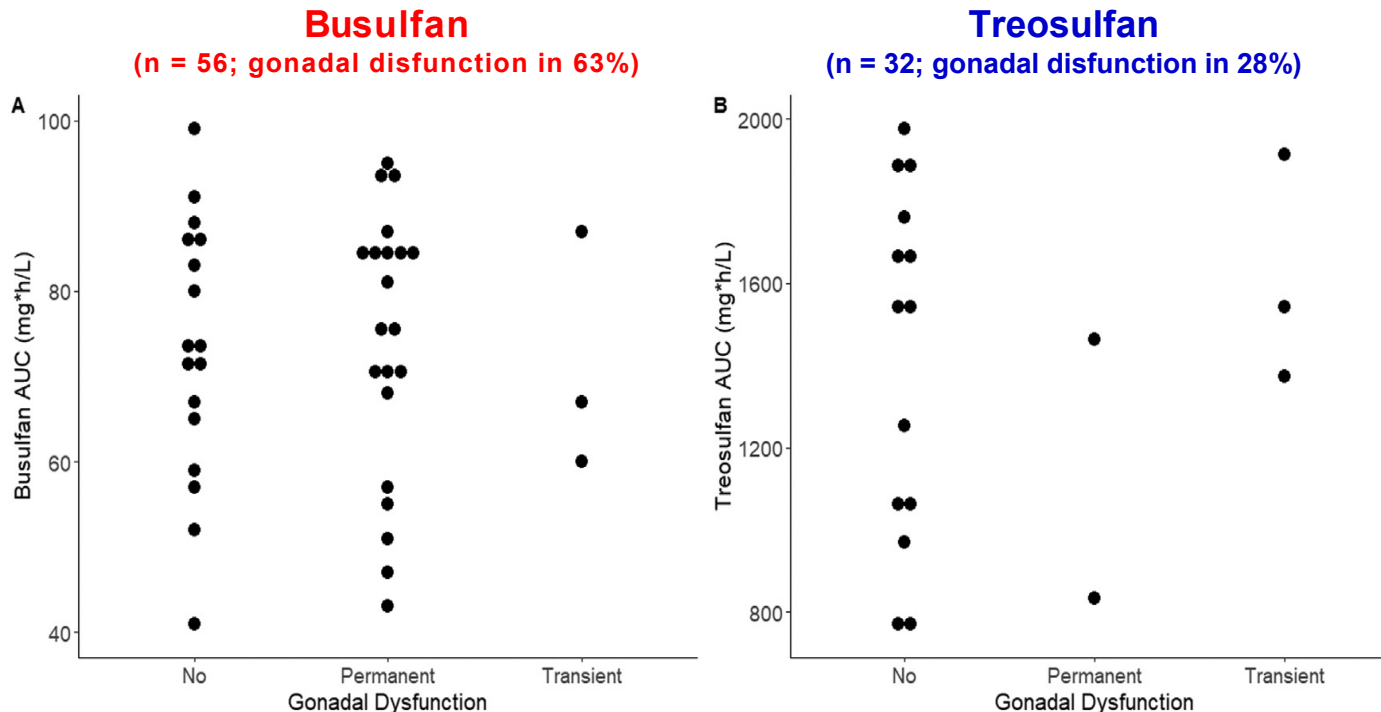
Tabella 3

Menarca spontaneo in ragazze in età prepuberale e postpuberale

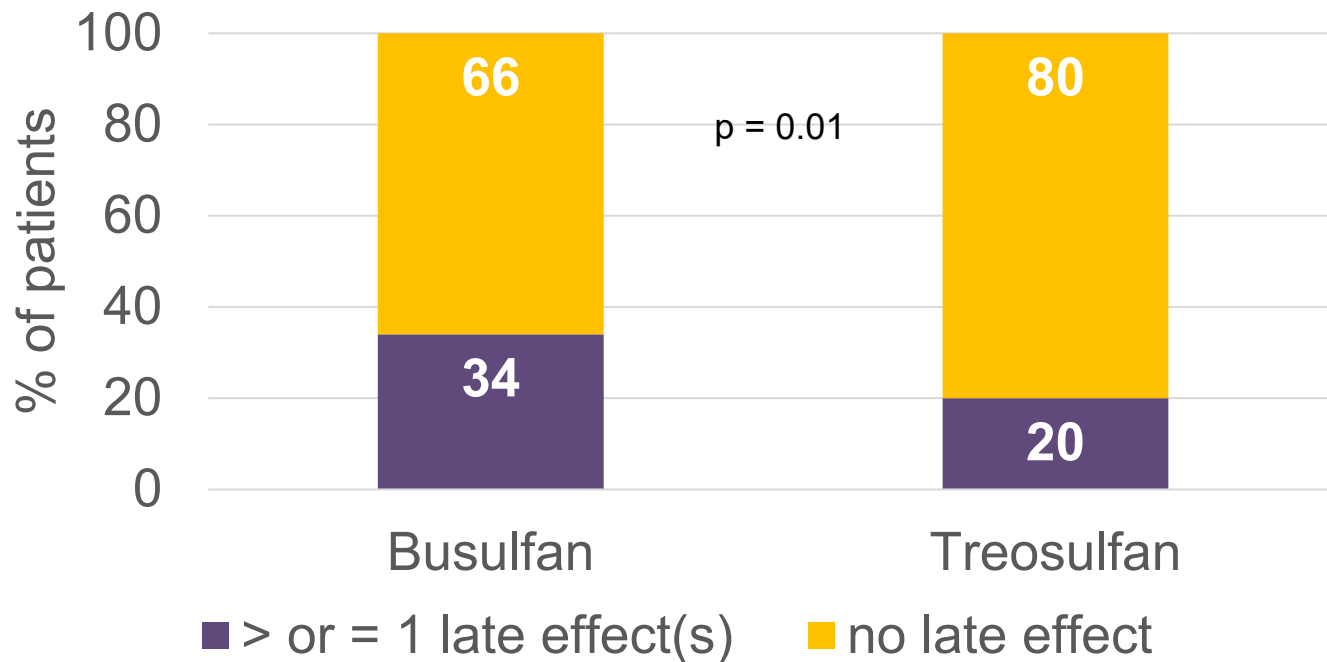
Numero di ragazze	Bu *	Treo	P
25 prepuberale	20	5	
7 SM (28%)	2 (10)	5 (100%)	.001
21 postpuberale	17	4	
14 SM (66,6%)	11 (64.7)	3 (75%)	.70

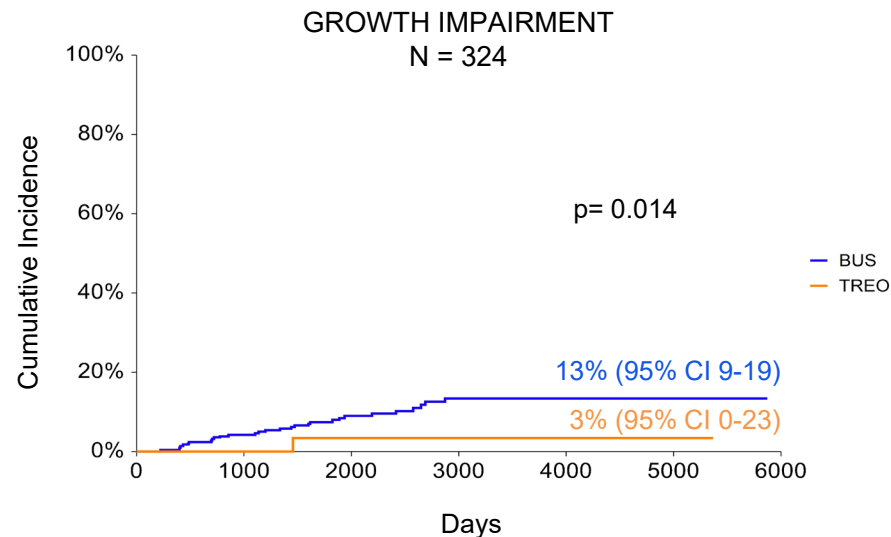
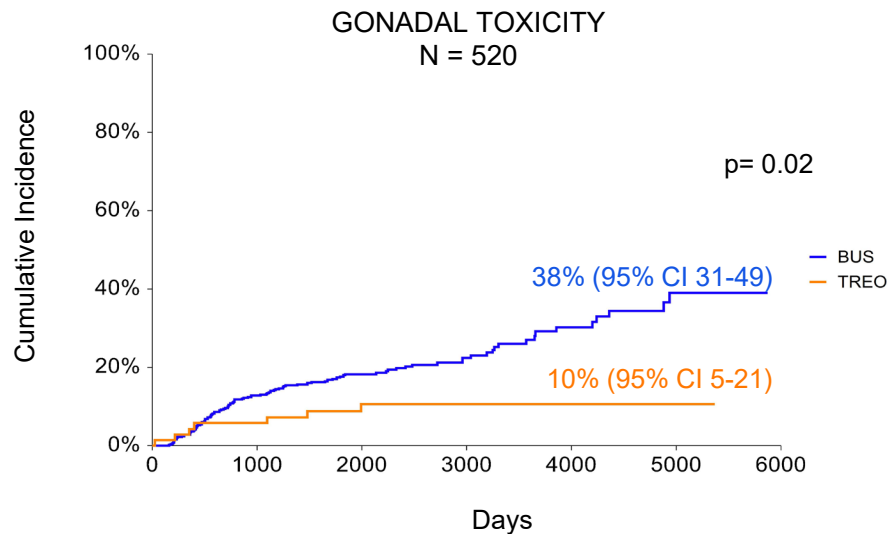
I valori sono n o n (%); * In 2 delle 27 ragazze in età prepuberale i dati erano mancanti.

Busulfan and Treosulfan day 1 exposure in relation to gonadal dysfunction.



Long term side effects incidence
(n = 521)





Take home messages

- Treosulfano è un agente alchilante con potente azione azione mieloablativa e immunosoppressiva
- Le principali tossicità sono la mucosite al cavo orale, la diarrea e la tossicità cutanea. Rare la tossicità neurologica e l'associazione con VOD → bassa TRM.
- Buona preservazione della funzionalità gonadica femminile.
- Opzione terapeutica anche per malattie maligne:
 - per LLA se non possibile TBI (studio Forum) o se secondo TCSE.
 - per LAM possibile alternativa a BU
 - per MDS ma non JMML
- Ancora necessari ulteriori studi per valutare necessità di PK nella pratica clinica.