

27. Juni 2019

---

## Treosulfan erhält Zulassung für toxizitätsreduzierte Konditionierung bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

**Die Europäische Kommission hat die Zulassung für Treosulfan in Kombination mit Fludarabin zur Konditionierung vor allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (alloHSZT) bei Erwachsenen mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen sowie bei malignen Erkrankungen bei Kindern älter als einen Monat erteilt. Die EC-Entscheidung beruht im Wesentlichen auf den Daten der pivotalen Phase-III-Studie MC-FludT.14/L-Part II (1) und der bei Kindern durchgeführten Phase-II-Studie MC-FludT.17/M (2). Die Entscheidung tritt ab sofort in Kraft und gilt für alle 28 EU-Mitgliedsstaaten plus Lichtenstein, Island und Norwegen, in denen Treosulfan eingeführt werden wird.**

### **Konditionierung mit Treosulfan - klinisch relevanter Überlebensvorteil**

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ist die einzig potenziell kurative Therapieoption für eine Reihe von malignen wie auch nicht-malignen Erkrankungen (3). Der Transplantation zwingend vorgeschaltet sind vorbereitende Konditionierungstherapien. Als bisheriger Standard gelten hier Konditionierungsschemata mit myeloablativen, hoch-dosierten, toxischen Regimen, die für viele Risikogruppen allerdings nicht in Frage kommen (4). Deshalb wird seit langem an intensitätsreduzierten Konditionierungsregimen geforscht (4,5). Mit der Treosulfan-basierten Reduced-Toxicity Konditionierung (RTC) ist nun europaweit eine neue Therapieoption zugelassen.

Die Treosulfan-Therapie (TRECONDI<sup>®</sup>) zeichnet sich durch eine hohe, den myeloablativen Verfahren vergleichbare Intensität und antileukämische Wirkung aus, bei gleichzeitig deutlich reduzierter Toxizität (6-8). Die Zulassung trägt den bisherigen Studiendaten für Treosulfan, den Register-Daten und der umfassenden Literatur Rechnung und belegt Wirksamkeit und Sicherheit des Treosulfan-basierten Konditionierungsregimes mit seinem niedrigen Toxizitätsprofil. Hiervon können insbesondere Risikogruppen, die von den myeloablativen Verfahren ausgeschlossen sind, profitieren.

### **Phase-III-Studie MC-FludT.14/L-Part II bei Erwachsenen**

Die MC-FludT.14/L1 Studie ist aktuell die größte, internationale, prospektive Phase-III-Studie zur Konditionierungstherapie mit Treosulfan. Sie untersuchte ein Treosulfan/Fludarabin-basiertes Konditionierungsregime mit  $3 \times 10 \text{ g/m}^2$  Treosulfan als Alternative zu der intensitätsreduzierten Busulfan/Fludarabin-Therapie bei 570 vorwiegend älteren und zum Teil komorbiden Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und Myelodysplastischem Syndromen (MDS) (9), bei denen eine alloHSZT indiziert war (10-13).

Bemerkenswert an den Studienergebnissen sind neben dem vorzeitigen Erreichen des Studienziels die herausragenden Ergebnisse der sekundären Endpunkte, insbesondere mit Blick auf das Gesamtüberleben (OS). So war nach 2 Jahren das Ereignisfreie Überleben (EFS) in der Treosulfangruppe mit 65,7% signifikant höher als 51,2% bei der Kontrollgruppe mit der Busulfan-basierten Konditionierungstherapie. Gleichzeitig war ebenfalls das Gesamtüberleben beim Treosulfan-basierten Regime mit 72,7% deutlich höher als

beim Busulfan-Vergleichsarm mit 60,2%. Bei der Konditionierungstherapie mit dem beim Treosulfan-basierten Regime zeigten sich nach 2 Jahren somit Überlebensraten von mehr als 70%.

### **Effektiv auch bei Kindern und nicht-malignen Erkrankungen**

Sehr gute Ergebnisse für die Treosulfan-basierte Konditionierungstherapie zeigen sich auch in anderen Indikationen, auch wenn es noch keine umfassenden Daten zur Treosulfan-basierten Konditionierung bei Erwachsenen mit nicht-malignen Erkrankungen (NMD) gibt (14-17). Die Hauptindikationen für eine Konditionierung mit Treosulfan vor alloHSZT bei erwachsenen NMD Patienten sind Hämoglobinopathien (u.a. Sichelzell-Anämie, Thalassämie major und Fanconi-Anämie), primäre Immundefekte, das Hämophagozytotische Syndrom, das Immundefizienz-Syndrom und die Knochenmarkinsuffizienz.

### **MC-FludT.17/M Phase-III-Studie bei Kindern**

Eine Phase-II-Studie bei 70 pädiatrischen Patienten im Alter von 28 Tagen bis 18 Jahren mit malignen Bluterkrankungen bestätigte die hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Konditionierung mit Treosulfan. Insbesondere die guten Ergebnisse hinsichtlich der nicht-Rezidiv-assoziierten Mortalität (NRM) sprechen für den Einsatz der Treosulfan-basierten Konditionierungstherapie bei Kindern (18). Die maximale kumulative Engraftment-Rate von 100% ist exzellent. In der Studie erreichten 98,6% 100 Tage nach der HSZT den primären Endpunkt des Ausbleibens von transplantationsbedingter Mortalität (TRM).

### **Wirkstoff und Wirkweise**

Der Wirkstoff Treosulfan ist ein Prodrug und gehört zu den bifunktionellen Alkylantien. Trotz struktureller Ähnlichkeit zum Busulfan hat das Molekül auf Grund der 2 Hydroxylgruppen einen anderen Wirkmechanismus. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine Enzym-unabhängige intramolekulare nukleophile Substitution. Der Epoxidring schließt sich und es wird jeweils ein Molekül Methansulfonsäure abgespalten. Die daraus resultierenden Verbindungen (1,2-Epoxy-3,4-Butandiol-4-Methansulfonat und L-Diepoxybutan) sind als wirksame Reaktionsprodukte anzusehen, die an biologische Makromoleküle binden und dadurch die antiproliferative und zytotoxische Wirkung auslösen.

Quelle: Medac

### **Literatur:**

- (1) EU Clinical Trials Register, 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. EudraCT Number: 2008-002356-18.
- (2) EU Clinical Trials Register, Clinical phase II trial to describe the safety and efficacy of Treosulfan-based conditioning therapy prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients with haematological malignancies. EudraCT Number: 2013-003604-39.
- (3) Niederwieser D et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 778-785.
- (4) Bacigalupo A et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1628-1633.
- (5) Sakellari I et al. Survival Advantage and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 445-451.
- (6) Ruutu T et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica.* 2011; 96: 1344-1350.
- (7) Casper J et al. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplantation.* 2012; 47: 1171-1177.

(8) Shimoni A et al. *Allo-SCT for AML and MDS with treosulfan compared with BU-based regimens: reduced toxicity vs reduced intensity.* *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1274-1282.

(9) The median age of patients was 60 years (range 31–70 years), 25% of patients were older than 65 years. 64% of patients had AML and 36% MDS.

(10) Beelen, DW et al., *Final Results of a Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Treosulfan / Fludarabine to Reduced Intensity Conditioning with Busulfan / Fludarabine Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly or Comorbid Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome.* *Blood.* 2017; 130 (Suppl 1):521.

[http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/521](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/521) (Stand: 25.06.2019).

(11) Beelen DW. et al., *Results of a randomized phase III trial comparing treosulfan/fludarabine to reduced-intensity conditioning with busulfan/fludarabine before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome.* Oral abstract #OS8-2. 2018 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting, Lisbon.

(12) Beelen DW. et al., *Final Evaluation of a Clinical Phase III Trial Comparing Treosulfan to Busulfan-Based Conditioning Therapy Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation of Adult Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients Ineligible to Standard Myeloablative Regimens.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (Suppl): S3.

(13) Beelen DW. et al., *Improved survival of AML and MDS patients after treosulfan-based conditioning and allogeneic haematopoietic cell transplantation. Final results of a prospectively randomised phase III trial comparing treosulfan- with reduced-intensity busulfan-based conditioning treatment.* Presidential Symposium #GS2-1. 2019 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting, Frankfurt.

(14) Burroughs LM et al., *Treosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for nonmalignant diseases: a prospective multicenter trial.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 1996-2003.

(15) Bernardo ME et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan.* *Blood* 2012; 120: 473-476.

(16) Mathews V et al., *Improved clinical outcomes of high risk  $\beta$  thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts.* *PLoS One.* 2013; 8: e61637.

(17) Caocci G et al., *Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment.* *American Journal of Hematology* 2017; 92: 1303-1310.

(18) Kalwak, K et al. *Prospective Clinical Phase II Results on Treosulfan-Based Conditioning Treatment of 70 Paediatric Patients with Haematological Malignancies.* *Blood.* 2018;132 (Suppl 1): 3354. [http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/3354](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/3354) (Stand: 25.06.2019).