

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/60/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Treosulfano (Trecondi®) en el acondicionamiento previo al trasplante alogénico

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de progenitores hematopoyéticos implica la administración de células madre hematopoyéticas de un donante sano.

Los objetivos del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) son (1):

- Reemplazar un componente hematopoyético o linfoide anormal (tumoral o no)
- Rescatar al receptor de la terapia mielosupresora administrada para el tratamiento de una enfermedad maligna (por ejemplo, leucemia aguda)
- Establecer un efecto de injerto contra leucemia (tumor) mediado por el reconocimiento de células del donante y la destrucción de las células malignas residuales del huésped.

Antes de la infusión de los progenitores hematopoyéticos, los pacientes reciben quimio y/o radioterapia, denominada régimen de acondicionamiento, cuya finalidad es destruir células tumorales e inactivar el sistema inmune del donante. En función de las dosis administradas, este acondicionamiento se clasifica en mieloablativo, cuando se administran dosis elevadas capaces de generar un daño medular permanente, y en no mieloablativo o de intensidad reducida, cuando se administran dosis más bajas de quimioterapia y lo que se persigue es el efecto del injerto contra el tumor. En el primer caso, diversos estudios ponen de manifiesto que el riesgo de recidiva es potencialmente menor pero el riesgo de toxicidad grave es mayor, al contrario de lo que ocurre con los acondicionamientos de intensidad reducida. Por tanto, el desarrollo de nuevos acondicionamientos optimizados que permitan reducir tanto el riesgo de mortalidad como el de recaída, es una necesidad médica no cubierta.

En el año 2019 se realizaron en España 1298 alo-TPH (2). Del total de trasplantes alogénicos realizados en España en 2019, en aproximadamente la mitad se utilizó un acondicionamiento de intensidad reducida con el fin de disminuir la morbimortalidad del procedimiento en pacientes que, por su edad avanzada o condiciones de comorbilidad previa, no pueden recibir acondicionamientos mieloablativos debido a la elevada mortalidad del procedimiento.

El treosulfano se plantea como alternativa al busulfano, en ambos casos en combinación con fludarabina, con el fin de optimizar los resultados de trasplante alogénico, en el contexto de acondicionamientos de intensidad reducida en

adultos con hemopatías malignas y mieloablativos en adultos con enfermedades no neoplásicas y en edad infantil.

TREOSULFANO (TRECONDI®)

Treosulfano en combinación con fludarabina está indicado como parte de un tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloHSCT) tanto en pacientes adultos con neoplasias malignas y enfermedades benignas como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas (3).

El treosulfano se administra en combinación con fludarabina. La dosis y pauta posológica recomendadas son:

Adultos con enfermedades malignas:

- 10 g/m² de superficie corporal al día en perfusión intravenosa (iv) de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -4, -3 y -2) antes de la infusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 30 g/m².
- La fludarabina se administra a una dosis de 30 mg/m² de superficie corporal al día en perfusión iv de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la infusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfano se debe administrar antes de fludarabina los días -4, -3 y -2 (pauta FT10).

Adultos con enfermedades benignas

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina con o sin tiotepa.

La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 14 g/m² de superficie corporal al día en perfusión iv de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 42 g/m².
- La fludarabina se administra a una dosis de 30 mg/m² de superficie corporal al día en perfusión iv de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la infusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- El treosulfano se debe administrar antes de fludarabina los días -6, -5 y -4 (pauta FT14).
- Tiotepa se administra a 5 mg/kg dos veces al día en perfusión iv durante 2-4 horas, el día -2 antes de la infusión de células progenitoras (día 0).

Población pediátrica

Treosulfano se administra en combinación con fludarabina con tiotepa (pauta intensificada, pauta FT10-14TT) o sin tiotepa (pauta FT10-14).

La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 10-14 g/m² de superficie corporal de treosulfano al día en perfusión iv de 2 horas, durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la infusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de treosulfano es de 30-42 g/m².

La dosis de treosulfano se debe ajustar a la superficie corporal del paciente de la siguiente forma:

Superficie corporal (m ²)	Dosis de treosulfano (g/m ²)
≤0,5	10,0
>0,5-1,0	12,0
>1,0	14,0

- La fludarabina se administra a 30 mg/m² de superficie corporal en perfusión iv de 30 minutos, durante cinco días consecutivos (día -7, -6, -5, -4 y -3) antes de la infusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de fludarabina es de 150 mg/m².
- El treosulfano se debe administrar antes de fludarabina.
- Tiotepa (pauta intensificada de 5 mg/kg dos veces al día) administrada, como dos perfusiones iv durante 2-4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de treosulfano en niños menores de un mes.

Farmacología

Treosulfano es un profármaco de un alquilante bifuncional con actividad citotóxica para células progenitoras hematopoyéticas. La actividad de treosulfano se debe a la conversión espontánea a un intermediario monoepóxido y L-diepoxibutano. Los epóxidos formados alquilan centros nucleofílicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) y son capaces de inducir entrecruzamientos de ADN que se consideran responsables de los efectos antineoplásicos.

Treosulfano tiene actividad antileucémica y antineoplásica. Esto se demostró frente a linfomas/leucemias, sarcomas y hepatomas, xenoinjertos de tumores humanos, biopsias de tumores humanos y líneas celulares trasplantadas en ratones y ratas. Los efectos inmunosupresores de treosulfano se atribuyen a su toxicidad frente a las células progenitoras y los linfocitos T. Treosulfano afecta a los linfocitos citolíticos naturales, reduce la celularidad de los órganos linfoides, y disminuye la "tormenta de citocinas" que precede a la aparición de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y que está implicada en la patogenia de la enfermedad por veno-oclusión.

Eficacia

Población adulta

El estudio pivotal para valorar la eficacia de treosulfano es el MC-FludT.14 / L, un ensayo clínico fase III multicéntrico, abierto, aleatorizado, de no inferioridad que compara treosulfano más fludarabina frente a busulfano más fludarabina como tratamiento de acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico (4). El diseño del estudio se basó en ensayos previos fase II, en los que, la dosis que se administró a los pacientes de treosulfano fue de 14 g/m² al día los días -6 a -4 en régimen de 6 días. El análisis intermedio planificado, obliga a suspender temporalmente el ensayo por neutropenias prolongadas y posteriores complicaciones infecciosas graves en el grupo de treosulfano, y finalmente a modificar la dosis de treosulfano de 14 a 10 g/m² en días -4 a -2 (5). Los resultados que se reportan en el ensayo pivotal se refieren a los observados con la dosis modificada.

Como comparador, el grupo control (n=240) recibió 0,8 mg/kg de busulfano iv. En infusión de 2 horas en intervalos de 6 horas los días -4 y -3 junto con fludarabina 30 mg/m² iv al día los días -6 al -2, ambos incluidos.

Los pacientes eran elegibles si tenían LMA en 1ª remisión completa o sucesivas o síndrome mielodisplásico (SMD) según la OMS 2008 con indicación de trasplante alogénico pero con elevado riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en caso de recibir acondicionamiento mieloablativo, en base a la edad (≥50 años), una puntuación de HCT-CI superior a 2, o ambos, pacientes con edades entre 18 y 70 años, índice de Karnofsky de 60% o más, y disponibilidad de un hermano HLA idéntico o un donante no emparentado HLA idéntico en 10 / 10 antígenos.

La profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) se basó en ambos grupos en ciclosporina desde el día -1 (5 mg / kg al día, adaptado a la concentración) y metotrexato de ciclo corto (15 mg / m² en día +1 y 10 mg / m² en días +3 y +6). Los pacientes sometidos a trasplante de donante no emparentado también recibieron inmunoglobulina anti -T.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años postrasplante, definida como el tiempo desde el trasplante a la recaída o progresión de la enfermedad, fallo del injerto o muerte (lo que ocurra primero). Como objetivos secundarios: supervivencia global (SG), incidencia acumulada de recaída o progresión, incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) e incidencia acumulada de EICH aguda y crónica dentro de los 2 años posteriores al trasplante; incidencia de mucositis de grados 3-4 y otras toxicidades de grados 3-4 entre el día -6 y el día +28 después trasplante; incidencia acumulada de injerto a día +28; e incidencia de quimerismo completo en los días +28 y +100 después del trasplante.

En relación con el objetivo primario, el margen de Hazard ratio para demostrar no inferioridad se pre-especifica en

1,3. En caso de alcanzarse la significación estadística, se planteó un estudio secuencial basado en el CPMP/EWP/482/99 para valorar además un cambio de no inferioridad a superioridad.

Se planificaron tres análisis provisionales con 220, 460, 700 pacientes evaluables. Tras el segundo análisis intermedio, que incluye 460 pacientes evaluables, se recomendó detener el reclutamiento, ya que el objetivo principal del ensayo se había logrado. En consecuencia, la inclusión de pacientes se cerró el 7 de diciembre de 2016. El análisis de 476 pacientes constituye el resultado final.

El 60,7% de los pacientes fueron hombres y el 39,3% mujeres. La edad media fue 59,6 años ($\pm 6,3$). Del total de pacientes, 293 tenían diagnóstico de LMA y 167 de SMD. De los pacientes con LMA, 138 fueron tratados con busulfano y 155 con treosulfano. En el grupo de treosulfano hubo mayor porcentaje de pacientes con LMA de alto riesgo que en el grupo control (44,2% vs. 35,5%), y menor con LMA de riesgo intermedio (35,5% vs. 44,2%). De los pacientes con SMD, 102 se trataron con busulfano y 65 con treosulfano. En el grupo activo, más pacientes tenían SMD no tratado que en el grupo control (52,3% vs. 41,2%), se incluyeron más pacientes de riesgo bajo (20% vs 15,7%) o muy bajo (7,7% vs. 1%), y menos de riesgo intermedio (16,9% vs. 29,4%)

Tabla 1: Resultados del estudio (población de análisis completo) (4).

	Bu + Flu (n = 240)	TREO + Flu (n= 220)	HR (IC 95%)	valor p
Seguimiento, meses	17,4 (6,3–23,4)	15,4 (8,8–23,6)
SLE				
Pacientes con evento	100 (42%)	68 (31%)
Muerte	41 (17%)	23 (10%)
Recaída o progresión	51 (21%)	45 (20%)
Fallo primario del injerto	1 (<1%)	0
Fallo secundario del injerto	7 (3%)	0
Supervivencia sin eventos durante 24 meses (IC 95%)	50,4% (42,8 – 57,5)	64,0% (56,0 – 70,9)	0,65 (0,47 – 0,90)	<0,0001 para no inferioridad; 0,0051 para superioridad
SG				
Pacientes con evento	82 (34%)	52 (24%)
SG a 24 meses (IC 95%)	56,4% (48,4 – 63,6)	71,3% (63,6 – 77,6)	0,61 (0,42 – 0,88)	0,0082
Recaída o progresión				
Pacientes con evento	51 (21%)	45 (20%)
Incidencia de recaída 24 m (IC 95%)	23,3% (17,6 – 29,0)	24,6% (17,8 – 31,3)	0,87 (0,59 – 1,30)	0,50§
MRT				

Pacientes con evento	45 (19%)	23 (10%)
EICH	18 (8%)	10 (5%)
Hemorragia	1 (<1%)	1 (<1%)
Insuficiencia renal	0	5 (2%)
Toxicidad cardíaca	4 (2%)	1 (<1%)
Neumonitis intersticial	0	1 (<1%)
Toxicidad del SNC	1 (<1%)	0
EVO o SOS	1 (<1%)	0
Infección	30 (13%)	19 (9%)
Fallo multiorgánico	5 (2%)	5 (2%)
Otra causa relacionada con el trasplante	1 (<1%)	0
Pacientes con evento posterior a los 6 meses del trasplante	26 (11%)	5 (2%)
EICH	7 (3%)	3 (1%)
Insuficiencia renal	0	1 (<1%)
Toxicidad cardíaca	4 (2%)	1 (<1%)
Toxicidad del SNC	1 (<1%)	0
Infección	17 (7%)	3 (1%)
Fallo multiorgánico	2 (1%)	1 (<1%)
MRT a 24 meses (IC 95%)	28,2% (21,4 – 36,5)	12,1% (8,1 – 17,7)	0,54 (0,32 – 0,91)	0,02
Mortalidad sin recaída				
Pacientes con evento	41 (17%)	23 (10%)
Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída 24 meses (IC 95%)	22,6% (16,2 – 28 · 9)	11,4% (7,0 – 15,9)	0,60 (0,36 – 1,01)	0,053
Bu= busulfano; TREO= treosulfano; Flu= Fludarabina; HR=hazard ratio; SLE= Supervivencia libre de evento; SG= Supervivencia global; MRT= Mortalidad relacionada con el trasplante; SNC= sistema nervioso central; EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; EVO o SOS= Enfermedad venooclusiva o hepática síndrome de obstrucción sinusoidal				

La incidencia de recaída o progresión a 2 años fue similar en ambos grupos: para los pacientes catalogados como Riesgo 1 la incidencia fue del 13,1% (IC 95% = 6,6–19,6) en el grupo de busulfano y 9,8% (3,2–16,5) en el grupo de treosulfano ($p = 0,37$). Para los de Riesgo 2 la incidencia fue del 33,6% (24,6–42,6) en el grupo de busulfano y 37,5% (26,4–48,6) en el de treosulfano ($p=0,80$).

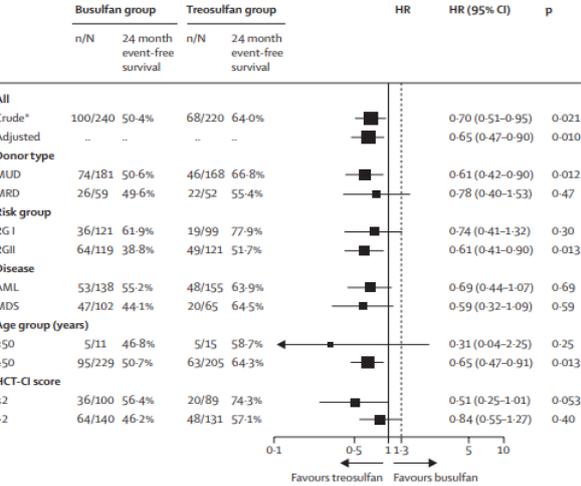
El grupo treosulfano demostró una mejora significativa de la MRT para los pacientes con EICH crónica (6,1% [2,6–14,2]) en comparación con el grupo busulfano (32,3% [22,8–44,5], HR 0,24 (0,09–0,63); $p=0,0041$).

En el día 28 después del trasplante, 96,8% (IC 95% = 93,5–100,0) de pacientes tratados con treosulfano y 96,2%

(94,1–98,3) de pacientes tratados con busulfano alcanzaron un injerto estable de neutrófilos ($p = 0,34$), si bien la duración media de la neutropenia de $< 0,5 \times 10^9 / L$ fue más larga en el grupo treosulfano (14,0 días frente a 12,5 días, $p = 0,0002$). Un paciente en el grupo de busulfano presentó fallo primario del injerto y siete fallo secundario, mientras que ningún paciente del grupo de treosulfano desarrolló fallo del injerto. A día +28 postrasplante, el 97% y 98% de los pacientes había alcanzado $> 20 \times 10^9$ plaquetas / L, respectivamente ($p = 0,077$). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo treosulfano alcanzó quimerismo completo del donante a día +28 y 100 postrasplante ($p=0,0080$), esta diferencia fue confirmada en el día 100 tras HSCT ($p=0,021$).

A los 2 años, la SLE fue de 64,0% (IC 95% = 56,0 – 70,9) para treosulfano versus 50,4% (42,8–57,5; $p < 0,0001$ para no inferioridad) para busulfano (HR 0,65 [IC 95% = 0,47–0,90], p (one sided) = 0,0000424, muy por debajo del punto de corte pre-definido de 0,000149; el resultado fue consistente en todos los subgrupos exploratorios predefinidos, incluidos pacientes de 50 años o más, con puntuación de HCT-CI > 2 , donante no relacionado y tipo de enfermedad. En cambio, el test de superioridad arrojó un valor de $p = 0,00512$, por lo que no se alcanza el punto de corte predefinido. La SG a 2 años fue significativamente superior en el grupo de treosulfano, en el análisis global y en los subgrupos previamente indicados.

Figura 1. Supervivencia libre de eventos estratificada por factores pronósticos (4).



Población pediátrica

Los datos de eficacia en la población de pacientes pediátricos se basan en el estudio de fase II MC-FludT.17 / M (en enfermedades malignas) respaldado por la comparación de datos del Ensayo MC-FludT.17 / M con datos históricos y el ensayo de adultos MC-FludT. 14 L, y un metaanálisis sobre treosulfano para el acondicionamiento en niños y adolescentes (6,7).

El estudio MC-FludT.17 / M es un estudio multicéntrico, abierto, no controlado, de Fase II con el objetivo de describir la seguridad y eficacia de treosulfano administrado como parte de un régimen de acondicionamiento que contiene fludarabina en niños con hemopatías malignas, que requieren de acondicionamiento mieloablativo previo al trasplante alogénico.

El objetivo principal del estudio fue evaluar un acondicionamiento mieloablativo alternativo con una toxicidad reducida en niños estableciendo recomendaciones de dosis dependientes de la edad.

Se administró treosulfano IV durante 3 días en los días -6 a -4.

La dosis de treosulfano por día fue la siguiente:

- 10 g / m² en niños con $\leq 0,5$ m² superficie corporal (SC)
- 12 g / m² en niños con $> 0,5$ y ≤ 1 m² SC
- 14 g / m² en niños con > 1 m² SC

En combinación con Fludarabina 30 mg / m² / día los días -7 a -3 y Tiotepa 5 mg / kg / 12 horas el día -2 (opcional, decidido por el investigador)

La fase de tratamiento fue de 7 días, incluidos los 3 días de administración de treosulfano. Los pacientes tuvieron una fase de observación hasta al menos el día +100 del trasplante y una fase de seguimiento de 1 año. Se implementó una fase de seguimiento de al menos 3 años para evaluar la tasa de fallo secundario del injerto, enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica, supervivencia y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 70 pacientes, 5 de los cuales fueron excluidos del análisis estadístico debido a que recibieron treosulfano y fludarabina solamente. Los pacientes tenían edad comprendida entre 28 días y 17 años, mediana 11 años, 23 de ellos tenían leucemia linfoblástica aguda (LLA) (35,4%), 29 presentaban leucemia mieloide aguda (LMA) (44,6%), 10 tenían síndrome mielodisplásico (SMD) (15,4%) y 3 leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (4,6%) se acondicionaron con treosulfano, fludarabina y tiotepa. Casi todos los LLA y los pacientes con leucemia mieloide aguda estaban en la primera o segunda remisión completa y habían recibido su primer procedimiento alloHSCT. Pacientes con MDS se clasificaron como con anemia refractaria con exceso de blastos (50%) o citopenia refractaria (40%).

Objetivos:

Los criterios de valoración clínicos incluyeron (7):

- Injerto y quimerismo completo de tipo donante (definido como $\geq 95\%$ de células del donante),

- Probabilidad de morir sin que haya ocurrido previamente una recaída / progresión de la enfermedad subyacente.
- Recaída / supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia libre de EICH y sin recaída / progresión y supervivencia libre de cEICH y sin recaída / progresión.
- Supervivencia global (SG).

Tabla 2: Ensayo MC-FluT.17 /M, realizado en población infantil.

	Datos provisionales MC-FluT.17/M	Datos finales MC-FluT.17/M
Objetivo de estudio	TREO	TREO
Nº. de pacientes	70 (100%)	70 (100%)
Incidencia acumulativa de reconstrucción de granulocitos		
Día +14, % (90% IC)	28.6 (18.7, 38.4)	28.6 (18.7, 38.4)
Día +28	85.1 (77.6, 92.5)	86.9 (79.8, 93.9)
Incidencia máxima	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.7, 100.0)
Duración neutropenia (días)		
Mediana (Q1, Q3)	21.0 (16.0, 26.0)	22.0 (17.0, 26.0)
Incidencia acumulativa de reconstrucción de trombocitos > 20 x 10⁹/L		
Día +14, % (90% IC)	34.3 (24.5, 44.1)	34.3 (24.5, 44.1)
Día +28	78.3 (69.8, 86.7)	78.0 (69.5, 86.5)
Incidencia máxima	100.0 (94.9, 100.0)	94.1 (88.4, 99.9)
Incidencia acumulativa de reconstrucción de trombocitos > 50 x 10⁹/L		
Día +14, % (90% IC)	15.7 (8.4, 23.0)	15.7 (8.4, 23.0)
Día +28	60.3 (50.3, 70.3)	62.2 (52.5, 71.9)
Incidencia máxima	100.0 (94.8, 100.0)	91.9 (84.9, 98.8)
Incidencia acumulativa de reconstrucción de leucocitos		
Día +14, %	30.0 (20.6, 39.4)	30.0 (20.6, 39.4)
Día +28	93.4 (87.6, 99.1)	95.6 (90.0, 100.0)
Incidencia máxima	100.0 (97.3, 100.0)	100.0 (97.7, 100.0)
Incidencia del quimerismo completo del tipo de donante		
Pacientes en riesgo Día +28*	69 (100%)	69 (100%)
Incidencia (90% IC)	94.2 (87.2, 98.0)	94.2 (87.2, 98.0)
Pacientes en riesgo Día +100*	69 (100%)	69 (100%)
Incidencia (90% IC)	91.3 (83.6, 96.1)	91.3 (83.6, 96.1)
Pacientes en riesgo Meses 12*	31 (100%)	37 (100%)
Incidencia (90% IC)	90.3 (76.8, 97.3)	91.2 (82.4, 96.5)
*Los pacientes están en riesgo si se hacen un examen en el Día +28, Día +100, o visita Mes 12 o si han sobrevivido día +29, día +107, o día +372, respectivamente		
Tasas de fallo del injerto		
Fallo primario del injerto	0	0
Fallo secundario del injerto	2 / 66 (3.0%)	1 / 70 (1.4%)
** Un evento fue reevaluado como recaída de la enfermedad		
Supervivencia global (estimaciones de Kaplan-Meier)		
Seguimiento medio; meses (rango de los supervivientes)	11.7 (3.4, 25.9)	12.0 (11.5, 17.7)
Pacientes con evento	6 (8.6%)	7 (10.0%)
Pacientes sin evento	64 (91.4%)	63 (90.0%)
SG a los 12 meses; % (90% IC)	88.2 (77.8, 93.9)	91.4 (83.9, 95.5)
Mortalidad relacionada con el trasplante (tratamiento) y mortalidad relacionada con los trasplantes (MRT)		
Libre de la mortalidad relacionada con el trasplante (tratamiento) hasta el día +100	69 (98.6%)	69 (98.6%)
TRM a los 6 meses; % (90% IC)	1.4 (0.3, 7.2)	1.4 (0.3, 7.2)
TRM a los 12 meses; % (90% IC)	3.1 (1.0, 9.7)	2.9 (0.9, 8.9)
Incidencia acumulativa condicional de recaída/progresión, % (90% IC)		
A los 12 meses	13.7 (6.2, 21.2)	15.7 (8.6, 22.9)
Incidencia acumulada de MNR, % (90% IC)		
A los 12 meses	3.1 (0.0, 6.7)	1.4 (0.0, 3.8)

Injerto, fallo del injerto y quimerismo:

La incidencia de quimerismo completo del donante en el día +28 fue del 98,4% sin ningún fallo primario del injerto y solo uno secundario. La incidencia acumulada condicional máxima de injerto alcanzada fue del 100% (IC del 90%: 97,7, 100,0) 43 días después del trasplante.

En los análisis exploratorios de subgrupos, se registró una influencia estadísticamente significativa sobre el quimerismo de la enfermedad subyacente, así como el segundo trasplante (día +100: $p < 0,001$ influencia de la enfermedad subyacente, $p = 0,0566$ segundo trasplante). Por el contrario, la dosis de treosulfano, el tipo de donante o el grupo de edad de los pacientes no influyeron significativamente en la incidencia del quimerismo completo.

En general, la incidencia acumulada de probabilidad de morir recaída/progresión de la enfermedad subyacente a los 36 meses fue del 3,1% (IC del 90%: 0,0, 6,6), dos pacientes fallecieron. Debido al bajo número de eventos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

La incidencia acumulada de recaída / progresión a los 36 meses fue del 21,7% (IC del 90%: 13,2 - 30,1). En los análisis de subgrupos, no se registró un impacto estadísticamente significativo para la dosis de treosulfano, el tipo de donante o el grupo de edad del paciente, pero se encontró para la enfermedad subyacente ($p < 0,0001$). Las incidencias de recaída de ALL fueron 26,1%, LMA 17,2%, SMD 0,0% y JMML 100%. En el caso de un segundo trasplante, la incidencia de recaída/progresión aumentó del 18,5 al 60,0% ($p = 0,0140$) considerando que solo cinco pacientes fueron tratados en un segundo procedimiento.

Supervivencia libre de recaída / progresión

La estimación de Kaplan-Meier de 36 meses de SLR / SLP fue del 73,6% (IC del 90%: 63,3, 81,5). En los análisis por subgrupos se observó un impacto estadísticamente significativo del segundo aloTPH (primer aloTPH [76,4%]; segundo aloTPH [40%]; $p = 0,0234$) y la enfermedad subyacente (LLA [69,6%], LMA [79,3%], SMD [88,9%], LMMJ [0%]; $p = 0,0001$). Sin embargo, en total, solo se incluyeron en el ensayo tres pacientes con LMMJ. No hubo diferencias en la SLR / SLP entre los tipos de donantes, los grupos de edad y los tres diferentes grupos de dosis de treosulfano.

Enfermedad de injerto contra huésped

A los 100 días, la incidencia acumulada de EICH aguda fue: 45,3% (IC del 90%: 35,1, 55,5) grados I - IV, 26,6% (IC del 90%: 17,5, 35,6) grados II - IV y 7,8% (90% CI: 2,3, 13,3) grados III - IV. No hubo diferencias entre los tres grupos de dosis de treosulfano.

La incidencia acumulada de EICH crónica a los 36 meses fue del 25,8% (IC del 90%: 16,7, 34,9) y la de EICH crónica moderada / grave fue del 19,4% (IC del 90%: 11,1, 27,7).

Supervivencia libre de EICH y de recaída / progresión.

La estimación de Kaplan-Meier a 36 meses de supervivencia libre de EICH sin recaída fue del 56,7% (IC del 90%: 45,9; 66,1). En los subgrupos de enfermedad, hubo diferencias entre las diferentes patologías incluidas en el estudio.

Supervivencia global (SG)

La estimación de Kaplan-Meier a 36 meses de SG fue del 83,0% (IC del 90%: 73,7, 89,3). Las estimaciones de SG en LLA (78,3%), LMA (86,2%) y SMD (90%) fueron comparables, mientras que de los tres pacientes con LMMJ, dos sobrevivieron. El análisis exploratorio mostró SG más alta en ocho pacientes de 28 días a 23 meses de edad (100%, IC del 90%: 100, 100) que en los 32 pacientes de 12 a 17 años (74,9%, IC del 90%: 59,5 - 85,1). En consecuencia (debido al cálculo de la dosis individual relacionada con la BSA), la SG fue del 100% en el grupo de treosulfano de 10 g / m² y del 75,6% (IC del 90%: 61,5 - 85,1) en el grupo de dosis de 14 g / m². Los cinco pacientes que recibieron un segundo trasplante tuvieron una menor probabilidad de SG a los 36 meses (60%, IC del 90%: 19,1 - 85,4) en comparación con los 60 pacientes que recibieron un primer aloTPH (85%, IC del 90%: 75,4 - 91,0).

Comparación de los datos del ensayo MC-FludT.17M con datos históricos y datos del ensayo MC-FludT.14 / L (8)

Para la selección de datos históricos, un ensayo se consideró adecuado si coincidía con los criterios de inclusión (pacientes ≤ 18 años de edad; hemopatía maligna, alotrasplante, tipo de donante, fuente de progenitores hematopoyéticos, acondicionamiento basado en treosulfano o busulfano y se publicó del 01 de enero de 2001 al 02 de mayo de 2017).

Se seleccionaron un total de 6 ensayos que investigan treosulfano [Peters 2011; Wachowiak 2011; Beier 2013, Strahm 2015; Nemecek 2016; Mattson 2017] y 5 publicaciones para ensayos centrados en acondicionamiento basado en busulfano [Zahler 2016; Vicent 2002; Stancheva 2013; Skalska-Sadowska 2014; Matsuyama 1998].

En el ensayo MC-FludT.17 / M, la incidencia acumulativa de injerto estuvo en el rango encontrado en ensayos históricos que utilizan acondicionamiento basado en treosulfano (94% a 100%) y regímenes de acondicionamiento basados en busulfano (89 a 100%). (tabla 3).

Con una supervivencia global (SG) a 1 año de 91,4%, el resultado de MC-FludT.17 / M estaba por encima del rango de lo descrito en la literatura para regímenes de acondicionamiento basados en TREO (82% a 85%) o en busulfano (78% a 88%).

La tasa de injerto en el ensayo MC-FludT.17 / M también estuvo dentro del rango esperado para el ensayo MC-FludT.14 / L (95,7% a 99,3%). La SG a 1 año en el ensayo MC-FludT.17 / M fue mayor en comparación con los datos del ensayo FludT.14 / L: 68% en pacientes tratados con 14 g / m² / d de treosulfano, 75,3% en pacientes tratados con 10 g / m² / d de treosulfano, y 67,8% a 74,3% en pacientes tratados con busulfano.

Se puede concluir que los resultados del injerto para niños tratados en el ensayo MC-FludT.17 / M y los resultados de SG son al menos comparables con los datos publicados que utilizan regímenes de acondicionamiento basados en

Tabla 3: Resultados y Análisis

Descripción del análisis	Análisis primario	
Para la principal diferencia de punto final de la mortalidad relacionada con el trasplante (tratamiento) hasta el día +100 después del trasplante (THM), la tasa de sujetos que alcanzan el día +100 después del THM desde el inicio del tratamiento acondicionador sin muerte previa debido a un trasplante -o a causas relacionadas con el tratamiento-		
Estadísticas descriptivas y estiman la variabilidad	Grupo de tratamiento	treosulfano
	Número de asignaturas	N=70 (100%)
	Libre de MRT en el día +100, N % (90% IC)	69, 98,6% (93,4, 99,9)
	MRT a los 6 meses % (90% CI)	1,4 (0,3, 7,2)
	MRT a 12 meses % (IC 90%)	2,9 (0,9, 8 ,9)
	Injerto	
	Incidencia acumulativa de trombopoyesis > SO X 109/L	
	Día +14 (90% CI)	15,7 (8 ,4L 23,0)
	Día +28 (90% CI)	62,2 (52,2, 71,9)
	Incidencia máxima	91,9 (84,9, 98,8)
	Incidencia acumulada de reconstitución de leucopoyesis	
	Día +14 (IC 90%)	30,0 (20,6, 39,4)
	Día +28 (IC 90%)	95,6 (90,9, 100,0)
	Incidencia máxima	100,0 (97,7, 100,0)
	Incidencia acumulativa de reconstitución de granulopoyesis	
	Día +14 (IC 90%)	28,6 (18,7, 38,4)
	Día - 28 (IC 90%)	86,9 (79,8, 93,9)
	Incidencia máxima	100,0 (97,7, 100,0)
	Incidencia acumulativa de reconstitución de leucopoyesis	
	Día +14 (IC 90%)	30,0 (20,6, 39,4)
	Día +28 (IC 90%)	95,6 (90,9, 100,0)
	Incidencia máxima	100,0 (97,7, 100,0)
	Incidencia de quimerismo completo tipo donante	
	Pacientes en riesgo día +28	69 (100%)
	Porcentaje de incidencia (IC del 90%)	94,2 (87,2, 98,0)
	Pacientes en riesgo día +100	69 (100%)
Porcentaje de incidencia (IC del 90%)	91,3 (83,6, 96,0)	
Pacientes en riesgo mes 12	57 (100%)	
Porcentaje de incidencia (IC 90%)	91,2 (82,4, 96,5)	
Tasas de fallo del injerto		
Primario	0	
Secundario	1 / 70 (1,4%)	
SG (estimaciones de Kaplan Meier) a 12 meses % (IC del 90%)	91,4 (83,9, 95,5)	
Incidencia acumulativa condicional de recaída/progresión a 12 meses % (IC 90%)	15,5 (8,6, 22,9)	

treosulfano o busulfano. Como se esperaba, el resultado de supervivencia para los pacientes pediátricos es mayor que en las poblaciones de pacientes adultos.

Seguridad

En el MC-FludT.14 / L Trial II no se describe ninguna toxicidad grado 3-4 en el grupo treosulfano con una incidencia superior a la observada en el grupo busulfano para ninguna de las variables analizadas, que incluyen toxicidad a corto plazo en el periodo postrasplante y a largo plazo. Precisamente la menor toxicidad del grupo treosulfano a largo plazo condiciona una menor MRT que acaba reflejándose en la supervivencia.

No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a eventos adversos (ni para todos los grados ni grados ≥ 3).

Ningún paciente requirió reducción de dosis o interrupción debido a toxicidad.

Se informaron eventos adversos graves en seis (3%) de 221 pacientes del grupo de treosulfano y ocho (3%) de 240 pacientes en el grupo busulfano 52 (24%) pacientes en el grupo de treosulfano murieron: 26 (12%) por recaída, 23 (10%) por MRT y dos (1%) de otras causas (suicidio y sepsis). La causa de muerte fue desconocida en un paciente (<1%). Las causas de MRT fueron infección en ocho (4%) pacientes; EICH en cuatro (2%); EICH en combinación con infección (dos [1%]) o con infección y fallo multiorgánico (uno [<1%]), infección e insuficiencia renal (uno [<1%]), infección, neumonitis intersticial y fracaso renal (uno [<1%]), infección, insuficiencia renal y fallo multiorgánico (un [<1%] paciente). Además, tres (1%) pacientes murieron por infección con fallo multiorgánico, uno (<1%) por hemorragia con insuficiencia renal y fallo multiorgánico, y uno (<1%) de infección con toxicidad cardíaca e insuficiencia renal.

En el grupo de busulfano, 82 (34%) murieron: 36 (15%) de recaída, 45 (19%) de causas relacionadas con el trasplante, y una (<1%) de una neoplasia maligna secundaria. Las causas relacionadas con el trasplante fueron: infección en 17 (7%) pacientes, EICH en ocho (3%), EICH en combinación con infección (siete [3%]), fallo multiorgánico (dos [1%]) o fallo de injerto e infección (uno [<1%]). Además, cuatro (2%) pacientes murieron de toxicidad cardíaca, tres (1%) de infección con fallo multiorgánico, uno (<1%) de infección con toxicidad del SNC, uno (<1%) de hemorragia y uno (<1%) de infección con enfermedad venooclusiva hepática.

La incidencia acumulada de EICH aguda y crónica fue comparable entre los dos grupos de tratamiento; EICH crónica extensa a los 2 años (18,4% [IC 95%= 12,0–24,8] vs 26,1% [19,2–33,1]; $p = 0,11$).

En el estudio llevado a cabo en población pediátrica, se notificaron efectos adversos del tratamiento en 63 de 65 pacientes (96,9%). Los términos CTCAE más comunes con una gravedad de al menos grado III fueron mucositis - oral (43,1%), infecciones e infestaciones - otras (30,8%), náuseas y vómitos (ambos 16,9%) y diarrea (15,4%) Se notificaron trastornos de la piel y del tejido subcutáneo de al menos CTCAE grado III en el 12,3% de los pacientes. Un paciente (1,4%) desarrolló enfermedad venooclusiva hepática (grado II) y se recuperó después de 22 días (7).

DISCUSIÓN

Adultos

La mejora de un acondicionamiento puede deberse a UNA menor toxicidad y/o a una mayor eficacia antitumoral, traducida en este caso en una mayor tasa de remisiones o una menor tasa de recidivas. En el caso del treosulfano (TSEO), el acondicionamiento se relacionó con una menor mortalidad que el busulfano (BU) sin un aumento en las recidivas, lo que se tradujo en una mejora significativa de la supervivencia en un estudio prospectivo aleatorizado, lo que aporta un claro beneficio a los pacientes.

La indicación en adultos de treosulfano se basa en el estudio MC-FludT.14 / L Trial II, un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, de no inferioridad, controlado, que evaluó la eficacia y la seguridad del régimen de acondicionamiento de intensidad reducida basado en treosulfano más fludarabina versus Busulfano más fludarabina en pacientes adultos de hasta 70 años de edad con LMA (n = 293) o SMD (n = 167) no elegibles para acondicionamiento mieloablatoivo.

En adultos, se alcanzó el criterio de no inferioridad de treosulfano versus busulfano para el objetivo primario de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 24 meses tras el trasplante (64% treosulfano versus 50,4% busulfano, HR 0,65 (IC 95% 0,47, 0,9), $p < 0,0001$). La SG a los 24 meses fue: (71,3% treosulfano versus 56,4% busulfano, HR 0,61, IC 95% = 0,42, 0,88, $p = 0,0082$).

Ningún paciente en el grupo treosulfano experimentó fallo de injerto en comparación con un paciente con fallo primario y 7 pacientes con fallo secundario en el grupo busulfano. La MRT fue significativamente inferior a los 24 meses (12,1% treosulfano versus 28,2% busulfano, HR 0,54, IC 95% = 0,32, 0,91, $p = 0,02$). En general, los resultados fueron consistentes para los análisis de subgrupos, incluidos los de tipo de enfermedad (LMA y SMD). En el grupo treosulfano se constató una probabilidad de quimerismo completo significativamente superior tanto en el día +28 como en el día +100 (Día +28, treosulfano 93,5% vs 82,0% busulfano [OR 3,21, IC 95% = 1,69 – 6,09, $p = 0,008$]; Día +100, 86,4% treosulfano vs 78,2% busulfano [OR 1,88, IC 95% = 1,11 – 3,19, $p = 0,0205$]). Hubo una incidencia significativamente menor de EICH y recaída / supervivencia libre de progresión (HR 0,72; IC 95% = 0,54 a 0,95; $p = 0,0224$) y una incidencia significativamente mayor de supervivencia libre de EICH crónica y sin recaída / progresión (HR 0,69; IC 95% = 0,52 – 0,92; $p = 0,0108$).

La supervivencia superior en el grupo de treosulfano, justificando la finalización anticipada del reclutamiento tras el análisis intermedio. Esta diferencia fue predominantemente atribuible a la reducción sustancial de la MRT (casi 2 veces menor para el treosulfano en comparación con busulfano) El beneficio general de supervivencia se muestra consistentemente a lo largo de todos los subgrupos analizados, incluidos pacientes ≥ 50 años, pacientes comorbilidades, y pacientes con donante no relacionado.

La MRT alcanzó una meseta en el segundo postrasplante año para treosulfano, mientras que en el grupo de busulfano se continuaron evidenciando muertes tardías en relación con el trasplante. Esta mortalidad tardía suele estar relacionada con la EICH crónica y con complicaciones infecciosas.

En este estudio, el grupo de busulfano presentó una mayor mortalidad asociada a EICH crónica / infecciones tardías, lo que podría apuntar a un disfunción prolongada de la inmunidad antiinfecciosa en pacientes que desarrollan EICH crónica en el grupo de busulfano. Aparte del busulfano no se dispone de otras alternativas terapéuticas evaluadas en estudios prospectivos.

En comparación con busulfano el treosulfano se ha relacionado con una mejor reconstitución inmune en roedores. Sin embargo, dado que no se llevó a cabo una monitorización de la recuperación inmune postrasplante, esta cuestión no está claramente resuelta.

Población pediátrica

La indicación pediátrica se basa en un ensayo abierto de fase II, MC-FludT.17 / M, respaldado por los datos disponibles de un ensayo en fase II en curso (MC FludT.16 / NM). El estudio MC-FluT.16 / NM es un estudio aleatorizado, de control activo y de grupos paralelos que evaluó la seguridad y la eficacia del régimen basado en treosulfano en comparación con la dosis convencional de busulfano en 38 niños con enfermedades no malignas, que requieren acondicionamiento mieloablatoivo. El estudio está en curso y el informe del estudio no está disponible.

El estudio MC-FluT.17 / M es un estudio no controlado para describir la seguridad y la actividad de treosulfano administrado como parte de un régimen de acondicionamiento que contiene fludarabina en 70 niños con enfermedades hematológicas malignas, que requieren acondicionamiento mieloablatoivo previo al trasplante.

En el Estudio MC-FluT.17 / M, el criterio de valoración primario, la ausencia de mortalidad relacionada con el trasplante hasta el día +100 fue 98,6%. Ningún paciente experimentó fallo primario del injerto, pero un paciente experimentó un fallo secundario. La incidencia de quimerismo completo del donante fue del 94,2% (IC 90% = 87,2-98,0%) en el día +28, 91,3% (IC 90% = 83,6-96,1%) en el día +100 y 91,2% (IC 90% = 82,4 -96,5%) en el mes 12. La MRT a los 12 meses es del 2,9% (IC 90% = 0,9 - 8,9%).

La incidencia acumulada de recaída / progresión es del 15,7% (IC del 90%: 8,6-22,9%) en el mes +12.

CONCLUSIÓN

La indicación de treosulfano como parte de un tratamiento de acondicionamiento previo aloTPH en adultos se basa en el estudio MC-FludT.14 / L Trial II, un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto en el que el grupo treosulfano demostró la no inferioridad frente a busulfano para la variable principal, SLE a los 2 años: 64% treosulfano

versus 50,4% busulfano, HR 0,65 (IC 95% 0,47, 0,9), $p < 0,0001$), si bien estas diferencias no alcanzan el criterio predefinido para demostrar superioridad. Se observó ADEMÁS beneficio significativo en variables secundarias como MRT a los 24 meses (12,1% treosulfano versus 28,2% busulfano, HR 0,54, IC 95% = 0,32, 0,91, $p = 0,02$) sin diferencias entre ambos grupos en términos de recaída, lo que se traduce en una mejoría significativa de la supervivencia global (71,3% para el grupo treosulfano vs 56,4% para busulfano a 2 años), si bien la mortalidad relacionada con el trasplante y la supervivencia global fueron variables secundarias del estudio.

La mejora de un acondicionamiento puede deberse a una menor toxicidad y/o a una mayor eficacia antitumoral, traducida en este caso en una mayor tasa de remisiones o una menor tasa de recidivas. En el caso del treosulfano, el acondicionamiento se relacionó con una menor mortalidad que el busulfano sin un aumento en las recidivas, lo que se tradujo en una mejora significativa de la supervivencia.

La reducción de la mortalidad no se evidencia en el corto plazo, como cabría esperar, sino en el largo plazo. Habitualmente la mortalidad a largo plazo del trasplante se relaciona con el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped e infecciones secundarias a la propia EICH y a la deficiente reconstitución del sistema inmune, mientras que la toxicidad del acondicionamiento tiene un mayor efecto en la toxicidad y mortalidad a corto plazo, sin descartarse daño orgánico tardío. Considerando que ambos grupos de pacientes reciben la misma profilaxis de EICH y asumiendo que el manejo del tratamiento inmunosupresor a largo plazo ha sido también similar, habría que considerar finalmente que el efecto beneficioso del treosulfano podría atribuirse a un menor impacto a largo plazo sobre el sistema inmune. Este es un aspecto que requiere confirmación, lo que no contradice el impacto beneficioso del fármaco en la supervivencia.

En cuanto a la población infantil, los resultados se basan en un estudio fase II y en comparaciones retrospectivas, con las limitaciones de este tipo de estudios, el impacto en la supervivencia también es significativo.

En base a los resultados observados, podemos concluir que el treosulfano permite obtener un beneficio clínicamente relevante en términos de reducción de la mortalidad y mejora de la supervivencia libre de evento y global. El diseño del estudio confirma la no inferioridad frente al busulfano, si bien no alcanza el criterio predefinido de superioridad. En cuanto a la edad pediátrica, en ausencia de un estudio prospectivo randomizado, los datos disponibles sugieren que treosulfano aporta una eficacia al menos equivalente al busulfano.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **TRECONDI**[®] (treosulfano) en combinación con fludarabina como parte*

de un tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) tanto en pacientes adultos con neoplasias malignas y enfermedades benignas como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas.

*La elección entre **TRECONDI®** (treosulfano) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. [Updated 2020 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951>
2. Memoria de actividad de trasplante de progenitores hematopoyéticos en España 2019. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202019%20con%20terapia%20celularv2.pdf>
3. Ficha técnica de Trecondi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trecondi-epar-product-information_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trecondi-epar-product-information_es.pdf
4. Beelen D, Trensche 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. *Lancet Haematol* 2020; 7: e28–39
5. Ruutu T, Volin L, Beelen DW, 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: pp. 1344-1350.
6. Wachowiak J, Sykora KW, Cornish J, Chybicka A, Kowalczyk JR, Gorczyńska E, Choma M, Grund G, Peters C; EBMT Pediatric Diseases Working Party. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Dec; 46(12):1510-8.
7. Kalwak K, Mielcarek M, Patrick K, et al. Treosulfan-fludarabine-thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with hematological malignancies *Bone Marrow Transplant* 2020 Mar 20. doi: 10.1038/s41409-020-0869-6.
8. European Medicinal Agencies, 13 December 2018 EMA/903773/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report: Trecondi International non-proprietary name: treosulfan Procedure No. EMEA/H/C/004751/0000.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica

Dr. José Antonio Pérez Simón. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.