

Wenn sich hinter Hautläsionen eine seltene hämatologische Neoplasie verbirgt...

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) Für die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) gab es bisher keine zugelassene Therapie. Nun wurde aber kürzlich das hochwirksame, gegen den Interleukin-3-Rezeptor (CD123) gerichtete Fusionsprotein Tagraxofusp (Elzonris®) zugelassen [1].



Abbildung 1: Manifestationsformen der BPDCN. Die Erkrankung kann sich z. B. in Form von nodulären Läsionen (C) manifestieren, die in verschiedenen Körperarealen, insbesondere am Rumpf, an den Gliedmassen und am Kopf auftreten. Es können sich auch diffuse blutergussartige Flecken an verschiedenen Stellen des Körpers bilden (B) ebenso wie disseminierte Läsionen (A), also eine Häufung von Knötchen, Papeln und purpurnen, generalisierten Hautflecken (nach 8-10).

Die BPDCN ist eine sehr seltene, aggressive hämatologische Neoplasie, die mit einer schlechten Prognose einhergeht [2-4]. Etwa 80 bis 90 % der Patienten entwickeln Hautläsionen [5-7], die sich in sehr unterschiedlicher Form als noduläre bzw. disseminierte Läsionen oder diffuse hämatomartige Flecken manifestieren können, wobei die Patienten meist nicht unter Pruritus leiden (Abb. 1) [2,6,8,9]. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im Durchschnitt bei circa 64 Jahren [11]. Etwa 60 bis 90 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der oft verzögerten hämatologischen Erstvorstellung bereits eine systemische Erkrankung mit Beteiligung von Knochenmark und Blut auf [5-9,12]. BPDCN kann sich auch in den Lymphknoten und weiteren extramedullären Bereichen mani-

festieren [5]. Für die Diagnose sind Biopsien aus Haut und Knochenmark oder von sekundären Manifestationsorten unerlässlich [5-7,13]. Dabei ist die «Marker-Trias» aus CD123, CD4 und CD56 richtungsweisend, da diese drei Oberflächenproteine von den Tumorzellen exprimiert werden [2,3,5-7,13]. Der immunhistologische Nachweis von CD123 dient dabei als diagnostischer und auch als therapeutischer Marker [3,7,13-15].

Tagraxofusp als wirksame Therapieoption bei BPDCN mit oder ohne Transplantationsabsicht

Da sich aus einer BPDCN innerhalb kurzer Zeit eine leukämische Progression entwickeln kann [7,8,10] und Chemotherapien zur Behandlung

bisher nur empirisch eingesetzt wurden [2,3], bestand ein Bedarf an wirksamen zugelassenen Therapien. Hier bietet Tagraxofusp eine Option. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein rekombinantes Fusionsprotein aus Interleukin-3 und einem verkürzten Diphtherie-Toxin, das intravenös verabreicht wird und – nach gezielter Bindung und Aufnahme in die Zellen – die Proteinbiosynthese von Tumorzellen mit CD123-Expression blockiert und dadurch diese Zellen in die Apoptose treibt [1,13]. In der Schweiz ist Tagraxofusp zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit BPDCN zugelassen [1].

Die Langzeitdaten der Zulassungsstudie bestätigen die hohe Wirksamkeit von Tagraxofusp in der Erstlinientherapie [16,17]. In die Open-Label-Multicenter-Studie wurden erwachsene Patienten mit therapie-naiver oder rezidivierender/refraktärer BPDCN eingeschlossen. Diese erhielten einmal täglich Tagraxofusp (12 µg/kg Körpergewicht). Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten wurden die Daten von 65 Patienten ausgewertet, die in der ersten Linie mit Tagraxofusp behandelt worden waren – mit folgenden Ergebnissen [17]:

- Rund 57 % erreichten den kombinierten primären Endpunkt aus vollständigem Ansprechen (CR) und klinischem vollständigem Ansprechen (CRc). Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 75 %.
- 51 % der 37 Patienten, die den primären Endpunkt erreicht hatten, erhielten nach der Behandlung mit Tagraxofusp eine Stammzelltransplantation.
- Im Median dauerte es 23 Tage bis zum Ansprechen und 39 Tage (Spanne: 14 bis 131 Tage) bis zur kompletten Remission (CR/CRc). Der CR/CRc-Status konnte durchschnittlich 24,9 Monate (95 % KI: 3,8 bis nicht erreicht) aufrechterhalten werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei allen 89 Patienten (therapie-naiv und rezidiviert/refraktär) waren erhöhte Alanin- (64 %) und Aspartataminotransferase- (54 %) Aktivität.

und Aspartat-Aminotransferase-Werte (60 %) sowie eine Hypoalbuminämie (51 %) [17]. Ein Kapillarlecksyndrom trat bei 21 % der Patienten auf (Grad $\geq$ 3: 7 %) [17].

Diese Ergebnisse zeigen, dass die zielgerichtete Erstlinientherapie mit Tagraxofusp bei BPDCN-Patienten zu einem raschen, guten und dauerhaften Ansprechen führt [17]. Dabei kann Tagraxofusp unabhängig davon eingesetzt werden, ob eine anschliessende Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird oder nicht [17]. Tagraxofusp hat ein gut charakterisiertes und handhabbares Sicherheitsprofil [17]. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten während des ersten Zyklus auf und waren vorübergehend. Dies gilt auch für das Kapillarlecksyndrom, das im stationären Setting mit entsprechendem Risikomanagement und einer frühen Intervention gut beherrschbar ist [17]. Dennoch muss diese Nebenwirkung ernst genommen werden, da es Fallberichte gibt, die von letalen Verläufen berichten [1]. Daher wird empfohlen, die Serumalbuminspiegel während der Behandlung regelmässig vor jeder Anwendung zu kontrollieren [1]. Darüber hinaus sollte der Patient für den ersten Zyklus stationär aufgenommen werden und auf Symptome eines Kapillarlecksyndroms hin überwacht werden, wie z. B. Gewichtszunahme, neu aufgetretene oder sich verschlechternde Ödeme sowie Hypotonie, einschliesslich hämodynamischer Instabilität [1]. In den aktuellen Onkopedia-Leitlinien zur BPDCN ist Tagraxofusp als erste zugelassene Therapie im Behandlungsalgorithmus integriert und von den NCCN-Guidelines als bevorzugte BPDCN-Therapie empfohlen [11,18].

Korrespondenz

Stemline Therapeutics Switzerland GmbH
Grafenastrasse 3
6300 Zug

Disclosure Statement

Diese Publikation wurde finanziell durch Stemline Therapeutics Switzerland GmbH unterstützt.

Redaktion

H+O communications Ltd.

Literatur

- 1 Fachinformation Elzonris® (Stand November 2022); Letzter Zugriff: 16. Juni 2023. www.swissmedinfo.ch
- 2 Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. Feb 2013;98(2):239-46. doi:10.3324/haematol.2012.072645
- 3 Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Br J Haematol*. Jul 2016;174(2):188-202. doi:10.1111/bjh.14146
- 4 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. May 19 2016;127(20):2391-405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
- 5 Facchetti F, Jones D, Petrella T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, et al., editors. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC press; 2008:145-7.
- 6 Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control*. 2014/10// 2014;21(4):279-289. doi:10.1177/107327481402100404
- 7 Laribi K, Denizon N, Besancon A, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: From Origin of the Cell to Targeted Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. Aug 2016;22(8):1357-1367. doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.022
- 8 Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016/12/02/ 2016;2016(1):16-23. doi:10.1182/asheducation-2016.1.16
- 9 Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90

- patients. *The British Journal of Dermatology*. 2013/09// 2013;169(3):579-586. doi:10.1111/bjd.12412
- 10 Facchetti F, Cigognetti M, Fisogni S, Rossi G, Lonnardi S, Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol*. 2016/02// 2016;29(2):98-111. doi:10.1038/modpathol.2015.145
 - 11 Herling M, Bröckelmann P, Cozzio A, et al. Onkopedia-Leitlinie: blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) (Stand Januar 2022). Letzter Zugriff: 16. Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@guideline/html/index.html>.
 - 12 Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007/05// 2007;127(5):687-700. doi:10.1309/FY6PK436NBK0RYD4
 - 13 Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*. 2014/07/17/ 2014;124(3):385-392. doi:10.1182/blood-2014-04-566737
 - 14 Pemmaraju N, Konopleva M. Approval of tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Advances*. 2020/08/25/ 2020;4(16):4020-4027. doi:10.1182/bloodadvances.2019000173
 - 15 Pemmaraju N. Novel Pathways and Potential Therapeutic Strategies for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): CD123 and Beyond. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017/12// 2017;12(6):510-512. doi:10.1007/s11899-017-0425-7
 - 16 Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *New England Journal of Medicine*. 2019/04/25/ 2019;380(17):1628-1637. doi:10.1056/NEJMoa1815105
 - 17 Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *J Clin Oncol*. Sep 10 2022;40(26):3032-3036. doi:10.1200/JCO.22.00034
 - 18 NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Acute Myeloid Leukemia V3.2023. Letzter Zugriff: 16. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

ELZONRIS® (Tagraxofusp):

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation/Patienteninformation ELZONRIS® auf www.swissmedinfo.ch.

I: Zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). D: 12 µg Tagraxofusp/kg KG, 1x /Tag als i.v. Infusion über 15 Min. (Tag 1-5 eines 21-tägigen Zyklus). Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortsetzen. Zu Vormedikationen, allfälligen Dosisanpassungen, speziellen Patientengruppen und der Überwachung bzgl. Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit oder eines Kapillarlecksyndroms siehe www.swissmedinfo.ch. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. WH/VM: Kapillarlecksyndrom (CLS): Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines CLS, einschliesslich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, meistens in den ersten fünf Tagen des ersten Behandlungszyklus. Häufigste Anzeichen und Symptome des CLS waren Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie und Hypotonie. Vor Einleitung der Behandlung muss sichergestellt werden, dass der Patient eine adäquate Herzfunktion und einen Serumalbumin-Wert $\geq$ 3.2 g/dl hat. Während der Behandlung sind die Serumalbuminspiegel regelmässig vor jeder Anwendung einer ELZONRIS® Dosis zu kontrollieren. Die Patienten müssen angehalten werden, auf CLS-Symptome zu achten und sind darauf hinzuweisen, wann sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Überempfindlichkeitsreaktionen: Patienten müssen während der Behandlung entsprechend überwacht und die Infusion mit ELZONRIS® bei Auftreten derselben unterbrochen und geeignete Massnahmen eingeleitet werden. Blutbildanomalien (Thrombozytopenie, Neutropenie): Patienten müssen routinemässig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Tumorlysesyndrom (TLS): ELZONRIS® kann ein TLS auslösen, das aufgrund einer schnellen Antitumorstoffwirkung von Tagraxofusp tödlich sein kann. Patienten, die wegen einer grossen Tumormasse als Hochrisikopatienten für ein TLS eingestuft werden, sind je nach klinischer Indikation zu behandeln. Hepatotoxizität: Leberenzymanstiege wurden beobachtet, deshalb müssen die ALT- und AST-Werte während der Behandlung regelmässig vor Beginn jeder Anwendung einer ELZONRIS® Dosis kontrolliert werden. Weitere: Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert. Bei Vorliegen einer Erkrankung des Zentralnervensystems sind andere Behandlungsmöglichkeiten zu erwägen. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HF) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. IA: Studien zur Interaktion wurden nicht durchgeführt. SS: ELZONRIS® sollte nicht während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden, verabreicht werden. Es liegen keine Daten zur Anwendung von ELZONRIS® bei Schwangeren vor. UAW: Alle CTCAE-Grade: Sehr häufig ($\geq$ 10%): Anämie, Erbrechen, Fatigue, Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, Hypotonie, Kapillarlecksyndrom, Peripheres Ödem, Pyrexie, Schüttelfrost, Thrombozytopenie, Transaminasen erhöht, Übelkeit. Häufig ($\geq$ 1%, $<$ 10%): Akuter Nierenschaden, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Arthralgie, Ausschlag, Brustkorbschmerzen, Diarrhoe, Dyspnoe, Febrile Neutropenie, Flush, Grippeartige Erkrankung, Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Hyperhidrose, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hypoxie, Infusionsbedingte Reaktion, International Normalised Ratio (INR) erhöht, Knochenschmerzen, Kontusion, Kopfschmerz, Kreatinin im Blut erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Leukopenie, Leukozytose, Lungenödem, Lymphopenie, Mundtrockenheit, Myalgie, Neutropenie, Obstipation, Pleuraerguss, Pruritus, Rückenschmerzen, Schmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Schwindelgefühl, Sinustachykardie, Stomatitis, Synkope, Tachykardie, Tumorlysesyndrom, Verminderter Appetit, Verschwommenes Sehen, Verwirrheitszustand, Zytokinfreisetzungsyndrom. Weitere UAW s. Fachinformation. P: Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, enthält 1 mg Tagraxofusp (1mg/ml, i.v.). Abgabekategorie A. Zulassungsinhaber: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH, Grafenastrasse 3, CH-6300 Zug. Stand der Information: 11/2022. Konsultieren Sie bitte vor der Verschreibung die ausführliche Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch. CH-2304.1 TAG-CH-202304-2006