

Quand des lésions cutanées cachent une néoplasie hématologique rare...

Néoplasie à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques Jusqu'à présent, il n'existait pas de traitement approuvé pour le néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB). Or, la protéine de fusion tagraxofusp (Elzonris®), hautement efficace et dirigée contre le récepteur de l'interleukine 3 (CD123), a récemment été autorisée [1].



Figure 1: Formes de manifestation du NCDPB. L'affection peut se manifester p. ex. sous forme de lésions nodulaires (C) qui apparaissent dans différentes parties du corps, notamment sur le tronc, les membres et la tête. Des taches diffuses ressemblant à des ecchymoses peuvent également se former à différents endroits du corps (B), tout comme des lésions disséminées (A), c'est-à-dire une accumulation de nodules, de papules et de taches cutanées purpuriques généralisées (selon 8-10).

Le NCDPB est un néoplasme hématologique très rare et agressif, associé à un mauvais pronostic [2-4]. Environ 80 à 90 % des patients développent des lésions cutanées [5-7] qui peuvent se manifester sous des formes très différentes, comme des lésions nodulaires ou disséminées ou des taches diffuses ressemblant à des hématomes, les patients ne souffrant généralement pas de prurit (Fig. 1) [2,6,8,9].

Le pic d'âge de l'affection se situe en moyenne autour de 64 ans [11]. Environ 60 à 90 % des patients présentent déjà une affection systémique impliquant la moelle osseuse et le sang au moment de la première présentation hématologique, souvent retardée [5-9,12]. Le NCDPB peut également se manifester dans les ganglions lymphatiques et d'autres zones ex-

tramédullaires [5]. Pour le diagnostic, des biopsies de la peau et de la moelle osseuse ou de sites de manifestation secondaires sont indispensables [5-7,13]. La « triade de marqueurs » composée de CD123, CD4 et CD56 est alors indicative, car ces trois protéines de surface sont exprimées par les cellules tumorales [2,3,5-7,13]. La détection immunohistologique de CD123 sert alors de marqueur diagnostique et également thérapeutique [3,7,13-15].

Le tagraxofusp, une option thérapeutique efficace en cas de NCDPB avec ou sans intention de transplantation

Étant donné qu'une leucémie peut se développer en peu de temps à partir d'un NCDPB7 [8,10], et que les chimiothérapies

n'étaient jusqu'à présent utilisées que de manière empirique pour le traitement [2,3], il existait un besoin de thérapies efficaces autorisées. Le tagraxofusp offre ici une option. Le principe actif est une protéine de fusion recombinante de l'interleukine-3 et d'une toxine diphtérique tronquée qui est administrée par voie intraveineuse et qui – après s'être liée de manière ciblée et avoir été absorbée par les cellules – bloque la biosynthèse des protéines des cellules tumorales avec une expression de CD123, poussant ainsi ces cellules à l'apoptose [1,13]. En Suisse, le tagraxofusp est autorisé pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de NCDPB [1].

Les données à long terme de l'étude d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de première ligne prouvent que les patients concernés bénéficient de l'efficacité élevée de cette thérapie ciblée dans la pratique [16,17]. Des patients adultes atteints de NCDPB naïfs de traitement ou récidivants/réfractaires ont été inclus dans l'étude multicentrique ouverte. Ils ont reçu du tagraxofusp (12 µg/kg de poids corporel) une fois par jour. Après un suivi médian de 34 mois, les données de 65 patients traités en première ligne par le tagraxofusp ont été évaluées – avec les résultats suivants [17]:

- Environ 57 % ont atteint le principal critère d'évaluation composé de la réponse complète (CR) et de la réponse clinique complète (CRc). Le taux de réponse globale (ORR) était de 75 %.
- 51 % des 37 patients ayant atteint le critère d'évaluation principal ont reçu une greffe de cellules souches après le traitement par tagraxofusp.
- Le délai médian de réponse est de 23 jours et de 39 jours pour une rémission complète (fourchette: 14 à 131 jours). Le statut CR-CRc a pu être maintenu pendant 24,9 mois en moyenne (IC 95 %: 3,8 à non atteint).

Les événements indésirables les plus fréquents chez l'ensemble des 89 patients (naïfs de traite-

ment et récidivants/réfractaires) étaient des taux élevés d'alanine aminotransférase (64 %) et d'aspartate aminotransférase (60 %) ainsi qu'une hypoalbuminémie (51 %) [17]. Un syndrome d'hyperperméabilité capillaire est survenu chez 21 % des patients (grade $\geq$ 3: 7 %) [17].

Ces résultats montrent que la thérapie ciblée de première ligne par le tagraxofusp entraîne une réponse rapide, bonne et durable chez les patients atteints de NCDPB [17]. Dans ce contexte, le tagraxofusp peut être utilisé indépendamment du fait qu'une greffe de cellules souches soit ensuite envisagée ou non [17]. Le tagraxofusp présente un profil de sécurité bien caractérisé et gérable [17]. La plupart des événements indésirables sont survenus au cours du premier cycle et ont été passagers. Il en va de même pour le syndrome d'hyperperméabilité capillaire qui est bien géré dans le cadre hospitalier avec une gestion des risques appropriée et une intervention précoce [17]. Néanmoins, cet effet secondaire doit être pris au sérieux, car des rapports de cas font état d'évolutions létales. Il est donc recommandé de contrôler régulièrement les taux d'albumine sérique pendant le traitement, avant chaque utilisation [1]. En outre, le patient qui doit effectuer le premier cycle en stationnaire, doit être surveillé à la recherche d'autres symptômes de syndrome de fuite capillaire, tels que la prise de poids, l'apparition ou la détérioration d'un œdème et l'hypotension, y compris l'instabilité hémodynamique [1]. Dans les lignes directrices actuelles d'Onkopedia sur le NCDPB, le tagraxofusp est le premier traitement autorisé à être intégré dans l'algorithme de traitement [11]. Il est également recommandé comme thérapie préférentielle dans les Guidelines NCCN [18].

Correspondance

Stemline Therapeutics Switzerland GmbH
Grafenaustrasse 3
6300 Zoug

Disclosure statement

Cette publication a bénéficié du soutien financier de Stemline Therapeutics Switzerland GmbH.

Rédaction

H+O communications Ltd.

Références

- 1 Information professionnelle Elzonris® (mise à jour novembre 2022); Dernier accès: 16 juin 2023. Disponible sur: www.swissmedicinfo.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, Lonardi 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. Ligne directrice Onkopedia: néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB) (mise à jour janvier 2022). Dernier accès: 16 juin 2023. Disponible sur: <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-erz 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. Dernier accès: 16 juin 2023. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

ELZONRIS® (tagraxofusp):

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour de plus amples informations, voir l'information professionnelle / information patient ELZONRIS® sur www.swissmedicinfo.ch.

I: Pour le traitement de première ligne de patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB). P: 12 µg tagraxofusp/kg de poids corporel 1x /jour administrée en perfusion i.v. sur une durée de 15 min. (jour 1-5 d'un cycle de 21 jours). Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les pré-médications, les éventuels ajustements de dose, les groupes de patients spécifiques et la surveillance des signes et symptômes d'hypersensibilité ou de syndrome d'hyperperméabilité capillaire, voir www.swissmedicinfo.ch. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MG/PC: Syndrome d'hyperperméabilité capillaire (CLS): Des cas de CLS, dont des cas menaçant le pronostic vital et des cas fatals, ont été rapportés, la plupart au cours des cinq premiers jours du premier cycle de traitement. Les signes et symptômes du CLS les plus fréquents incluaient une prise de poids, une hypoalbuminémie et une hypotension. Avant d'instaurer le traitement, il convient de vérifier que la fonction cardiaque du patient est adéquate et que son taux d'albumine sérique est $\geq$ 3,2 g/dl. Pendant le traitement, surveiller régulièrement le taux d'albumine sérique avant d'administrer chaque dose d' ELZONRIS®. Les patients doivent savoir comment identifier les symptômes d'un CLS et quand ils doivent consulter un médecin en urgence. Réactions d'hypersensibilité: Les patients doivent être surveillés de manière appropriée pendant le traitement et la perfusion d'ELZONRIS® doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises en cas d'apparition de ces symptômes. Anomalies hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie): Il convient de surveiller les patients systématiquement et éventuellement de les traiter. Syndrome de lyse tumorale (SLT): ELZONRIS® peut déclencher un SLT qui peut être mortel en raison d'une action antitumorale rapide du tagraxofusp. Les patients à haut risque de SLT en raison d'une importante charge tumorale doivent être pris en charge selon les indications cliniques. Hépatotoxicité: des augmentations des enzymes hépatiques ont été observées, c'est pourquoi les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés régulièrement pendant le traitement, avant l'administration de chaque dose d' ELZONRIS®. Autres: On ne sait pas si le tagraxofusp traverse la barrière hémato-encéphalique. En présence d'une maladie du système nerveux central, d'autres possibilités de traitement doivent être envisagées. Ce médicament ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF). IA: Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. GS: ELZONRIS® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace. Aucune donnée concernant l'utilisation d' ELZONRIS® chez la femme enceinte n'est disponible. EI: Tous les grades CTCAE: Très fréquent ($\geq$ 10%): Anémie, appétit diminué, augmentation du taux de transaminases, fatigue, frissons, gain pondéral, hypoalbuminémie, hypotension, nausées, œdème périphérique, pyrexie, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, thrombocytopénie, vomissements. Fréquent ($\geq$ 1%, <10%): arthralgie, augmentation du rapport normalisé international (INR), augmentation du taux sanguin de créatinine, augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, bouffées congestives, céphalées, constipation, contusion, diarrhée, dorsalgies, douleurs, douleur dans une extrémité, douleur osseuse, douleurs thoraciques, dyspepsie, dyspnée, épanchement pleural, éruption cutanée, état confusionnel, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hyperhidrose, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoxie, insuffisance rénale aiguë, leucopénie, leucopénie, lymphopénie, maladie grippale, myalgie, neutropénie, neutropénie fébrile, œdème pulmonaire, prurit, réaction liée à la perfusion, sécheresse buccale, stomatite, syncope, syndrome de libération de cytokine, syndrome de lyse tumorale, tachycardie, tachycardie sinusale, vertiges, vision trouble. Autres EI, cf. Information professionnelle. P: Flacon de solution à diluer pour perfusion, contient 1 mg de tagraxofusp dans 1 ml de concentré (1mg/ml, i.v.). Catégorie de remise A. Titulaire de l'autorisation: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH, Grafenaustrasse 3, CH-6300 Zug. Mise à jour de l'information: 11/2022. Avant de prescrire, veuillez consulter l'information professionnelle détaillée sur www.swissmedicinfo.ch. CH-2304.1 TAG-CH-202304-2006