

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-282/V1/06062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tagraxofusp (Elzonris®) en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

Fecha de publicación: 06 de junio de 2024

Introducción

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una neoplasia hematológica rara, de curso agresivo y mal pronóstico caracterizada por la proliferación clonal de precursores de células dendríticas plasmocitoides malignas, con frecuente afectación cutánea y medular.

El diagnóstico se realiza mediante la evaluación de aspectos clínicos, morfológicos y citogenéticos. La enfermedad se manifiesta principalmente en forma de lesiones cutáneas aproximadamente en el 60-70% de los pacientes en los que con frecuencia también suele encontrarse afectación a nivel ganglionar y en médula ósea¹. En la gran mayoría de los casos se presenta en forma de lesiones cutáneas solitarias o multifocales asociadas a eritema, hiperpigmentación o ulceraciones. La esplenomegalia, afectación de mucosas o síntomas B son menos frecuentes. La afectación en el sistema nervioso central (SNC) puede estar presente al diagnóstico y hasta en un tercio de las recaídas².

Se presenta con mayor frecuencia en hombres y en pacientes con edades avanzadas (> 70 años) siendo la mediana de edad al diagnóstico de 53 años, aunque también se ha identificado en pacientes con edades inferiores a los 20 años sugiriendo un patrón de incidencia bimodal³.

La incidencia de la enfermedad no se conoce con certeza debido a los históricos cambios en la nomenclatura de la enfermedad, suponiendo menos del 1% de las neoplasias hematológicas⁴. Según los datos del análisis de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) se estima que la incidencia en Estados Unidos podría ser de 0,04 casos por cada 100.000 individuos, siendo del 0,09 por cada 100.000 individuos de 60 años o mayores³.

La patogénesis de la enfermedad no es bien conocida considerando que en algunos casos podría considerarse una afectación secundaria al desarrollo de un síndrome mielodisplásico (SMD)⁵ ya que se observan características citogenéticas comunes. El inmunofenotipo de las células afectadas incluye la expresión de marcadores asociados a células dendríticas plasmáticas como son CD123, CD303 y TCF4, así como otros marcadores como son CD4, CD56 y TCL1. Respecto de la citogenética de la enfermedad, hasta el 75% de los casos presenta un cariotipo complejo con alteraciones más frecuentemente encontradas en el brazo corto del cromosoma 12 o reordenamientos en MYC o alteraciones encontradas en SMD como delección de 5q (hasta en el 75% de los casos), 7q, 9q o 11q⁶.

En la actualidad no existe un estándar claro de tratamiento de la enfermedad careciendo de estudios prospectivos comparativos que permitan evaluar la eficacia de las diferentes estrategias empleadas hasta el momento⁷. Se dispone de experiencia en la utilización de esquemas de poliquimioterapia empleados en leucemias agudas o linfomas como HCVD, CHOP o combinaciones de antraciclinas/citarabina consiguiendo remisiones completas entre el 40% y 90% de los casos según las series^{8,1}. A pesar de las respuestas iniciales entre el 50% y el 90% de los pacientes recaerán. La mediana de supervivencia global de las series históricas de casos es inferior a los 2 años⁹. En los pacientes de mayor edad en los que los regímenes de quimioterapia intensiva no están indicados por su elevada toxicidad, se opta por

estrategias basadas en agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina), esquemas quimioterapéuticos menos agresivos, corticoesteroides y radioterapia.¹⁰

En pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos tanto autólogo como alogénico los resultados han sido más satisfactorios, sin embargo, la edad avanzada en la que se manifiesta la enfermedad limita la oportunidad de ofrecer esta alternativa a la gran mayoría de los pacientes. Los protocolos de tratamiento para la inducción y el acondicionamiento son variables entre las diferentes series históricas y no se dispone de consenso sobre la mejor estrategia en pacientes posibles candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 1 de alternativas terapéuticas en el anexo.

Tagraxofusp (Elzonris®)¹¹

Tagraxofusp ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos NCDPB. Elzonris® ha sido designado como medicamento huérfano¹². Elzonris® se presenta como un vial con un concentrado de solución para perfusión que contiene 1 mg de tagraxofusp.

La dosis recomendada es de 12 mcg/kg de tagraxofusp administrados mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, una vez al día, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. El periodo de administración puede ampliarse en caso de retrasos de la dosis hasta el día 10 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La administración del fármaco debe realizarse una vez se haya premedicado al paciente con un antihistamínico H1, antihistamínico H2, corticoesteroides y paracetamol, 60 minutos antes del inicio de la perfusión de tagraxofusp.

La administración de tagraxofusp debe realizarse en un centro hospitalario al menos durante el primer ciclo vigilando los signos y síntomas de hipersensibilidad, así como de fuga capilar hasta al menos 24 horas después de la perfusión.

Farmacología

Tagraxofusp es una citotoxina compuesta de una proteína de fusión de IL-3 humana recombinante y de la toxina de la difteria (TD) truncada dirigida contra las células con expresión de CD123.

La IL-3 es una citoquina implicada en la proliferación, diferenciación y supervivencia de progenitores mieloides. El receptor de IL-3 consta de dos subunidades (alfa y beta siendo CD123 la subunidad alfa del receptor de IL-3) y se encuentra presente en un amplio número de células mieloides sanas, pero con una baja expresión en comparación con las células malignas en las que la expresión de CD123 se ve aumentada como ocurre en la leucemia mieloide aguda o crónica, leucemias mielomonocíticas, leucemias de células peludas y especialmente en la NCDPB.

La unión de tagraxofusp al receptor de la IL-3 induce la internalización del receptor en un endosoma que libera la TD en el citosol inhibiendo de forma irreversible la síntesis proteica de las células efectoras al desactivar el factor de prolongación 2 (EF2), lo que provoca la apoptosis celular

No se disponen de estudios específicos sobre la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia renal o hepática, así como el efecto del peso corporal, la edad y el sexo.

Se prevé que tagraxofusp se degrade en péptidos y sus aminoácidos constituyentes mediante la proteólisis, sin implicación de CYP ni de transportadores en su metabolismo.

Eficacia

Los datos de eficacia proceden de los estudios 50047 y STML-401-0114.

Estudio 50047¹³

El estudio 50047 incluyó pacientes con NCDPB en recaída o refractarios o en primera línea de tratamiento, pero no candidatos al tratamiento quimioterápico. Los pacientes debían ser adultos presentar un ECOG inferior a 2 y carecer de alteraciones analíticas relevantes. Aquellos pacientes con comorbilidades graves, afectación del SNC o historia de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva fueron excluidos.

Se administró tagraxofusp tras premedicar a los pacientes a una dosis de 12 µg/kg durante 15 minutos una vez al día los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días. El régimen de tratamiento para todos los pacientes incluyó un solo ciclo de tratamiento.

La evaluación de la respuesta de la enfermedad siguió los criterios de Cheson, Pagano y cols. basados en el análisis de la piel, ganglios linfáticos, médula ósea y PET/TC.

Un total de 11 pacientes varones con una mediana de 70 años recibieron tratamiento incluyendo 6 pacientes con enfermedad limitada a la piel y 5 con enfermedad en la médula ósea con o sin afectación de la piel, ganglionar o esplénica. 4 pacientes eran de primera línea (no candidatos a quimioterapia) y 7 habían sido tratados previamente. 7 pacientes recibieron las 5 dosis, 2 pacientes recibieron una dosis única y 1 paciente 3 dosis y 1 paciente 2 dosis. Tres de los pacientes recibieron un segundo ciclo después de la recaída de la enfermedad. Nueve pacientes fueron evaluables para la respuesta objetiva: 4 pacientes de primera línea y 5 pretratados.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 78% (7/9), con 5 respuestas completas (RC) y 2 respuestas parciales:

- Entre los 4 pacientes de primera línea, la TRO fue del 100% (4/4), incluidas 2 RC.
- Entre los 5 pacientes pretratados, la TRO fue del 60% (3/5), con 3 RC.

La mediana de la duración de la respuesta en los 11 pacientes fue de 5 meses, con un rango de 1 a más de 20 meses, incluidos 4 pacientes en remisión en el momento del análisis:

- Un paciente de primera línea que logró una RC estaba vivo y en remisión a los 33 meses (en remisión en el momento de la actualización).
- Tres pacientes en recaída o refractarios que lograron una RC sobrevivieron > 12 meses en remisión, incluido 1 paciente que sobrevivió 30 meses en remisión.

Estudio STML-401-0114¹⁴

El estudio STML-401-0114 es un estudio multicéntrico abierto, no aleatorizado, de brazo único que consta de 4 fases en el que se incluyeron pacientes diagnosticado de NCDPB o leucemia mieloide aguda (LMA). La fase 1 pretendía identificar la dosis más apropiada mientras que la fase 2 tenía como objetivo conocer la eficacia y el perfil de seguridad a la dosis seleccionada. En la fase 3 se realizó un plan de análisis estadístico preespecificado para configurar una cohorte pivotal para confirmación de la eficacia de tagraxofusp en primera línea en pacientes con NCDPB y la fase 4 se añadió como acceso expandido a tagraxofusp.

Los pacientes incluidos en las fases 2 a 4 del estudio cumplían los mismos criterios de inclusión excepto la línea de tratamiento incluyendo a pacientes adultos diagnosticados de NCDPB según la WHO, con ECOG 0-2 y con buena función cardíaca, pulmonar, renal y hepática. Se excluyeron pacientes con toxicidad mantenida por tratamientos previos para la NCDPB en aquellas fases en las que estaba permitido o tratamiento previo en los 14 días previos a la

entrada en el estudio. Tampoco se incluyeron en el estudio pacientes con VIH, Hepatitis B o C, enfermedad oncohematológica activa o en los dos años previos o tratamiento inmunosupresor (excepto prednisona ≤ 10 mg/día).

En la fase 1 del estudio se produjo un escalado de dosis hasta la dosis definitiva de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, empleada como dosis inicial en las fases 2 a 4. Los pacientes recibieron tratamiento hasta un total de 6 ciclos con posibilidad de aumentar el número de ciclos si el investigador lo aprobaba. Posteriormente se enmendó el protocolo para que el número de ciclos fuese ilimitado si se mantenía el beneficio.

Debido a la falta de guías de consenso para la evaluación de la respuesta de la enfermedad, se desarrollaron criterios de respuesta aplicados a las principales localizaciones (cutánea, médula ósea, sangre periférica, ganglios linfáticos y órganos periféricos). La respuesta en el caso de afectación cutánea fue evaluada mediante el cuestionario *Modified Severity Weighted Assessment Tool*, mientras que la evaluación de la afectación en médula ósea y sangre periférica se realizó siguiendo los criterios empleados en la evaluación de la respuesta en LMA. Por último, la afectación ganglionar y visceral se realizó siguiendo un criterio radiológico estandarizado mediante tomografía computarizada (TC). La respuesta completa (RC) fue definida como la respuesta en todas las localizaciones en las que hubiera presencia de la enfermedad al inicio, mientras que se incluyó el término respuesta completa clínica (RCc) para identificar la respuesta en todas las localizaciones excepto para la piel que se admitían anomalías residuales cutáneas, considerándose una medida válida para demostrar el beneficio clínico del tratamiento.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la tasa combinada de RC y RCc en pacientes en primera línea de tratamiento (cohorte pivotal; n=13). Los objetivos secundarios fueron la duración de la RC/RCc la duración de la respuesta en pacientes con afectación de la médula ósea y la TRO, definida como porcentaje RC/RCc, RC con recuperación incompleta del recuento sanguíneo y respuesta parcial después del tratamiento.

En las fases 1,2 y 3 se incluyeron un total de 47 pacientes en el estudio de los cuales 15 habían recibido un tratamiento previo para la enfermedad. De los 32 pacientes no tratados previamente, 29 de ellos recibieron la dosis de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ considerándose la población para realizar el análisis de eficacia. El grupo de pacientes de primera línea presentó una edad mediana de 68 años (22-84) siendo en su mayoría hombres (81%). El grupo de pacientes de primera línea debutó en el 97% de los pacientes con alteraciones en la piel al diagnóstico, 47% afectación a nivel de la médula ósea, 41% afectación ganglionar, 22% en sangre periférica y 13% visceral.

La combinación de RC/RCc (objetivo primario) se evaluó en 13 pacientes que fueron incluidos en la fase 3. En estos pacientes, la tasa combinada de RC/RCc fue del 54% (intervalo de confianza [IC] 95%, 25 a 81).

Además, este objetivo se evaluó en los 29 pacientes correspondientes a las fases 1, 2 y 3 que no habían sido tratados previamente siendo la tasa de RC/RCc del 72 % (IC 95 %, 53 a 87). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 43 días (rango, 14 a 131), y la tasa de respuesta global (respuesta parcial o mejor) fue del 90%. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el momento del análisis inicial, con una mediana de duración del seguimiento de 38,7 meses (rango, 0,2 a 58).

La evaluación de la afectación en médula ósea se realizó en 7 pacientes de la fase 3 que presentaban afectación basal con una tasa de respuesta del 85,7% (5 pacientes con RC y 1 paciente con respuesta parcial). Agrupando los pacientes con afectación en médula ósea de las fases 1,2 y 3 con un total de 14 pacientes, la respuesta fue del 92,9% (12 pacientes con RC y 1 paciente con respuesta parcial).

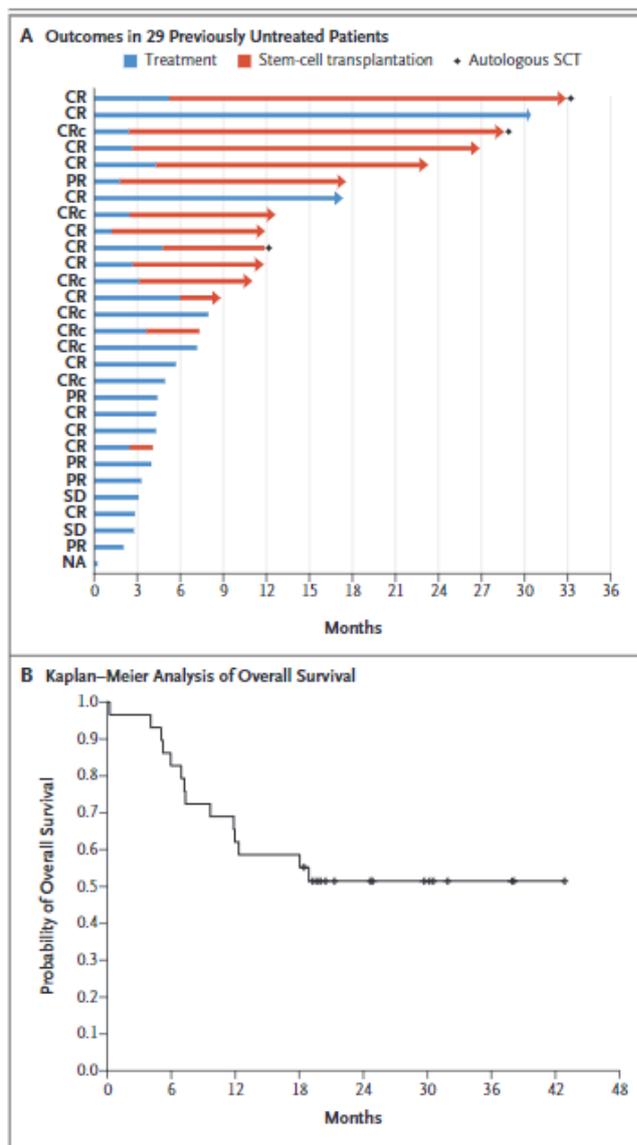
La TRO (incluye respuesta completa, respuesta clínica completa, respuesta completa con recuperación hematológica incompleta y respuesta parcial) en los pacientes de la fase 3 fue del 77% siendo del 90% cuando se agruparon los pacientes de las fases 1, 2 y 3. Globalmente se produjeron 14 RC, 7 RCc. 5 respuestas parciales y 2 como enfermedad estable. No se identificaron pacientes con progresión de la enfermedad en la primera evaluación.

En particular, 13 de los 29 pacientes previamente no tratados (45%) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos mientras estaban en respuesta después del tratamiento con tagraxofusp. De los 13 pacientes, 10 se sometieron a trasplante alogénico de células madre y 3 se sometieron a trasplante autólogo. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el trasplante fue de 135 días (76-203).

La mediana de supervivencia no se había alcanzado en el corte de datos inicial en el grupo de pacientes de la fase 3. Datos actualizados muestran que para los pacientes de las fases 1-3 la mediana de la supervivencia global fue de 25,8 meses (IC 95%: 9,7 a 53,9).¹⁵

Entre los 13 pacientes que lograron una TRO pero no recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos (6 con RC, 3 con RCc y 4 con respuesta parcial), 6 (46 %) estaban vivos en el momento del primer corte de datos, incluidos dos pacientes con respuestas prolongadas (figura 1).

Figura 1. A. Tipo y duración de la respuesta. B. Supervivencia global¹⁴



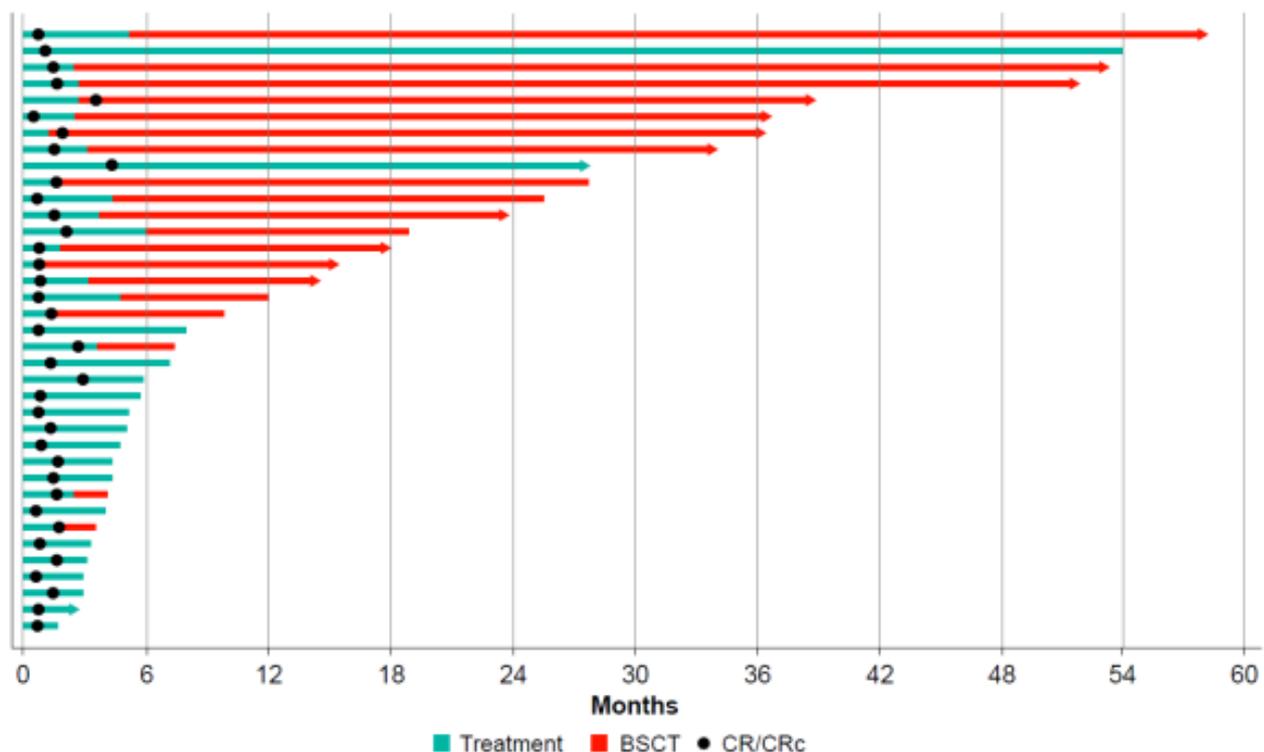
Durante el proceso de aprobación con los datos procedentes de las 3 primeras fases del ensayo, se presentaron datos procedentes de la fase 4 del estudio, en la que se incluyeron 37 pacientes no tratados previamente, contando con la evaluación de 36 de ellos. Los resultados reflejan una TRO del 64% (IC 95% 46 a 79) siendo RC y RCc en el 44% de los casos y respuesta parcial en el 19%. En 8 pacientes (22%) se realizó un trasplante de progenitores. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes en primera línea de la fase 4 fue de 3,1 meses siendo la mediana de supervivencia global de 11,5 meses.

Los datos agrupados correspondientes al total de pacientes en primera línea de tratamiento incluyendo las 4 fases del estudio corresponden a 65 pacientes, en los que la tasa de respuesta es del 75%, siendo el 57% de los casos correspondientes a RC/RCc y en un 19% respuestas parciales. Un 32% de los pacientes recibió un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La mediana de supervivencia a los 12 meses fue de 52,2% (IC 95%: 38,5 a 64,2), de 48,2% (IC: 34,6-60,5) a los 18 meses y del 40,9% (IC 95%: 27,5 a 53,9) a los 24 meses.

La respuesta completa y respuesta clínica completa fue del 59% en el grupo de pacientes con menos de 60 años y del 55% en edades superiores a los 75 años. Si bien, la supervivencia global fue superior en pacientes con edad inferior a los 60 años con una mediana en el seguimiento de 38,4 meses frente a los 12 meses en el grupo con edad superior a 75 años.

Con un seguimiento posterior a 34 meses del estudio, la supervivencia global para los 65 pacientes tratados en primera línea, incluyendo fases 1-4, es de 15,8 meses (IC 95%: 9,7 a 25,8). Se observaron diferencias entre la población de pacientes que consiguió RC/RCc y se realizó a un trasplante frente a aquellos que no lo realizaron a favor de los pacientes trasplantados con una supervivencia global de 38,4 meses (rango 3,4-58,1)¹⁵ (Figura 2).

Figura 2. Duración de la respuesta en pacientes que alcanzaron RC/RCc¹⁵



Limitaciones, validez y utilidad práctica

Hasta el momento la evaluación de la enfermedad y los datos disponibles proceden de series de casos retrospectivas con diferentes estrategias de tratamiento y sin una evaluación de la eficacia de forma homogénea, por lo que no existe un estándar de tratamiento establecido. Como referencia se podría disponer de diferentes regímenes empleados tanto en LMA como LLA con resultados favorables, sin embargo, no han sido utilizados como comparador en los estudios de eficacia de tagraxofusp.

Los datos de tagraxofusp proceden de estudios con diseño prospectivo y una población homogénea con unos criterios de evaluación comunes, aunque se trata de estudios abiertos, sin comparador y con un reducido número de pacientes. La población del estudio se corresponde con la encontrada en la literatura en cuanto a características basales y presentación de la enfermedad (afectación mayoritariamente cutánea y con menores porcentajes de afectación ganglionar, en sangre periférica o visceral). Si bien la respuesta y pronóstico es variable entre las diferentes formas de presentación de la enfermedad, no se ha tenido en cuenta este criterio en la estratificación de pacientes.

Se excluyeron pacientes con afectación del SNC en el estudio suponiendo al menos un 10% de los casos diagnosticados por lo que la efectividad del tratamiento no ha podido ser evaluada en esta población.

No se disponen de criterios de evaluación de la enfermedad estandarizados y se han propuesto criterios que se pueden considerar adecuados para la enfermedad valorando la respuesta a nivel cutáneo, radiológico y hematológico. Debido a la falta de consenso previo en las variables de evaluación de la enfermedad, la comparación de los resultados del estudio con otros estudios o series de casos puede no ser útil al emplear diferentes criterios de evaluación.

Debido a la baja incidencia de la enfermedad y al tiempo de reclutamiento considerado, el número de pacientes incluido es bajo pudiendo limitar la validez externa de los resultados.

El bajo número de pacientes incluidos en cada una de las fases del estudio principal podría justificar la variabilidad en las tasas de respuesta obtenidas en cada una de las fases del estudio. La cohorte pivotal consta únicamente de 13 pacientes.

Un porcentaje relevante de pacientes pudo consolidar el tratamiento con un trasplante de progenitores hematopoyéticos incluso en pacientes que inicialmente no eran candidatos a trasplante. Los pacientes trasplantados son los que han presentado remisiones de la enfermedad más duraderas. Sin embargo, debido a la edad de presentación habitual de la enfermedad, esta posibilidad no sería adecuada en la mayoría de los pacientes pudiéndose sobreestimar el resultado en comparación con la población en la vida real.

Seguridad

Los datos de seguridad presentados corresponden a los estudios realizados en pacientes tanto en pacientes con NCDPB o LMA (estudio STML-401-0114), LMA de alto riesgo (estudio 0214), neoplasias mieloproliferativas de alto riesgo (estudio 0314) y mieloma múltiple en recaída o refractario (estudio 0414).

Un total de 141 pacientes recibieron tagraxofusp en monoterapia (población de seguridad) y de ellos 113 a la dosis de 12 µg/kg/día en las diferentes patologías estudiadas hasta el momento de la presentación del dossier.

En la población con NCDPB, con un total de 47 pacientes analizados del estudio STML-401-0114, hasta un 87,2% presentaron efectos adversos relacionados con la administración de tagraxofusp, siendo un 63,8% de grado 3 o superior. Esto conllevó una reducción de dosis debido a efectos adversos en el 63,8% de los pacientes y a la discontinuación del tratamiento en el 2,1%. Se produjeron 3 muertes (6,4%) durante el tratamiento con tagraxofusp.

Los eventos adversos más frecuentes fueron la elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa que tuvo lugar en el 63,8% y 59,6% de los pacientes respectivamente. Fueron relevantes la presencia de hipoalbuminemia (55,3%), edema periférico (51,1%), trombopenia (48,9%), ganancia de peso (38,3%), hiperglucemia (36,2%) o hipotensión (27,7%) entre otros.

Estos eventos adversos fueron similares en el resto de las poblaciones de pacientes tratados con tagraxofusp en LMA, mieloma y otras neoplasias mieloproliferativas.

Como eventos adversos de especial interés, destaca el síndrome de fuga capilar (SFC) que suele acompañarse de síntomas como hipoalbuminemia, edema, ganancia de peso e hipotensión también considerados eventos de interés. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante los cinco primeros días del primer ciclo de tratamiento. El SFC en la población de seguridad ocurrió en el 18,4% de los pacientes, conllevando 3 muertes (2,1%) y siendo de grado 3 y 4 en el 2,8% y 1,4% respectivamente. Se requirió la infusión de albúmina en 19 pacientes (19,8%). Como consecuencia del primer evento grado 5 durante el escalado de dosis, se realizó una enmienda en el protocolo para identificar y disminuir la gravedad de síndrome, con una reducción de eventos grado 3 del 11% tras la implementación. No se identificaron factores predisponentes al desarrollo de SFC teniendo en cuenta sexo, edad, antecedentes, carga de la enfermedad basal o dosis administradas en el primer ciclo.

Los eventos adversos hematológicos de mayor incidencia en la población de seguridad fueron trombopenia 38% (53/141), anemia 28% (39/141) y neutropenia 14% (19/141). En el grupo de pacientes con NCDPB la trombopenia de grado 3 o 4 se presentó en el 57% de los pacientes y la anemia de grado 3 o 4 en el 10,6% de los pacientes.

Se produjo síndrome de lisis tumoral en el 8% de los pacientes de la población de seguridad mientras que en la población con NCDPB la cifra fue del 11%.

Un 48% de los pacientes de la población de seguridad experimentó síntomas relacionados con hipersensibilidad, siendo de grado 3 o superior en el 9% de los pacientes. Un 3% de los pacientes presentó una reacción adversa relacionada con la infusión del tratamiento.

Se dispone de datos de la fase 4 del estudio STML-401-0114, en el que se han producido 5 muertes relacionadas con eventos adversos: 2 infartos de miocardio, 1 SFC, 1 hemorragia intracraneal y una infección pulmonar. Dos de estas muertes se consideran relacionadas con la administración del tratamiento (1 infarto y 1 SFC).

Discusión

La NCDPB es una enfermedad rara sin un estándar establecido de tratamiento en la actualidad ni con terapias con indicación aprobada habiéndose empleado esquemas de poliquimioterapia tipo HCVAD o CHOP con respuestas variables, en aquellos pacientes con NCDPB candidatos a regímenes quimioterapéuticos intensivos. Tampoco se dispone de un consenso sobre la evaluación de la enfermedad por lo que los datos disponibles sobre series retrospectivas son de difícil extrapolación y comparación entre series por su heterogeneidad, presentando limitaciones para una comparación indirecta.

El estudio STML-401-0114 es el primer estudio prospectivo que realiza una evaluación de la eficacia de un tratamiento en esta patología proponiendo además unos criterios para la evaluación de la respuesta de la enfermedad que incluyen una valoración hematológica, radiológica y clínica, si bien no están consensuados.

La evaluación inicial por parte de la EMA indicó un balance riesgo/beneficio desfavorable para tagraxofusp en el tratamiento de la NCDPB basada en las incertidumbres generadas por la baja población incluida, el análisis estadístico,

la heterogeneidad de las respuestas encontradas en las diferentes fases del estudio principal y la falta de caracterización del perfil de seguridad. Posteriormente se reexaminó la solicitud, emitiéndose un informe favorable en julio de 2020 tras la argumentación por parte del laboratorio titular de las carencias previamente planteadas.

Tagraxofusp ha sido aprobado por la EMA bajo circunstancias excepcionales en el tratamiento en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NCDPB. Entre los motivos para este tipo de aprobación se encuentra que la NCDPB es una enfermedad rara y que el reclutamiento de pacientes puede verse comprometido disponiendo de datos limitados sobre la eficacia y seguridad del fármaco.

Tagraxofusp ha demostrado conseguir respuestas clínicamente relevantes en el tratamiento de la NCDPB. Se han observado tasas de respuesta en el 90% de la población incluyendo los pacientes tratados de las fases 1, 2 y 3. Sin embargo, se observa una variabilidad en los porcentajes de respuestas en las diferentes fases del estudio. Siendo la tasa de respuesta del 54% si se tiene en cuenta únicamente los pacientes incluidos en la fase 3 del estudio y del 64% en los incluidos en la fase 4. En estudios retrospectivos con diferentes esquemas de tratamiento quimioterápico (CHOP, HCVAD) se han obtenido tasas de respuestas desde el 40 al 90% de los pacientes, sin embargo, los criterios de respuesta son diferentes en los diferentes estudios y no son equiparables. No se dispone de un análisis de posibles subgrupos de pacientes que podrían presentar un mayor beneficio del tratamiento con tagraxofusp.

Un 45% de los pacientes en primera línea pudo realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos siendo este subgrupo de pacientes el más beneficiado en términos de supervivencia global. Los pacientes con edad inferior a 60 años presentaron una mediana de supervivencia de 38,4 meses frente a 12 meses en aquellos con edad superior a 75 años. El beneficio del trasplante puede enmascarar los efectos reales de tagraxofusp respecto a los datos de supervivencia y debido a la edad avanzada de presentación habitual de esta patología la gran mayoría de pacientes podría no ser candidato a esta estrategia. El porcentaje de pacientes trasplantados es superior en el conjunto de pacientes en las fases 1-3 siendo del 45% frente al 22% de los pacientes en la fase 4. Este hecho puede tener relación con las diferencias en supervivencia global entre ambas cohortes de pacientes, siendo de 25,8 (IC 95%: 9,7 a 53,9) para el conjunto de pacientes en las fases 1-3 (n=29) frente a 11,5 (IC 95%: 6,8 a 19,1).

En un estudio retrospectivo de 42 pacientes²⁰ con NCDPB tratados con esquemas tipo HCVAD, CHOP o tagraxofusp se consiguieron un mayor porcentaje de RC en el grupo tratado con HCVAD con un 91% frente al 50% de respuestas en los pacientes tratados con esquemas tipo CHOP o tagraxofusp. No se encontraron diferencias en supervivencia global entre los diferentes tratamientos (HR=1,60; IC 95%; 0,46 a 5,55, p = 0,431). Los pacientes que consiguieron recibir un trasplante alogénico presentaron supervivencias más elevadas en comparación con los que únicamente recibieron el tratamiento quimioterápico. El porcentaje de pacientes que recibieron trasplante fue superior en el grupo de tratamiento con quimioterapia frente al de tagraxofusp debido a que eran pacientes más jóvenes y con un mayor porcentaje de RC. Sin embargo, el bajo número de pacientes incluidos no permite realizar una conclusión robusta.

Pemmaraju²¹ ha publicado su experiencia en el tratamiento de la NCDPB basado en el esquema HCVAD, así como la serie de pacientes tratados con tagraxofusp en el MD Anderson Cancer Center desde el año 1999 hasta el año 2020 incluyendo un total de 35 pacientes en el grupo de HCVAD y 37 en el de tagraxofusp. Veintitrés pacientes del grupo HCVAD recibieron dicho esquema sin modificaciones, mientras que el resto lo emplearon en combinación con otras moléculas. En el grupo de pacientes tratados con regímenes basados en HCVAD se consiguieron tasas de RC/RCc superiores, con un 80% frente al 59% en el grupo de tagraxofusp, sin encontrar diferencias significativas en supervivencia global con 28,3 meses en el grupo de HCVAD vs 13,7 meses en el grupo de tagraxofusp. No se encontraron diferencias en la duración de la respuesta entre ambos tratamientos. El porcentaje de pacientes al que se le hizo trasplante de progenitores hematopoyéticos fue del 51% en el caso de HCVAD frente al 49% en el caso de tagraxofusp, mientras que el porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos tras la primera remisión

completa fue mayor en el grupo de tagraxofusp (59%) que el de HCVAD (54%). Analizado el grupo que recibió HCVAD únicamente frente a tagraxofusp no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global con unas medianas de 31,4 vs 13,7 meses respectivamente. Tampoco hubo diferencias en la RC.

La interpretación del beneficio de tagraxofusp en comparación con los esquemas empleados hasta ahora es compleja debido a la falta de comparaciones directas. En estudios retrospectivos con limitaciones inherentes a este tipo de evidencia, así como a los criterios de valoración de la respuesta diferentes entre las distintas publicaciones, los resultados de tagraxofusp han sido similares a los encontrados en el estudio pivotal en cuanto a tasas de respuesta completas. No se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global, ni en el porcentaje de pacientes que puede consolidar el tratamiento con un trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero los estudios no estaban diseñados para este fin y la magnitud de las diferencias es considerable.

El perfil de reacciones adversas, aunque diferente del tratamiento quimioterápico se puede considerar manejable, especialmente tras las recomendaciones de monitorización, prevención y tratamiento del SFC. Se han notificado 21 muertes en un periodo de 30 días tras el primer ciclo de tratamiento con tagraxofusp sobre un total de 190 pacientes tratados (148 de la población de seguridad y 48 pacientes de la fase 4 del estudio 0114), suponiendo una tasa de mortalidad del 11%. La literatura indica una tasa de mortalidad con tratamientos de poliquimioterapia entre el 17% y 26%^{1,16}. Sería necesario disponer de estudios comparativos para evaluar si tagraxofusp pudiera suponer una alternativa más segura en la primera línea de tratamiento frente a la poliquimioterapia.

Valoración del beneficio clínico

Tagraxofusp ha demostrado tasas de respuesta relevantes (90%) en el tratamiento de primera línea de la NCDPB, llegando hasta el 72% de RC/RCc en los pacientes incluidos en las fases 1, 2 y 3 del estudio STML-401-0114, siendo en la cohorte pivotal la tasa combinada de RC y RCc del 54%. Hasta el momento con los tratamientos administrados de poliquimioterapia tipo HCVAD o CHOP se han conseguido tasas de respuesta entre el 40 y 90% según las diferentes series retrospectivas¹⁸, pero con criterios de respuesta diferentes por lo que el beneficio real en cuanto a tasas de respuesta no se puede valorar de forma comparativa.

Los pacientes que consiguieron respuesta y que fueron candidatos a trasplante obtuvieron datos de supervivencia prolongados acorde a la experiencia previa con este tipo de estrategia en la práctica habitual. No se observa un efecto detrimental en los resultados de supervivencia en pacientes trasplantados, obteniendo resultados mejores comparados con los pacientes que no tuvieron posibilidad de trasplante.

Los datos de series históricas con un limitado número de pacientes arrojan supervivencias globales entre los 7 y 14 meses en pacientes no trasplantados y de entre 22-49 meses en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos^{1,16,17,18}, mientras que estudios más recientes en pacientes tratados con esquemas tipo HCVAD en los que los pacientes candidatos podrían realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos, indican supervivencias de hasta 31 meses¹⁹. En el grupo de 29 pacientes tratados en primera línea con tagraxofusp, la supervivencia fue del 46,6% a los 24 meses de tratamiento. Con un seguimiento superior, la supervivencia global en el global de pacientes tratados en las fases 1-3 fue de 25,8 (IC 95%: 9,7 a 53,9) meses siendo la supervivencia global para los 65 pacientes tratados en primera línea, incluyendo fases 1-4, de 15,8 meses (IC 95%: 9,7 a 25,8)¹⁵.

La falta de un estudio comparativo impide determinar el beneficio clínico de tagraxofusp frente a las alternativas empleadas en la actualidad, especialmente, con la nueva evidencia disponible y la mejora en el acceso a trasplantes de progenitores hematopoyéticos en sus diferentes modalidades.

Conclusión

Tagraxofusp, en el estudio STML-401-0114, estudio multicéntrico abierto, no aleatorizado, de brazo único ha conseguido una tasa de RC/RCc del 57% (54% en los 13 pacientes de la cohorte pivotal) en el tratamiento en primera línea de la NCDPB incluyendo los pacientes de las cuatro fases del estudio con una TRO del 75%. Estos datos son similares a los obtenidos en series retrospectivas con tratamientos quimioterápicos con tasas de respuesta del 40 al 90%.

Los pacientes que presentan datos de supervivencia más prolongados son aquellos que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos tras la inducción de la respuesta con tagraxofusp, representando la estrategia óptima de tratamiento.

Series de casos retrospectivas publicadas con diferentes criterios de evaluación de la enfermedad obtienen RC que parecen ser similares para tagraxofusp frente a esquemas tipo HCVAD, sin embargo, no disponemos de estudios controlados que lo demuestren.

Los datos de supervivencia global son heterogéneos entre las cohortes 1- 4 del estudio y no permiten extraer conclusiones robustas respecto al beneficio en este aspecto.

Tagraxofusp ha demostrado un perfil de seguridad con diferencias frente al tratamiento poliquimioterápico empleado hasta ahora siendo de especial relevancia el manejo del SFC con medidas específicas para la prevención y tratamiento.

La falta de estudios prospectivos comparativos y con una metodología común de evaluación de la enfermedad limita la valoración de la eficacia incremental, así como la seguridad de tagraxofusp frente a los tratamientos empleados hasta ahora basados en poliquimioterapia. No es posible, por tanto, identificar mejoras en cuanto a la eficacia o seguridad de tagraxofusp en el tratamiento de primera línea de NCDPB respecto a otros tratamientos basados en quimioterapia.

En aquellos pacientes no candidatos a esquemas de poliquimioterapia y candidatos a un trasplante alogénico, podría valorarse el empleo de tagraxofusp para inducir respuesta teniendo en cuenta que el trasplante es la estrategia que ha presentado un mayor beneficio en supervivencia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Javier Letéllez Fernandez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

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 Hematoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Tagraxofusp	HCVAD	CHOP	FLAG-IDA	PETHEMA ALL-HR-11
Presentación	Vial de 1 mg	Combinación de fármacos	Combinación de fármacos	Combinación de fármacos	Combinación de fármacos
Posología	<p>12 mcg/kg de tagraxofusp administrados mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, una vez al día, los días 1-5 de un ciclo de 21 días.</p> <p>Se administra hasta progresión o trasplante de progenitores hematopoyéticos.</p>	<p>Parte A</p> <ul style="list-style-type: none"> Dexametasona, 40 mg al día días 1 a 4 y 11 a 14. Mesna, 600 mg/m², IV días 1 a 3 Ciclofosfamida 300 mg/m² dos veces al día, IV 1 a 3 Doxorubicina, 50 mg/m², IV, día 4 Vincristina, 2 mg, IV, días 4 y 11 <p>Parte B</p> <ul style="list-style-type: none"> Metotrexato, 1000 mg/m², IV día 1 Folinato cálcico, 15 mg/m² cada 6 horas IV día 2 Citarabina, 3,000 mg/m² dos veces al día IV días 2 y 3 <p>Hasta 4-6 ciclos según respuesta o hasta trasplante de progenitores hematopoyéticos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ciclofosfamida 750 mg/m² día 1 Doxorubicina 50 mg/m² día 1 Vincristina 1,4 mg/m² (max 2mg) día 1 Prednisona 100mg días 1-5 <p>Ciclos de 3 semanas, hasta un máximo de 6 ciclos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Citarabina 2000 mg/m² los días 2-5 Fludarabina 30 mg/m² los días 2-5 Idarubicina 10 mg/m² los días 2-4 G-CSF 300 µg/m² los días 1-3 <p>1 único ciclo</p>	<p>Inducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vincristina 1,5 mg/m² (max 2 mg) los días 1,8, 15 y 22 Daunorubicina 45 mg/m² los días 1,8,15 y 22 Prednisona 60 mg/m² los días 1-14, 30 mg/m² los días 15-21 y 15 mg/m² los días 22-28 Peg-asparaginasa 2.000 IU/m² el día 15 Terapia intratecal: Metotrexato 15 mg, Citarabina 30 mg y Hidrocortisona 20 mg, días 1 y 22 <p>1 ciclo+ 3 ciclo intratecal</p> <p>Consolidación:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vincristina 2 mg días 1 y 8 Dexametasona 20 mg/m² días 1-5; 10 mg/m² día 6; 5 mg/m² día 7; 2,5 mg/m² día 8; Metotrexato 3.000 mg/m² el día 1 Peg-asparaginasa 2.000 IU/m² en el día 3 Terapia intratecal: Metotrexato 15 mg, Citarabina 30 mg y

					Hidrocortisona 20 mg, día 1
					1 ciclo
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	No	No	No
Efectos adversos	Citopenias, alteraciones electrolíticas, hipoalbuminemia, edemas, neuropatías, taquicardias, síndrome de fuga capilar, síndrome de lisis tumoral	Citopenias, mucositis, neuropatía periférica, rash, cistitis hemorrágica, síndrome de lisis tumoral	Citopenias, mucositis, vómitos, náuseas, alopecia, neuropatía periférica, rash, cistitis hemorrágica, síndrome de lisis tumoral	Citopenias, toxicidad cardíaca, infecciones, náuseas, vómitos y diarrea, edema, malestar, neuropatía periférica, alteraciones visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas.	Citopenias (neutropenia febril), miocardiopatía, infecciones, sepsis/septicemia, mucositis, vómitos, náuseas, hipertrigliceridemia, hiperglucemia
Utilización de recursos	Requiere el ingreso durante al menos el primer ciclo de tratamiento en una unidad de hospitalización. El resto de las administraciones se pueden realizar en el hospital o en un ámbito ambulatorio idóneo que esté equipado para la supervisión intensiva de pacientes con neoplasias malignas hematológicas que están sometidos a tratamiento.	Requiere el ingreso hospitalario durante la administración de cada parte del ciclo	Se puede realizar en un ámbito ambulatorio, aunque en algunos pacientes puede requerir el ingreso hospitalario durante la administración del ciclo	Se debe realizar exclusivamente en régimen hospitalario	Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se recomienda hospitalizar a los pacientes al menos durante la primera fase del tratamiento
Otras características diferenciales	Se deben controlar los signos y síntomas de hipersensibilidad o síndrome de extravasación capilar de los		Se requiere una supervisión hematológica atenta en todos los pacientes durante el tratamiento por la mielosupresión y el	Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar posibles signos de	Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración.

	<p>pacientes hasta al menos 24 horas después de la última perfusión y establecer medidas apropiadas de acuerdo a recomendaciones en ficha técnica.</p>		<p>mayor riesgo de infecciones graves, a veces mortales, septicemia y choque séptico.</p> <p>Debido al riesgo de cardiomiopatía letal de la doxorubicina, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente</p> <p>antes de cada administración</p>	<p>toxicidad hematológica y no hematológica.</p>	<p>Se deben realizar recuentos de células sanguíneas y pruebas de función hepática y renal antes de cada tratamiento con daunorubicina</p>
--	--	--	--	--	--

IV: Intravenosa



Referencias

1. Martin-Martin L, Lopez A, Vidrales B, Caballero MD, Rodrigues AS, Ferreira SI, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget*. 2015;6(22):19204–16.
2. Martin-Martin L, Almeida J, Pomares H, Gonzalez-Barca E, Bravo P, Gimenez T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget*. 2016;7(9):10174–81.
3. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res*. 2018;73:21–3.
4. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, Garcia R, de Pablos JM, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica*. 2004;89(1):58–69.
5. Alayed K, Patel KP, Konoplev S, Singh RR, Routbort MJ, Reddy N, et al. TET2 mutations, myelodysplastic features, and a distinct immunoprofile characterize blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in the bone marrow. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1055–61.
6. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, Radford-Weiss I, Dastugue N, Feuillard J, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cyto-genetique Hematologique. *Blood*. 2002;99(11):4154–9.
7. Khoury JD. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Dec;13(6):477–483. doi: 10.1007/s11899-018-0489-z. PMID: 30350260.
8. Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood*. 2019;134(8):678–687.
9. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al; GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013;98(2):239–246.
10. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology*. 2016;2016(1):16–23.
11. Ficha técnica Elzonris®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elzonris-epar-product-information_es.pdf
12. Elzonris®. Committee for Orphan Medicinal Products. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elzonris-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
13. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Pemmaraju N, Medeiros BC, Carraway HE, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):385–92. doi: 10.1182/blood-2014-04-566737. Epub 2014 May 23. PMID: 24859366; PMCID: PMC4260361.
14. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1628–1637. doi: 10.1056/NEJMoa1815105. PMID: 31018069.
15. Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, Rosenblat TL, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *J Clin Oncol*. 2022 Jul 12;JCO2200034. doi: 10.1200/JCO.22.00034. Epub ahead of print. PMID: 35820082.
16. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98: 239–46.
17. Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *Br J Dermatol* 2010;162:74–9.

18. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances*. 2019 Dec;3(24):4238–51
19. Pemmaraju N, Wilson NR, Garcia-Manero G, Sasaki K, Khoury JD, Jain N, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Treated with Frontline HCVAD. *Blood Adv*. 2022 Jan 21:bloodadvances.2021006645. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006645. Epub ahead of print. PMID: 35061885.
20. Yun S, Chan O, Kerr D, Vincelette ND, Idrees A, Mo Q, Sweet K, et al. Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. *Blood Adv*. 2020 Jul 28;4(14):3435-3442. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001875. PMID: 32722779; PMCID: PMC7391135.
21. Pemmaraju N, Wilson NR, Garcia-Manero G, Sasaki K, Khoury JD, Jain N, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Treated with Frontline HCVAD. *Blood Adv*. 2022 Jan 21:bloodadvances.2021006645. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006645. Epub ahead of print. PMID: 35061885.