
Tagraxofusp e nuovi agenti anti-CD123

Monia Lunghi
Divisione di Ematologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale
Università del Piemonte Orientale
Novara



Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm (BPDCN)

Pemmaraju N, et al. N Engl J Med 2019; 380: 1628–1637

Neoplasia delle cellule dendritiche plasmocitoidi blastiche (BPDCN):

- rara (0,5% delle neoplasie ematologiche), con decorso aggressivo;
- sopravvivenza mediana 12–14 mesi con polichemioterapia, e possibilità curative con trapianto;
- iperespressione di IL3RA (CD123).

Tagraxofusp (SL-401): citotossina anti-CD123 (proteina di fusione costituita da IL3 fusa a tossina difterica)

Metodi

Studio multicentrico in aperto non randomizzato (fase I/II):

- 47 pazienti (32 all'esordio, 15 pretrattati) con BPDCN
 - obiettivo primario: risposta completa (CR) + risposta completa clinica (CRc)
 - obiettivo secondario: durata della risposta
 - tagraxofusp in monoterapia
-

Disegno dello studio:

- fase di *dose-escalation*: 9 pazienti (6 all'esordio, 3 pretrattati)
 - fase di espansione: 23 pazienti (13 all'esordio, 10 pretrattati)
 - fase pilota: 13 pazienti all'esordio
 - fase di *continued-access*: 2 pazienti all'esordio
-

Posologia:

- 7 o 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$, giorni 1–5, infusione ev 15 minuti (fase I) → 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ (fase II)
 - cicli ogni 21 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile
-

Criteri di definizione della risposta

CR = risposta completa (blasti MO $\leq 5\%$, ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$; PLT $\geq 100.000/\mu\text{L}$, no lesioni cutanee/organomegalie)

CRi = risposta completa con incompleto recupero ematologico

CRc = risposta completa clinica (criteri per CR ma con residua iperpigmentazione cutanea)

PR = risposta parziale (riduzione $\geq 50\%$ di blasti midollari/lesioni cutanee/organomegalie)

ORR = risposte globali (CR + CRi + CRc + PR)

Caratteristiche dei pazienti

- Casistica simile ad altre riportate in letteratura
- Caratteristiche cliniche sovrapponibili tra pazienti all'esordio e pretrattati

Pazienti	Non pretrattati (n=32)	Pretrattati (n=15)	Tutti (n=47)
Età mediana (<i>range</i>)	68 (22–84)	72 (44–80)	70 (22–84)
EGOS PS, n (%)			
0	17 (53)	5 (33)	22 (47)
1	15 (47)	10 (67)	25 (53)
Presentazione clinica, n (%)			
Infiltrazione midollare	15 (47)	9 (60)	24 (51)
Sangue periferico	7 (22)	1 (7)	8 (17)
Localizzazioni cutanee	31 (97)	13 (87)	44 (94)
Localizzazioni linfonodali	13 (41)	8 (53)	21 (45)
Precedenti linee di terapia, n (%)			
1	NA	9 (60)	NA
2–4	NA	4 (27)	NA
>4	NA	2 (13)	NA
Posologia tagraxofusp			
7 µg/kg/die	3	-	3
12 µg/kg/die	29	15	44

Risultati

Pazienti pretrattati (n=15)

- ORR: 67% (95% CI: 38–88)
 - Tempo mediano alla risposta: 24 giorni (17, 48)
 - Durata mediana della risposta: 2,8 mesi (0,7–14)
 - Sopravvivenza mediana: 8,5 mesi
-

Eventi avversi

- Aumento AST (64%) e ALT (60%), ipoalbuminemia (55%), edema periferico (51%), trombocitopenia (49%), sindrome da aumentata permeabilità capillare (19%)
-

Conclusioni

- Alta percentuale di risposte globali (in particolare di risposte complete), in pazienti sia all'esordio sia pretrattati
 - Accesso a un più ampio numero di pazienti, anche anziani, a procedure trapiantologiche potenzialmente curative
 - Significativo aumento della sopravvivenza rispetto alle casistiche storiche
 - Sulla base di questo studio, tagraxofusp ha ottenuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici ≥ 2 anni affetti da BPDCN
 - Possibili combinazioni future con altri farmaci (ad esempio, inibitori di BCL2, iperespresso in BPDCN)
-

Tagraxofusp: nuovi sviluppi

Analisi dei meccanismi di resistenza a tagraxofusp

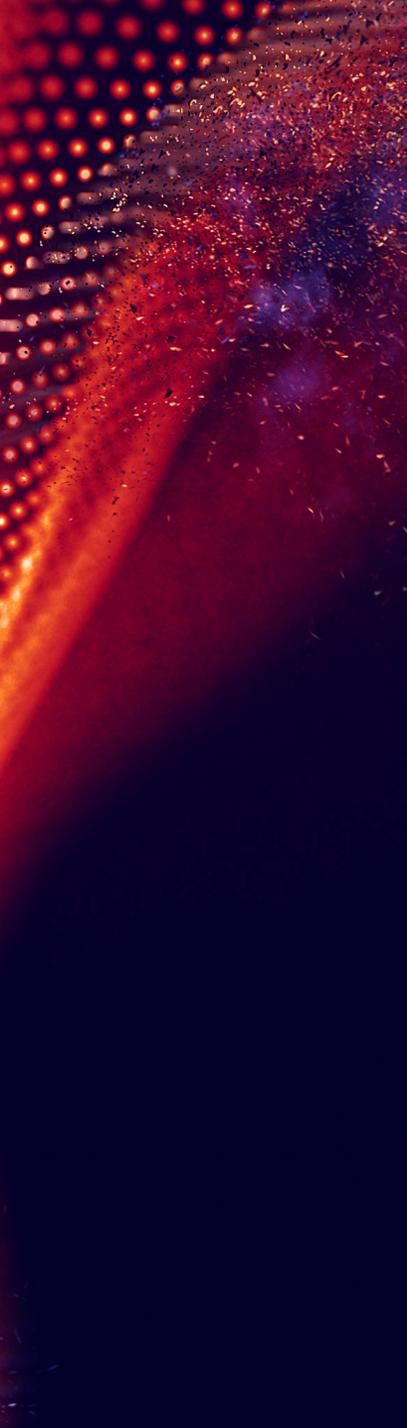
- Non legati ad alterazioni di CD123
 - Da ridotta sensibilità alla morte cellulare indotta dalla tossina difterica, per perdita di attività del *pathway* di sintesi della diftamide (ipermetilazione di *DHP1*)
-

Tentativo di superare la farmaco-resistenza con combinazioni farmacologiche

- Tagraxofusp + agenti demetilanti (azacitidina) (razionale: blocco dell'ipermetilazione di *DHP1*)
 - Tagraxofusp + venetoclax (razionale: iperespressione di *BCL2* in BPDCN)
 - Tagraxofusp + azacitidina +/- venetoclax (NCT03113643)
 - Tagraxofusp + venetoclax + HyperCVAD (NCT04216524)
-

Nuovi anti CD123

- MoAb CD123/drug conjugates: *IMGN632*
 - MoAb bispecifici (CD123-CD3): *flotetuzumab*, *vibecotamab*
 - CAR-T anti-CD123 (autologhe, allogene)
-



**Clinical profile of IMG632,
a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate (ADC),
in patients with relapsed/refractory (R/R) blastic plasmacytoid
dendritic cell neoplasm (BPDCN)**

Pemmaraju N, et al. ASH 2020; Abstract 167

Introduzione

- Anticorpo monoclonale anti-CD123 ad alta affinità della nuova classe IGN coniugato a un “payload” alchilante il DNA
-

Metodi

- Somministrato ev al giorno 1 di un ciclo di 21 giorni
-

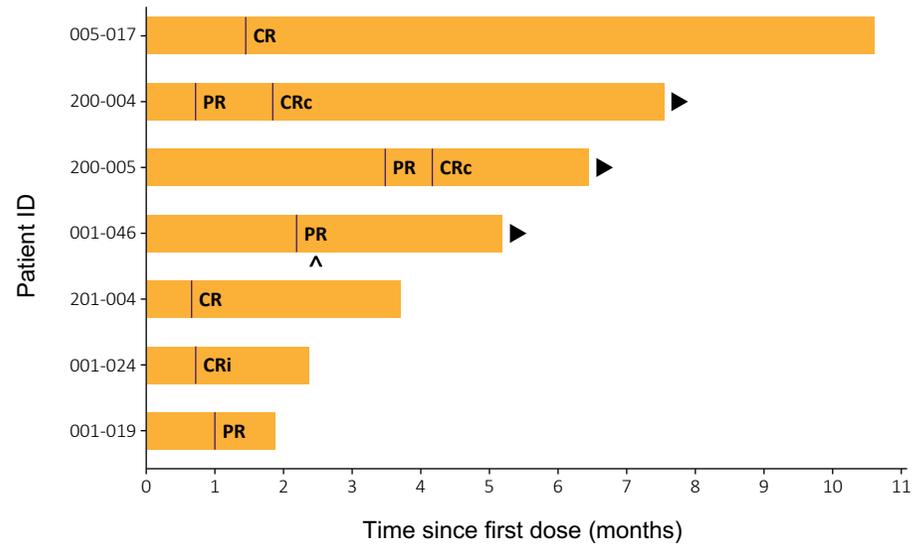
Risultati

23 pazienti, età mediana 73 anni (19–82)

- Il 43% pretrattato con tagraxofusp
 - Il 22% recidivato post-allotrapianto
 - Reazioni infusionali grado 3: 4%
 - Nessuna *capillary-leak syndrome*
 - Risposta obiettiva globale: 30% (95% CI: 13–53)
-

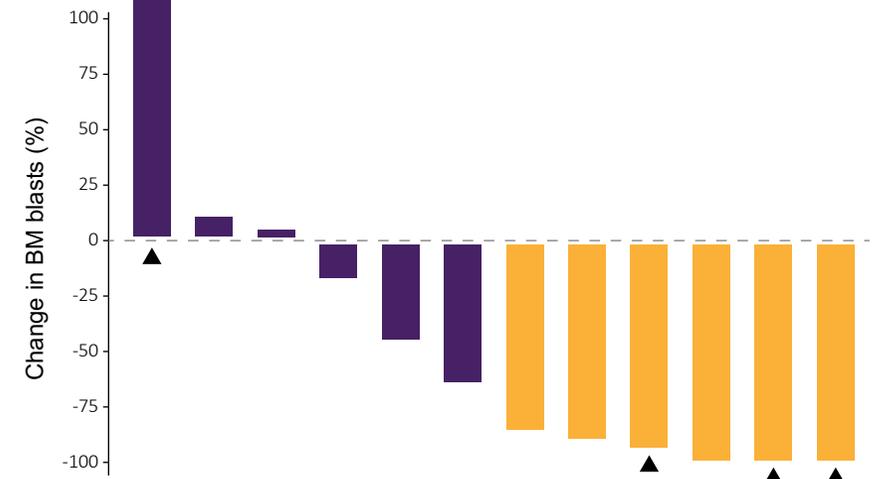
Risultati

Swimmer plot dei pazienti responsivi



^ HSCT
▶ paziente in risposta persistente

Waterfall plot della migliore risposta midollare



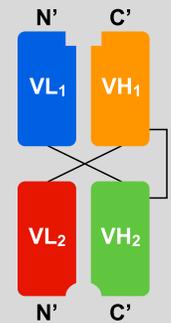
■ Blasti <5%
▶ paziente pretrattato con tagraxofusp

Nuovi approcci: anticorpi bispecifici anti-CD123

Flotetuzumab as salvage therapy for primary induction failure and early relapse acute myeloid leukemia

Aldoss I, et al. Blood 2020; 136 (Suppl_1): 16–18

- Studio di fase I con un anticorpo bispecifico DART® CD123 x CD3 nell'AML recidivata/refrattaria a rischio molto alto



Complete responses in relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) patients on a weekly dosing schedule of vibecotamab (XmAb14045), a CD123 x CD3 T cell-engaging bispecific antibody; Initial results of a phase 1 study

Ravandi F, et al. Blood 2020; 136 (Suppl_1): 4–5

- Studio di *dose-escalation* di fase I con un anticorpo bispecifico BiTe CD123 x CD3 nell'AML recidivata/refrattaria

