

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Tagraxofusp (Elzondris®) para el tratamiento de la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas**

#### **1. INTRODUCCIÓN**

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es un cáncer hematológico agresivo. La presentación característica es en forma de pápulas cutáneas de color púrpura pero la enfermedad suele afectar también a la médula ósea (MO), sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo y sistema nervioso central (SNC)(1,2). Afecta generalmente a hombres a partir de la séptima década de la vida con una relación varón/mujer de 3-5:1, pero puede presentarse a cualquier edad, incluso en niños.

La incidencia real de la enfermedad no se conoce, aunque, se estima que representa menos del 0,5% de las neoplasias hematológicas(2). Actualmente, se la considera como una entidad separada de las leucemias agudas mieloides, tanto en la clasificación de consenso internacional como en la Organización Mundial de la Salud (OMS), si bien, en esta última, ha quedado dentro del grupo de neoplasias histiocíticas y de células dendríticas(3,4).

Las típicas células neoplásicas de esta enfermedad son grandes con los núcleos de características inmaduras con nucleolo visible. El citoplasma es abundante, basófilo, sin granulación, con una relación núcleo/citoplasma conservada y presencia de vacuolas de localización submembranaria(5). Para su diagnóstico se requiere que las células neoplásicas expresen CD123 con otro marcador de célula dendrítica plasmocitoide (TCF4, TCL1, CD303, CD304) además de CD4 y/o CD56; o bien, la positividad de 3 marcadores de célula dendrítica plasmocitoide con negatividad para marcadores de célula T (CD3), célula B (CD19), y mielomonocíticos (lisozima, mieloperoxidasa, CD14)(1,4).

La NCDPB es una enfermedad agresiva de mal pronóstico con una mediana de supervivencia global (SG) de alrededor de un año. Con frecuencia evoluciona a la leucemización, incluso, en las formas cutáneas de inicio indolente. Los tratamientos que se han aplicado clásicamente han sido pautas de poliquimioterapia diseñadas para leucemias agudas o linfomas, con resultados pobres, que alcanzan, como mucho, 40-60% de respuestas completas (RC), pero, con una

elevada tasa de mortalidad precoz y de recaídas(1,6,7). Los mejores resultados se han obtenido en pacientes a los que se ha realizado un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en primera remisión, sobre todo alogénico, aunque con unas tasas de recaída altas(6,8,9).

En ocasiones se puede presentar concomitantemente a una neoplasia mieloide, precederla o sucederla, como una leucemia mielomonocítica crónica, un síndrome mielodisplásico (SMD) o una leucemia aguda mieloide (LAM). Esto ocurre en alrededor de 10% de los casos y se suele demostrar un origen clonal común a los dos patologías(1,10).

### **Tratamiento de la NCDPB con quimioterapia**

Hasta la aparición de la terapia dirigida, los tratamientos que se han aplicado son pautas diseñadas para LAM, leucemia aguda linfoblástica (LAL) o linfomas. Aunque, no se han comparado resultados en estudios prospectivos, se ha constatado en estudios retrospectivos que los resultados son superiores con pautas aplicadas a LAL que las de LAM o linfomas(1,11,12). Sin embargo, al igual que en las leucemias agudas, cuando se administran a pacientes con NCDPB de edad superior a los 60 años, los resultados no son buenos debido a las altas tasas de mortalidad precoz y a las recaídas, que son difícilmente tratables con tratamientos de rescate.

En un reciente estudio retrospectivo, Pemmaraju et al han observado que el tratamiento de primera línea basado en HCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, adriamicina y dexametasona) alcanza tasas de RC del 80%, lo que sugiere que la quimioterapia, asociada a la nueva terapia dirigida, puede tener todavía un papel en el tratamiento de la NCDPB(2,13).

Se necesitan todavía estudios para establecer el perfil de seguridad de las pautas de quimioterapia combinada, las dosis adecuadas y como se deben aplicar a los pacientes con más edad o con comorbilidades.

### **Terapias dirigidas en la NCDPB**

La sobreexpresión de la subunidad alfa del receptor de la interleucina 3 (IL3RA o CD123) ocurre en prácticamente todos los casos de NCDPB. Este hecho ha llevado a que se desarrollen medicamentos que tienen como diana esta molécula. Tagraxofusp es una citotoxina que actúa uniéndose al receptor CD123 y ha sido el primer medicamento aprobado para el tratamiento en primera línea de La NCDPB en EEUU y en Europa como monoterapia(6,14).

Además de tagraxofusp, IMGN632 es un anticuerpo dirigido contra CD123, conjugado con un pseudodímero indolinobenzodiazepina alquilante que produce un efecto citotóxico en las células que expresan CD123(15). Los datos preliminares indican que se obtiene una tasa de respuestas objetivas del 30% en pacientes con NCDPB resistentes/refractarios. Este medicamento se está probando en ensayos, tanto, de primera línea, como, en pacientes resistentes/refractarios(16,17).

El gen *BCL2* está sobreexpresado en las células de la NCDPB y, por lo tanto, existe una producción aumentada de la proteína antiapoptótica BCL2. El inhibidor de BCL2, venetoclax, utilizado para el tratamiento de LAM y de leucemia linfática crónica (LLC), se ha mostrado eficaz en algunos casos de NCDPB refractarios o recaídos en los que se ha utilizado cuando se habían agotado las terapias habituales. En la actualidad, existen ensayos clínicos fase 1 que utilizan venetoclax solo (NCT03485547) y en combinación con tagraxofusp y azacitidina (NCT03113643), y en fase 2, en combinación con decitabina (NCT03404193)(14).

Actualmente, se está investigando la eficacia de la terapia con células CAR T en ensayos clínicos fase 1 y fase 2 en pacientes con NCDPB en recaída/refractarios (NCT02159495, NCT04109482)(14).

Otros medicamentos utilizados en la NCDPB dirigidos contra dianas terapéuticas han sido los inhibidores del proteasoma. Se han publicado algunos casos tratados con éxito con la combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona(18–20).

### **Trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión**

El TPH alogénico (alo-TPHA) en primera RC debe ser el objetivo del tratamiento de la NCDPB, siempre que no esté contraindicado, debido a su potencial efecto curativo. Los pacientes que reciben un alo-TPHA tienen una SG de alrededor del 50%(21,22). Un metanálisis y revisión sistemática que analizó en conjunto 4 estudios mostró que la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para los pacientes que recibieron un alo-TPHA en primera RC fueron de 67% y 53% respectivamente(22). Las evidencias de eficacia del auto-TPH son menores y no existe actualmente un consenso en cuanto a las recomendaciones de este procedimiento en la NCDPB. Sin embargo, se recomienda realizarlo, siempre que el estado del paciente lo permita, cuando el alo-TPH no sea factible, bien por la falta de donante, por las comorbilidades o por la edad del paciente(2,23).

## **2. TAGRAXOFUSP**

Tagraxofusp es una citotoxina dirigida contra CD123 compuesta por interleucina-3 humana recombinante (IL 3) y toxina diftérica (TD) truncada. Está aprobado para el tratamiento de la NCDPB en monoterapia en EE. UU. desde diciembre de 2018, para pacientes mayores de 2 años, y en la Unión Europea desde enero de 2021, para pacientes adultos. Es el único fármaco con esta indicación.

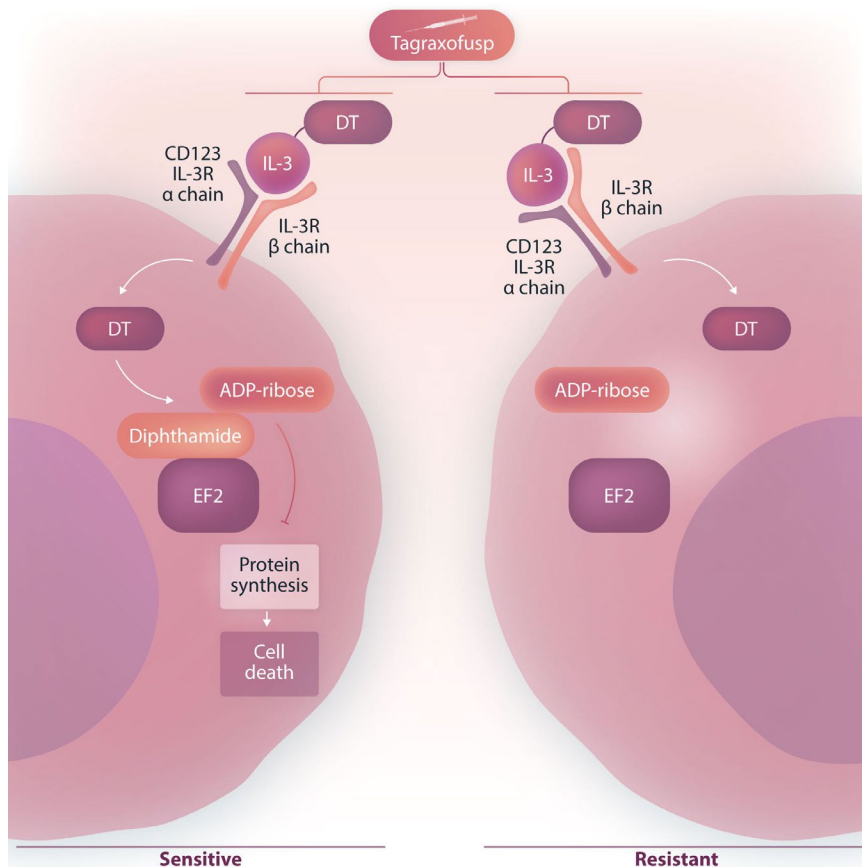
El constructo se investigó inicialmente en neoplasias mieloides con la esperanza de que fuera efectivo en LAM y SMD, dado que las células madre leucémicas expresan intensamente CD123. Sin embargo, aunque en los estudios *in vitro* la eficacia del fármaco se correlacionaba con la expresión de CD123 en las células, la eficacia como monoterapia en estas patologías fue limitada(24–26).

Dado que las células de la NCDPB expresan universalmente CD123, se centró el interés en demostrar la eficacia del fármaco en esta patología. Tagraxofusp mostró ser altamente tóxico, en líneas celulares de NCDPB, en células de pacientes con NCDPB y en modelos murinos de esta enfermedad(27,28).

## 2.1. Farmacología

La citotoxina es una proteína de 524 aminoácidos, producida mediante tecnología de DNA recombinante en una línea celular de *Escherichia coli*. Está formada por IL-3 conjugada con TD, que ha sido diseñada sin su dominio receptor, ya que es la IL-3 la que actúa como tal. La molécula se une al receptor de IL-3, CD123, y posteriormente entra en la célula por endocitosis. Una vez dentro de la célula, el dominio catalítico de la TD se fragmenta por proteólisis y se transporta al citosol donde inhibe la síntesis proteica de la célula actuando sobre el factor de elongación 2 (EF2) inactivándolo y produciendo apoptosis (Figura 1)(1,14).

Figura 1.



## Forma farmacéutica y presentación

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril): 1 ml de concentrado de solución para perfusión contiene 1 mg de tagraxofusp. Cada vial contiene 1 mg de tagraxofusp y 50 mg de sorbitol (E420) como excipiente. Otros excipientes son trometamol, cloruro sódico y agua para preparaciones inyectables.

## **Posología y forma de administración**

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 progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El primer ciclo de tagraxofusp debe administrarse en el hospital. Se deben controlar los signos y síntomas de hipersensibilidad o SEC de los pacientes hasta al menos 24 horas después de la última perfusión.

## **2.2 Resultados de estudios y ensayos clínicos**

### **Ensayo clínico fase 1 con SL-401 (tagraxofusp). Expansión del ensayo NCT00397579**

En este estudio se incluyeron 11 pacientes con NCDPB como expansión del ensayo fase 1-2 de SL-401 en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas. En 7 de 9 pacientes evaluables (78%) se obtuvo respuesta con un ciclo de tagraxofusp a dosis de 12,5 µg/kg/día x 5 dosis (5 alcanzaron RC), con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses(27). Tres pacientes que respondieron inicialmente recibieron un segundo ciclo del fármaco cuando recayeron. Aunque, hubo algunos pacientes que presentaron síndrome de extravasación capilar (SEC) como efecto secundario, el fácil manejo de la toxicidad hizo que se siguiera con el desarrollo de este tratamiento para la NCDPB.

### **Tagraxofusp en monoterapia (STML-401-0114)**

El estudio piloto previo sirvió de base para lanzar el estudio STML-401-0114 (NCT02113982), un ensayo clínico multicéntrico fase 1-2 en el que se administraba tagraxofusp como monoterapia en sucesivos ciclos(6).

**Diseño:** el estudio se diseñó en varios estadios e incluyó pacientes con NCDPB que hubieran recibido o no un tratamiento previo para dicha enfermedad. Cada estadio representaba una fase separada del programa de desarrollo del fármaco. El estadio 1 siguió un diseño 3+3 donde se administraron dosis escaladas de tagraxofusp. No se identificó una dosis máxima tolerada, pero se seleccionó la dosis de 12 µg/kg para el estadio 2, que evaluó la eficacia y el perfil de seguridad del fármaco en 23 pacientes (13 en primera línea). El estadio 3 fue la cohorte pivotal para tratamiento en primera línea con la dosis de 12 µg/kg con el objetivo de demostrar la eficacia (13 pacientes). El estadio 4 proporcionó el acceso al fármaco en el seno del ensayo clínico (se incluyeron 2 pacientes que ya habían sido tratados previamente con otros fármacos). En todos los estadios tagraxofusp se administró en perfusión endovenosa diaria los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días.

Debido al riesgo de SEC los criterios de inclusión fueron estrictos: edad ≥18 años, estado general < 3 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), función hepática normal (bilirrubina total <1.5 g/dL, ALT/AST <2.5x valor superior del rango normal), función renal normal (creatinina <1.5 mg/dL), y función cardiopulmonar normal, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo

normal. La concentración de albúmina debía ser  $\geq 3.2$  g/dL. Durante el estadio 1 del ensayo se produjo una muerte debida a SEC grado 5, lo que llevó a elevar de 3 a 3,2 g/dL el nivel de albúmina.

La evaluación de la respuesta se realizó en las localizaciones principales de la enfermedad: piel, MO, ganglios linfático y afecciones extraganglionares. Se definió la RC como la desaparición de la enfermedad en todas las localizaciones inicialmente afectas. Se introdujo el término RC clínica (RCc) para los casos con lesiones cutáneas residuales. Este estudio no incluyó la evaluación del SNC.

Se incluyeron 47 pacientes, 32 en primera línea (mediana de edad 68 años, 81% varones) y 15 que habían recibido tratamiento anteriormente (mediana de edad 72 años, 87% varones). La mayoría tenía lesiones cutáneas (94%), con frecuente afección de otros órganos: MO (51%), ganglios linfáticos (45%), sangre (17%).

**Eficacia:** en los pacientes que recibieron 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de tagraxofusp en primera línea (n= 29) hubo una tasa de respuesta global de 90% y 72% de RC o RCc (54% en el estadio 3 pivotal). La probabilidad de SG a los 24 meses fue del 52%. Casi la mitad de los pacientes (45%) recibió un TPH en remisión después del tratamiento con tagraxofusp (10 alogénico y 3 autólogo). Las respuestas se produjeron después del primer o segundo ciclo, con una mediana hasta la respuesta de 43 días (extremos: 14-131). En los pacientes que habían recibido otro tratamiento previamente (N= 15) la tasa de repuesta global fue de 67% con una mediana hasta la respuesta de 24 días (extremos: 17-48). Un paciente de este grupo recibió un alo-TPH.

**Seguridad:** en el conjunto de pacientes incluidos los efectos adversos más frecuentes fueron elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia, edemas y trombocitopenia. Efectos adversos de grado 3 o superior se observaron en el 78% de los pacientes tratados en primera línea y en 87 % de los pacientes previamente tratados. Un efecto adverso importante fue el SEC, que se observó en 8 (18%) de los pacientes que recibieron la dosis más alta de tagraxofusp (12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Entre estos, 6 (14%) lo tuvieron grado 2, 1 (2%) grado 4 y 1 (2%) grado 5, que falleció. Una muerte adicional se produjo en un paciente que había recibido el medicamento a dosis de 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Después de este fallecimiento durante el estadio 1 del estudio hubo una enmienda del protocolo para proporcionar estrategias que mitigaran el riesgo de este efecto adverso. La mediana (extremos) de tiempo hasta la aparición del SEC fue de 5 días (4-51) y la mediana de duración de 4 (3-19). De los 8 casos de SEC, todos, menos 1, ocurrieron durante el primer ciclo. El mejor predictor de la aparición del SEC fue el descenso de la concentración de albúmina durante los días de inicio del tratamiento con tagraxofusp. El síndrome fue controlable con la monitorización y la aplicación temprana de las medidas para su tratamiento (Tabla 1).

**Tabla 1. Lista de efectos adversos de cualquier grado que se presentaron en al menos 15% de los pacientes.**

Adverse Event	No Previous Treatment (N = 32)	Previous Treatment (N = 15)	All Patients (N = 47)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Serious adverse event	13 (41)	10 (67)	23 (49)
Death from any cause	2 (6)	1 (7)	3 (6)
Any adverse event*	32 (100)	15 (100)	47 (100)
Alanine aminotransferase increased	22 (69)	8 (53)	30 (64)
Aspartate aminotransferase increased	21 (66)	7 (47)	28 (60)
Hypoalbuminemia	14 (44)	12 (80)	26 (55)
Peripheral edema	13 (41)	11 (73)	24 (51)
Thrombocytopenia	16 (50)	7 (47)	23 (49)
Fatigue	13 (41)	8 (53)	21 (45)
Nausea	15 (47)	6 (40)	21 (45)
Pyrexia	11 (34)	10 (67)	21 (45)
Weight increased	13 (41)	5 (33)	18 (38)
Hyperglycemia	11 (34)	6 (40)	17 (36)
Chills	9 (28)	7 (47)	16 (34)
Hypotension	7 (22)	6 (40)	13 (28)
Back pain	7 (22)	5 (33)	12 (26)
Appetite decreased	7 (22)	5 (33)	12 (26)
Headache	11 (34)	1 (7)	12 (26)
Anemia	8 (25)	3 (20)	11 (23)
Constipation	10 (31)	1 (7)	11 (23)
Hypocalcemia	7 (22)	4 (27)	11 (23)
Hypertension	6 (19)	4 (27)	10 (21)
Hypokalemia	6 (19)	4 (27)	10 (21)
Anxiety	6 (19)	3 (20)	9 (19)
Capillary leak syndrome	5 (16)	4 (27)	9 (19)
Hyponatremia	5 (16)	4 (27)	9 (19)
Dizziness	6 (19)	2 (13)	8 (17)
Hypomagnesemia	5 (16)	3 (20)	8 (17)
Neutropenia	3 (9)	5 (33)	8 (17)
Vomiting	6 (19)	2 (13)	8 (17)

#### Seguimiento a largo plazo del ensayo STML-401-0114

Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento a largo plazo del ensayo más grande realizado con tagraxofusp en NCDPB, que comprende la inclusión de pacientes en la fase de acceso continuado(29).

**Pacientes:** 84 pacientes (65 en primera línea y 19 refractarios/resistentes) tratados con tagraxofusp con la dosis de 12 µg/kg/día, durante los días 1-5 de cada ciclo de 21 días, con una mediana de seguimiento de 34 meses.

**Eficacia:** para los pacientes tratados en primera línea, la tasa de respuesta global fue de 75%, 57% RC+RCc. La mediana de tiempo hasta la remisión fue de 39 días (extremos: 14-131) y la mediana de duración de la RC+RCc de 24,9 meses. Diecinueve (51%) pacientes en RC+RCc recibieron un TPH (13 alogénico y 6 autólogo). En estos pacientes la mediana de SG fue de 38,4 meses (3,4-58,1), un 72% permaneció en remisión ≥ 12 meses después del trasplante.

**Seguridad:** los efectos adversos más frecuentes fueron: elevación de ALT (64%), AST (60%) e hipoalbuminemia (51%); la mayoría durante el primer ciclo y transitorios. La tasa de SEC fue de 21% con 7% grado  $\geq 3$ .

### **2.3 Resistencia a tagraxofusp**

Las células que desarrollan resistencia a tagraxofusp no suelen perder el receptor CD123 sino que adquieren resistencia a la TD mediante la metilación del ADN, que produce el silenciamiento de genes en la vía de síntesis de la diftamida, en concreto el gen *DPH1*(1). La diftamida es la diana de la TD. Además, las células que persisten después del tratamiento con tagraxofusp tienen aumentada la actividad apoptótica y la dependencia de la proteína antiapoptótica BCL2 (Figura 1). Estos datos son la base para la combinación de tagraxofusp con azacitidina y/o venetoclax en el tratamiento de la NCDPB.

### **2.4 Estudios de tagraxofusp en combinación con otros fármacos**

Basados en los mecanismos de resistencia al fármaco y en las dianas terapéuticas conocidas en la NCDPB, en la actualidad se están probando las siguientes combinaciones, según se tiene conocimiento(1,14):

Tagraxofusp con azacitidina y venetoclax (NCT03113643).

Tagraxofusp con decitabina (NCT03404193).

Tagraxofusp con quimioterapia (HCVAD/Mini-CVD) y venetoclax (NCT04216524).

### **2.5 Tagraxofusp en tratamiento de mantenimiento**

El fármaco se considera potencialmente útil para ser utilizado como tratamiento de mantenimiento. Actualmente se encuentra activo un ensayo clínico en el que se administra tagraxofusp en monoterapia después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH o auto-TPH) durante 24 meses (NCT04317781)(30).

## **3. DISCUSIÓN**

Tagraxofusp es el único fármaco aprobado para el tratamiento en monoterapia de la NCDPB en primera línea, tanto, por la FDA, como, por la EMA. Sin embargo, no todos los pacientes con esta enfermedad lo podrán recibir. En primer lugar, puede que el fármaco no pueda administrarse debido a alteraciones en los parámetros bioquímicos, como elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia o alteración de la función renal. Además, puede que haya pacientes con comorbilidades de base que no se podrán mejorar fácilmente, como es el caso de los pacientes con una fracción de eyección ventricular disminuida.

El estudio que ha llevado a la aprobación del tagraxofusp es un ensayo clínico fase 1-2, cuyos resultados se publicaron en 2018 y su actualización a largo plazo en 2022(6,29). El fármaco es eficaz y tiene una toxicidad aparentemente manejable. Los efectos adversos más frecuentes son la elevación de las transaminasas, la hipoalbuminemia y la trombocitopenia, que suelen aparecer únicamente durante el primer ciclo de tratamiento. Hay que destacar que el efecto adverso más



grave es el SEC, que produjo alguna muerte en la fase inicial del ensayo, pero no se han comunicado más fallecimientos por esta causa en la actualización del mismo, recientemente publicada(29).

Las principales limitaciones de la evidencia científica en favor del fármaco son la escasez de estudios, debida a la baja prevalencia de la NCDPB, y la falta de ensayos aleatorizados de fase 3, que comparen tagraxofusp con otras alternativas terapéuticas. En este sentido hay que apuntar que existen 2 estudios retrospectivos en los que la poliquimioterapia basada en la pauta HCVD mostró una mayor tasa de respuestas que tagraxofusp en el tratamiento de primera línea, aunque la supervivencia global fue similar(13,31).

Actualmente no existe un consenso sobre cuál es el mejor tratamiento de la NCDPB. Ante este escenario de poca evidencia científica, los expertos aconsejan que los pacientes se incluyan en ensayos clínicos, siempre que sea factible. Cuando esto no sea posible, se debería aplicar el tratamiento que se crea más adecuado teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de los fármacos, las preferencias del médico que atiende al paciente, así como la opinión del propio enfermo(2). Para los pacientes mayores, que son más vulnerables a la toxicidad de las pautas de quimioterapia, quizás tagraxofusp sea la opción más aconsejable. Siempre que no esté contraindicado debe considerarse realizar un alo-TPH durante la primera RC, que ha demostrado tener un beneficio claro en la supervivencia de los pacientes con NCDPB(1,2,23).

Los pacientes que reciban tagraxofusp deben estar monitorizados estrechamente para detectar los efectos adversos del fármaco más frecuentes como son la elevación de transaminasas, la hipoalbuminemia, las citopenias. Se recomienda una especial atención a la aparición del SEC dado que puede llegar a poner en peligro la vida del paciente.

#### **4. POSICIONAMIENTO DE LA SEHH**

Dada la evidencia científica existente, sobre todo la derivada del ensayo clínico STML-401-0114 y su seguimiento a largo plazo, se considera que tagraxofusp es una alternativa con eficacia terapéutica para el tratamiento de la NCDPB en primera línea y en paciente refractarios/recaídos, sobre todo en los pacientes de mayor edad en los que la poliquimioterapia puede ser peor tolerada o estar contraindicada.

La evidencia y la opinión de los expertos indican que los pacientes que respondan al tratamiento con tagraxofusp deben recibir un alo-TPH siempre que sea posible.

La toxicidad del fármaco es manejable y se presenta sobre todo durante el primer ciclo. El efecto adverso más grave registrado es el síndrome de extravasación capilar, que puede poner en riesgo la vida del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luskin MR, Lane AA. Tagraxofusp for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica*. 2023 (en prensa).
2. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, Wang E, Senapati J, Wilson NR, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. *Blood*. 2023; 141(6):567-78.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 140(11): 1200-28.1
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-19.
5. Centurión MÉ, Navarro JT, Millá F, Feliu E. [Plasmacytoid dendritic cell neoplasm in a 71 year-old male]. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137(4): 189-90.
6. 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; 380(17): 1628-37.
7. 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 Adv*. 2019; 3(24): 4238-51.
8. Dietrich S, Andrusis M, Hegenbart U, Schmitt T, Bellos F, Martens UM, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell transplantation with moderately reduced conditioning intensity. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(8): 1250-4.
9. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood*. 2015; 125(23): 3559-62.
10. Batta K, Bossenbroek HM, Pemmaraju N, Wilks DP, Chasty R, Dennis M, et al. Divergent clonal evolution of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and chronic myelomonocytic leukemia from a shared TET2-mutated origin. *Leukemia*. 2021; 35(11): 3299-303.
11. Bôle-Richard E, Pemmaraju N, Caël B, Daguindau E, Lane AA. CD123 and More: How to Target the Cell Surface of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Cancers*. 2022; 14(9): 2287.
12. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*. 2013; 98(2): 239-46.
13. 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; 6(10): 3027-35.
14. Adimora IJ, Wilson NR, Pemmaraju N. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): A promising future in the era of targeted therapeutics. *Cancer*. 2022; 128(16): 3019-26.

15. Angelova E, Audette C, Kovtun Y, Daver N, Wang SA, Pierce S, et al. CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 19; 104(4): 749-55.
16. Pemmaraju N, Marconi G, Todisco E, Montesinos P, Lane AA, Sweet K, et al. A Study of IMGN632, a Novel CD123-Targeting Antibody-Drug Conjugate, for Patients with Frontline and Relapsed/Refractory Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 4429.
17. Pemmaraju N, Martinelli G, Todisco E, Lane AA, Acuña-Cruz E, Deconinck E, et al. Experience with IMGN632, a Novel CD123-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Frontline Patients with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 1284.
18. Chahine C, Roos-Weil D, Saada V, Botton S de, Micol JB, Barete S, et al. Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Elderly Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20(12): e986-9.
19. Marmouset V, Joris M, Merlusca L, Beaumont M, Charbonnier A, Marolleau JP, et al. The lenalidomide/bortezomib/dexamethasone regimen for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematol Oncol*. 2019;37(4): 487-9.
20. Yang C, Fu C, Feng Y, Zhao S, Weng H, Zhang L, et al. Clinical efficacy of bortezomib and lenalidomide in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1525-7.
21. Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, Raj RV, El-Jurdi N, Majhail N, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol*. diciembre de 2017;179(5):781-9.
22. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Murthy HS, Ayala E, Kumar A. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is an Effective Treatment for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(11): 703-709.e1.
23. Pagano L, Zinzani PL, Pileri S, Quaglino P, Cuglievan B, Berti E, et al. Unmet Clinical Needs and Management Recommendations for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Consensus-based Position Paper From an Ad Hoc International Expert Panel. *HemaSphere*. 2023; 7(3):e841.
24. Frankel AE, McCubrey JA, Miller MS, Delatte S, Ramage J, Kiser M, et al. Diphtheria toxin fused to human interleukin-3 is toxic to blasts from patients with myeloid leukemias. *Leukemia*. 2000; 14(4): 576-85.
25. Alexander RL, Ramage J, Kucera GL, Caligiuri MA, Frankel AE. High affinity interleukin-3 receptor expression on blasts from patients with acute myelogenous leukemia correlates with cytotoxicity of a diphtheria toxin/IL-3 fusion protein. *Leuk Res*. 2001; 25(10): 875-81.
26. Frankel A, Liu JS, Rizzieri D, Hogge D. Phase I clinical study of diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 543-53.
27. 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; 124(3): 385-92.
28. Angelot-Delettre F, Roggy A, Frankel AE, Lamarthee B, Seilles E, Biichle S, et al. In vivo and in vitro sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent. *Haematologica*. 2015; 100(2): 223-30.

29. Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *J Clin Oncol*. 2022; 40(26): 3032-6.
30. M.D. Anderson Cancer Center. Tagraxofusp (SL-401) Therapy for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) Patients Post-Autologous or Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); Report No.: NCT04317781. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317781>
31. Yun S, Chan O, Kerr D, Vincelette ND, Idrees A, Mo Q, et al. Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. *Blood Adv*. 28 de julio de 2020;4(14):3435-42.