

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tagraxofusp (ELZONRIS®)
Stemline Therapeutics B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tagraxofusp.....	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Konstruktion von Tagraxofusp.....	9

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPDCN	Blastic Plasmocytoid Dendritic Cell Neoplasia (blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie)
DT	Diphtherietoxin
FDA	Food and Drug Administration
i.v.	intravenös
IC	Inhibition concentration
IL-3-Rezeptor/IL-3R	Interleukin-3-Rezeptor
kDa	Kilodalton
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tagraxofusp
Handelsname:	ELZONRIS
ATC-Code:	L01XX67

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16781063	EU/1/20/1504/001	1 mg in 1 mL	Einzeldosis-Fläschchen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tagraxofusp (SL-401, Elzonris®) ist ein neuartiges, gegen den Interleukin-3-Rezeptor (IL-3-Rezeptor) (CD123) gerichtetes Immuntoxin, das als Monotherapie bei blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (Blastic Plasmocytoid Dendritic Cell Neoplasia, BPDCN) zum Einsatz kommt.

Immuntoxine sind Moleküle, die ein Proteintoxin und einen Liganden enthalten, bei dem es sich entweder um einen Antikörper oder einen Wachstumsfaktor handeln kann. Der Ligand bindet an ein Antigen der Zielzelle, in diesem Fall an den IL-3-Rezeptor (CD123). Daraufhin internalisiert die Zielzelle das Immuntoxin und ermöglicht diesem die Migration zum Zytoplasma, wo es Apoptose induzieren und auf diese Weise die Tumorzelle abtöten kann (Abbildung 2-1) [1]. Immuntoxine erzielen ihre Wirkung in der Zelle auf verschiedenen Wegen, wovon einer darin besteht, die Proteinsynthese zum Erliegen zu bringen [2].

Die Beobachtung der ubiquitär hohen Expression von CD123 auf BPDCN-Zellen regte die Beurteilung von Tagraxofusp als potenzielle Therapie der BPDCN an [3]. Die unterschiedliche Überexpression von CD123 auf malignen Zellen im Vergleich zu normalen Zellen bietet die Chance für ein bedeutungsvolles therapeutisches Fenster, um maligne Zellen mit Tagraxofusp anzuvisieren und gleichzeitig die toxischen Wirkungen auf normales Gewebe auf ein Minimum zu beschränken. Die Machbarkeit wurde in Studien zu Tagraxofusp mit primären BPDCN-Blasten von Patienten und BPDCN-Zelllinien nachgewiesen. Nach den Ergebnissen dieser Studien sind BPDCN-Blasten hochsensitiv gegenüber Tagraxofusp, wobei die für die halbmaximale Hemmung benötigte mittlere inhibitorische Konzentration (inhibition concentration, IC50) bereits im femtomolaren Konzentrationsbereich erreicht wird [4; 5].

Frühe präklinische Studien zur Beurteilung der tumorhemmenden Wirkung von Diphtherietoxin (DT)-IL-3-Fusionsproteinen ergaben zudem, dass sich das DT-IL-3-Fusionsprotein selektiv zytotoxisch gegenüber myeloischen Leukämie-Zelllinien verhält, die den IL-3R exprimieren. Die mittlere inhibitorische Konzentration (inhibition concentration, IC50) lag im unteren picomolaren Bereich. Leukämische Vorläuferzellen von Patienten mit myeloischer Leukämie erwiesen sich als sensitiver gegenüber DT-IL-3-Fusionsprotein als normale Vorläuferzellen [2; 6]. Überdies korrelierte die Sensitivität gegenüber DT-IL-3-Fusionsprotein mit der Dichte des auf der Zelloberfläche exprimierten hochaffinen IL-3R [6; 7]. In Standard-Experimenten mit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Xenotransplantaten zeigte das DT-IL-3-Fusionsprotein tumorhemmende Wirkung bei immungeschwächten Mäusen, die Träger von humanen Akute myeloische Leukämie (AML)-Xenotransplantaten waren [2; 8].

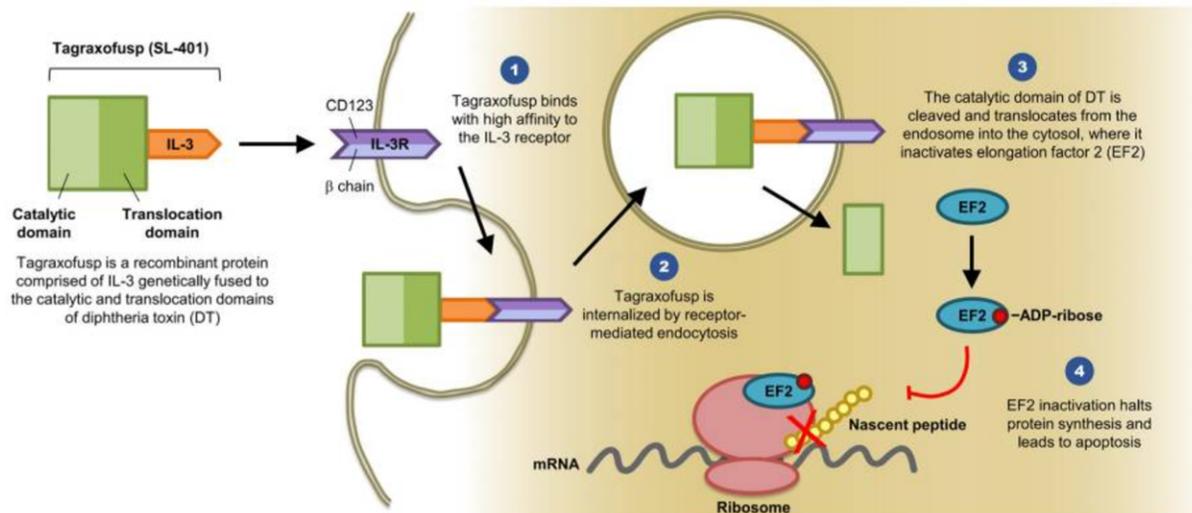


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tagraxofusp

Abkürzungen: IL-3, Interleukin 3. IL-3R, Interleukin 3 Rezeptor; DT, Diphtheria Toxin, EF2, Elongation Faktor 2; mRNA, Messenger Ribonucleic Acid; ADP, Adenosindiphosphat
Quelle: Alkharabsheh et al. 2019 [1]

Während Tagraxofusp ein neuartiges Protein ist, das speziell zur Behandlung von CD123-exprimierenden Tumorarten entwickelt wurde, findet die Entwicklung von Immuntoxinen bereits seit mehreren Jahrzehnten statt. Im Laufe dieser Zeit wurden zahlreiche Nachweise der Wirksamkeit („Proofs of Concept“) veröffentlicht [9].

Tagraxofusp ist ein rekombinantes Fusionsprotein. Das bedeutet, dass der Ligand und das Toxin in DNA codiert sind, die in Bakterien exprimiert wird. Nach der darauffolgenden Aufreinigung enthält das Immuntoxin den Liganden und das Toxin in fusionierter Form.

Das wirksame Molekül ist ein rekombinantes Fusionsprotein mit 524 Aminosäuren, das aus der DNA-Sequenz eines trunkierten DT besteht, die genetisch mit der DNA-Sequenz von humanem IL-3 fusioniert wurde (Abbildung 2-2) [10].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



Abbreviations: DT = diphtheria toxin; IL-3 = interleukin-3.

Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Konstruktion von Tagraxofusp

Quelle: Stemline 2018, CTD Summaries 2.4 Nonclinical overview [10]

Das vollständige Tagraxofusp-Protein besteht somit aus einem N-terminalen Methionin, gefolgt von den ersten 388 Aminosäuren von DT mit der katalytischen und der Translokationsdomäne. Dieses trunke DT-Fragment ist am C-Terminus über einen 2-Aminosäuren-Linker mit der vollständigen Aminosäuresequenz für humanes IL-3 verbunden. Folglich ist das Tagraxofusp-Protein in der Lage, DT gezielt gegen Zellen zu richten, die CD123 exprimieren.

Die Bindung an den IL-3R auf der Zelloberfläche löst die rezeptorvermittelte Endozytose von Tagraxofusp in Endosomen aus [11; 12]. In der sauren Umgebung der frühen Endosomen und Lysosomen entstehen in der DT-Domäne von Tagraxofusp Brüche im Loop zwischen der katalytischen und der Translokationsdomäne [13-15]. Anschließend vollzieht die Translokationsdomäne des DT weitere Konformationsänderungen, während derer ihre hydrophoben Helices in die endosomale Membran inserieren und eine Pore bilden, die die Passage der katalytischen Domäne des DT in das Zytosol erleichtert [16-18]. Dieser Prozess wird von mehreren zytosolischen Proteinen der Wirtszelle unterstützt [19; 20].

Die Exposition gegenüber der reduzierenden Umgebung des Zytosols hat die Dissoziation der katalytischen von der Translokationsdomäne von DT und der IL-3-Domäne zur Folge [21]. Im Zytosol katalysiert die katalytische DT-Domäne von Tagraxofusp die Übertragung von ADP-Ribose von Nicotinamidadenindinukleotid auf den Diphthamid-Rest des Elongationsfaktors 2 [22]. Dies führt zur irreversiblen Hemmung der Proteinbiosynthese und letztendlich zu Apoptose [23].

Das Molekulargewicht von Tagraxofusp beträgt 57,7 Kilodalton (kDa) [24]. Aufgrund seiner Größe steht nicht zu erwarten, dass es die Blut-Hirn-Schranke überwindet [25]. Tagraxofusp wird als intravenöse (i.v.) Injektion verabreicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Elzonris [®] wird angewendet in der Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)	Ja	07.01.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tagraxofusp (Elzonris[®]) entnommen [26].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Tagraxofusp (Elzonris[®]) stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tagraxofusp (Elzonris[®]) sowie aus Zulassungsunterlagen der EMA.

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Tagraxofusp stammen aus Zulassungsunterlagen der Food and Drug Administration (FDA) und der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) sowie mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Handsuche identifizierter Publikationen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alkharabsheh, O. & Frankel, A. E. 2019. Clinical Activity and Tolerability of SL-401 (Tagraxofusp): Recombinant Diphtheria Toxin and Interleukin-3 in Hematologic Malignancies. *Biomedicines*, 7.
2. Feuring-Buske, M., Frankel, A. E., Alexander, R. L., Gerhard, B. & Hogge, D. E. 2002. A diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein is cytotoxic to primitive acute myeloid leukemia progenitors but spares normal progenitors. *Cancer Res*, 62, 1730-6.
3. Julia, F., Dalle, S., Duru, G., Balme, B., Vergier, B., Ortonne, N., Vignon-Pennamen, M. D., Costes-Martineau, V., Lamant, L., Dalac, S., Delattre, C., Dechelotte, P., Courville, P., Carlotti, A., De Muret, A., Fraitag, S., Levy, A., Mitchell, A. & Petrella, T. 2014. Blastic

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol*, 38, 673-80.
4. Frankel, A. E., Woo, J. H., Ahn, C., Pemmaraju, N., Medeiros, B. C., Carraway, H. E., Frankfurt, O., Forman, S. J., Yang, X. A., Konopleva, M., Garnache-Ottou, F., Angelot-Delettre, F., Brooks, C., Szarek, M. & Rowinsky, E. 2014. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. *Blood*, 124, 385-92.
 5. Angelot-Delettre, F., Roggy, A., Frankel, A. E., Lamarthee, B., Seilles, E., Biichle, S., Royer, B., Deconinck, E., Rowinsky, E. K., Brooks, C., Bardet, V., Benet, B., Bennani, H., Benseddik, Z., Debliquis, A., Lusina, D., Roussel, M., Solly, F., Ticchioni, M., Saas, P. & Garnache-Ottou, F. 2015. In vivo and in vitro sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent. *Haematologica*, 100, 223-30.
 6. Frankel, A. E., McCubrey, J. A., Miller, M. S., Delatte, S., Ramage, J., Kiser, M., Kucera, G. L., Alexander, R. L., Beran, M., Tagge, E. P., Kreitman, R. J. & Hogge, D. E. 2000. Diphtheria toxin fused to human interleukin-3 is toxic to blasts from patients with myeloid leukemias. *Leukemia*, 14, 576-85.
 7. Alexander, R. L., Ramage, J., Kucera, G. L., Caligiuri, M. A. & Frankel, A. E. 2001. 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*, 25, 875-81.
 8. Yalcintepe, L., Frankel, A. E. & Hogge, D. E. 2006. Expression of interleukin-3 receptor subunits on defined subpopulations of acute myeloid leukemia blasts predicts the cytotoxicity of diphtheria toxin interleukin-3 fusion protein against malignant progenitors that engraft in immunodeficient mice. *Blood*, 108, 3530-7.
 9. Kreitman, R. J. 2009. Recombinant immunotoxins containing truncated bacterial toxins for the treatment of hematologic malignancies. *BioDrugs*, 23, 1-13.
 10. Stemline 2018. CTD Summaries 2.5 Clinical Overview.
 11. Gesner, T. G., Mufson, R. A., Norton, C. R., Turner, K. J., Yang, Y. C. & Clark, S. C. 1988. Specific binding, internalization, and degradation of human recombinant interleukin-3 by cells of the acute myelogenous, leukemia line, KG-1. *J Cell Physiol*, 136, 493-9.
 12. Rapoport, A. P., Luhowskyj, S., Doshi, P. & DiPersio, J. F. 1996. Mutational analysis of the alpha subunit of the human interleukin-3 receptor. *Blood*, 87, 112-22.
 13. Drazin, R., Kandel, J. & Collier, R. J. 1971. Structure and activity of diphtheria toxin. II. Attack by trypsin at a specific site within the intact toxin molecule. *J Biol Chem*, 246, 1504-10.
 14. Gordon, V. M., Klimpel, K. R., Arora, N., Henderson, M. A. & Leppla, S. H. 1995. Proteolytic activation of bacterial toxins by eukaryotic cells is performed by furin and by additional cellular proteases. *Infect Immun*, 63, 82-7.
 15. Tsuneoka, M., Nakayama, K., Hatsuzawa, K., Komada, M., Kitamura, N. & Mekada, E. 1993. Evidence for involvement of furin in cleavage and activation of diphtheria toxin. *J Biol Chem*, 268, 26461-5.
 16. Boquet, P., Silverman, M. S., Pappenheimer, A. M., Jr. & Vernon, W. B. 1976. Binding of triton X-100 to diphtheria toxin, crossreacting material 45, and their fragments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 73, 4449-53.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Donovan, J. J., Simon, M. I., Draper, R. K. & Montal, M. 1981. Diphtheria toxin forms transmembrane channels in planar lipid bilayers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78, 172-6.
18. Kagan, B. L., Finkelstein, A. & Colombini, M. 1981. Diphtheria toxin fragment forms large pores in phospholipid bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78, 4950-4.
19. Ratts, R., Trujillo, C., Bharti, A., vanderSpek, J., Harrison, R. & Murphy, J. R. 2005. A conserved motif in transmembrane helix 1 of diphtheria toxin mediates catalytic domain delivery to the cytosol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 15635-40.
20. Ratts, R., Zeng, H., Berg, E. A., Blue, C., McComb, M. E., Costello, C. E., vanderSpek, J. C. & Murphy, J. R. 2003. The cytosolic entry of diphtheria toxin catalytic domain requires a host cell cytosolic translocation factor complex. *J Cell Biol*, 160, 1139-50.
21. Collier, R. J. & Kandel, J. 1971. Structure and activity of diphtheria toxin. I. Thiol-dependent dissociation of a fraction of toxin into enzymically active and inactive fragments. *J Biol Chem*, 246, 1496-503.
22. Honjo, T., Nishizuka, Y. & Hayaishi, O. 1968. Diphtheria toxin-dependent adenosine diphosphate ribosylation of aminoacyl transferase II and inhibition of protein synthesis. *J Biol Chem*, 243, 3553-5.
23. Kochi, S. K. & Collier, R. J. 1993. DNA fragmentation and cytolysis in U937 cells treated with diphtheria toxin or other inhibitors of protein synthesis. *Exp Cell Res*, 208, 296-302.
24. FDA 2018. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, Application Number: 761116Orig1s000, Summary review [Online]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761116Orig1s000SumR.pdf.
25. Banks, W. A. 2009. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*, 9 Suppl 1, S3.
26. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elzonris®- Stand: Januar 2021.