

Rezidierte oder fortgeschrittene T-ALL und T-LBL

Wirkansatz, pharmakologische Eigenschaften und klinische Ergebnisse mit Atriance[®] (Nelarabin)





Die Erkrankungen 1/2

- T-ALL
- Akute lymphoblastische Leukämie vom T-Zell Typ (Immunabwehr)
- Seltene, schwer zu behandelnde Erkrankung
- Tritt bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen
- T-LBL
- Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom (NHL)
- Häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen
- T-Zellen
Ausgangspunkt der Erkrankung, mit „leukämischem“ Verlauf



Die Erkrankungen 2/2

- Prognose der T-ALL: ORR ~90%, DFS 30-60%
- Ungünstig:
 - „Early-“ (CD7+) und
 - „Mature-“ (CD3+, CD1a-)
T-ALL →
 - Dort DFS max. 30%
 - Rezidive
- Abgrenzung T-ALL ↔ T-LBL:
Infiltrationsgrad im Knochenmark
 - > 25% im KM → T-ALL
- Behandlung analog zur ALL-Therapie

Hoelzer & Gökbuget in:
Seeber/Schütte Therapiekonzepte Onkologie, 5. Aufl. 2007

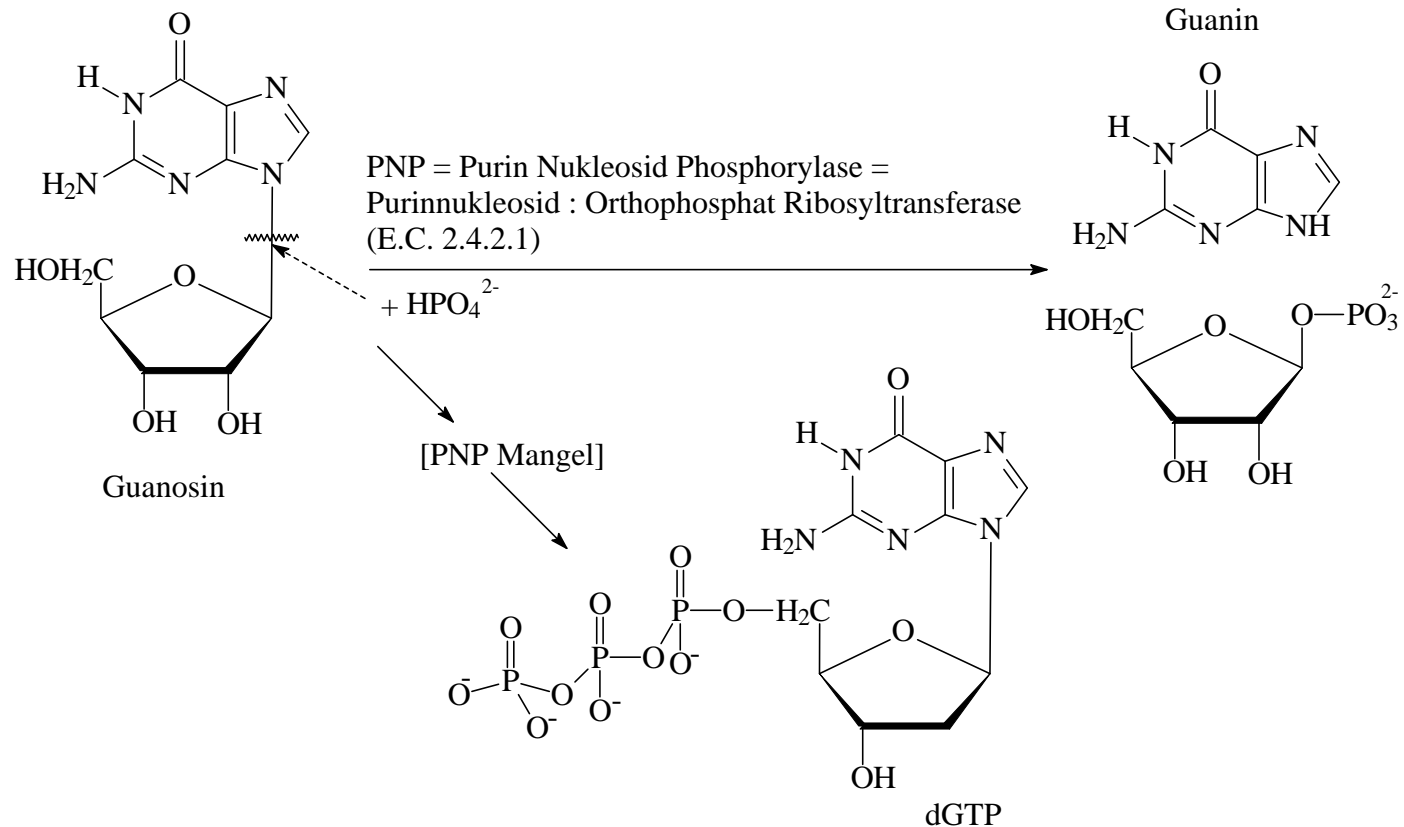


Beobachtung 1975-1978

- Purinnukleosid Phosphorylase (PNP) – Mangel führt zu T-Zell Lymphopenie
- Grund: Dysfunktionen in der zellulären Purinwiederverwertung
 - Purin Salvage Pathway
- Folge: Erhöhte Mengen an
 - Desoxyguanosin im Plasma und
 - Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) in den Zellen
 - dGTP ist T-Zell toxisch

Giblett et. al. Lancet 1975; 1: 1010-1013
Cohen et. al. J Clin Invest 1978; 61: 1405-1409

Beobachtung 1975-1978



- dGTP ist T-Zell toxisch
 - Grund: spätere Folie



Weitere Forschung ergibt

- B-Lymphozyten akkumulieren weniger Guaninnukleoside und sind weniger empfindlich
 - Schnelle Katabolisierung in B Zellen
- Ungleichgewicht zwischen PNP
 - Spaltung/Abbau ↓
- und Desoxyribonukleosidkinasen
 - Phosphorylierung/Aktivierung ↑
 - Kinasen prädominant im lymphoiden System
 - Besonders in T-Zellen
- PNP-Defizienzmodelle zeigen: Arabinosylguanin (**Ara-G**) ist recht spezifisch T-Zell toxisch
 - T-Lymphozyten, T-lymphoblastoide Zellen

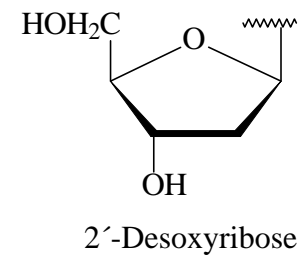
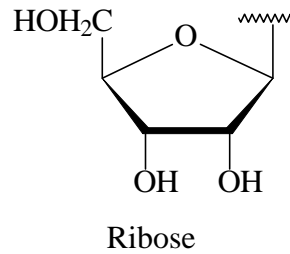
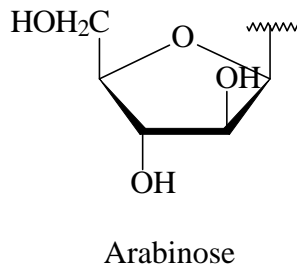
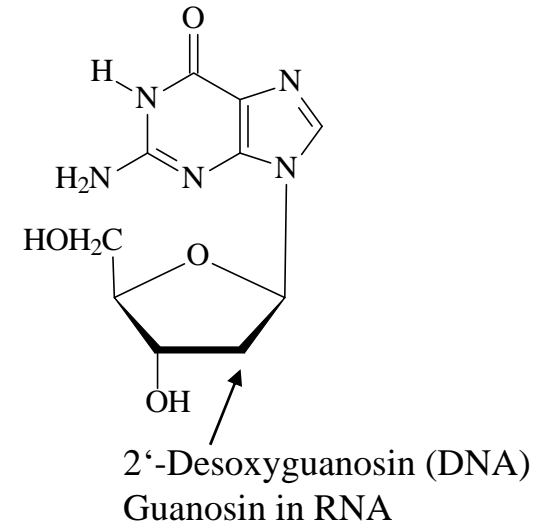
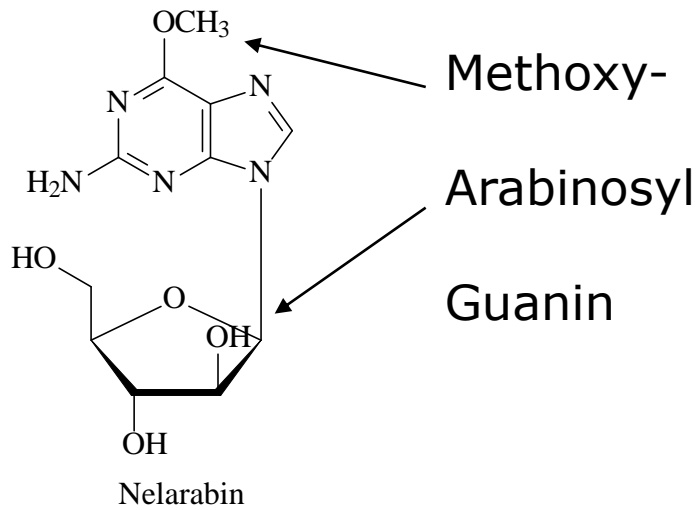
Mitchell et. al. Proc Natl Acad Sci USA 1978, 75: 5011-5014
Osborne & Scott Biochem J 1983; 214: 711-718
Fairbanks et. al. J Immunol 1990, 144: 485-491
Lambe et. al. Cancer Res 1995, 55:3352-3356



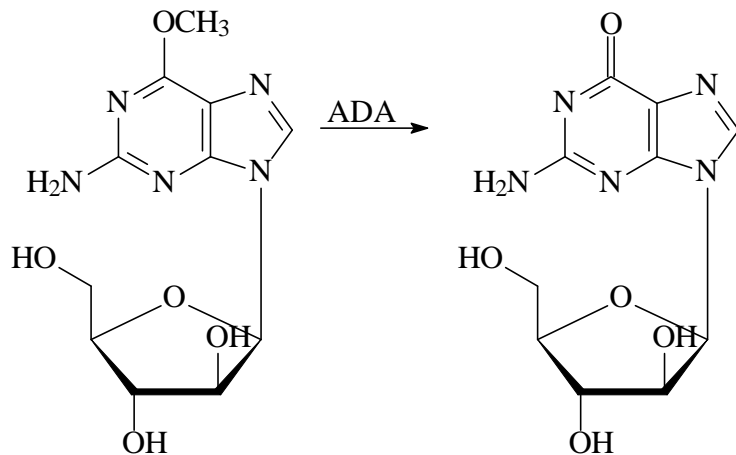
Probleme und Lösungen

- T-Zell toxisches dGTP kann nicht infundiert werden, da es durch erythrozytäre PNP gespalten würde
- Ara-G ist T-Zell toxischer als dGTP
- Ara-G ist schlecht wasserlöslich
 - [Cohen et. al. Blood 1983; 61: 660-666](#)
- Aufwendig zu synthetisieren (traditionell)
 - [s. Reist & Goodman Biochemistry 1964; 3: 15-18](#)
- Weiterentwicklung: Nelarabin
 - enzymatische Synthese
 - [Krenitsky et. al. Carbohydrate Res 1981; 97: 139-146](#)
 - [Lambe et. al. Cancer Res 1995, 55: 3352-3356](#)
 - 10-fach löslicher als Ara-G
 - 8-8,1 g/l bei pH = 5-9
 - [Sicherheitsdatenblatt Nelarabin, GSK](#)
 - Prodrug

Nelarabin



Nelarabin – aktivierender Metabolismus



Nelarabin

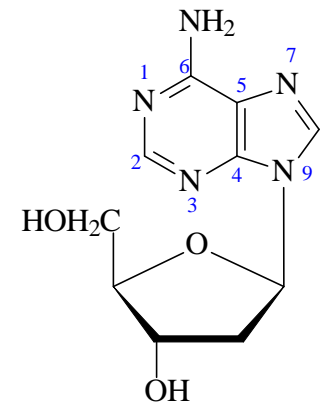
Arabinosylguanin

ADA = Adenosindesaminase

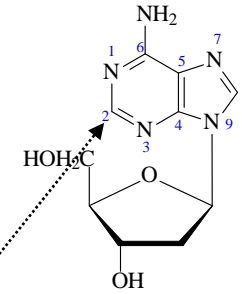
Entfernt:

- Amino-
- Chloro
- Hydroxylamino-
- Methoxy-
- Methoxyamino-

Substituenten von Position 6
der Purinribonukleosiden

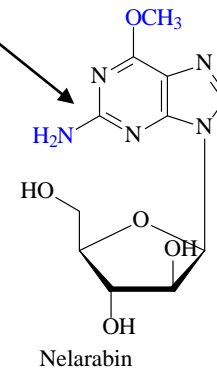


Nelarabin und ADA



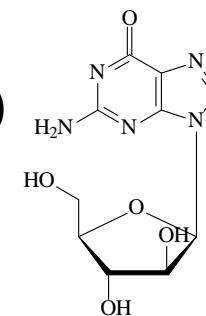
Substituenten in Position 2
beeinflussen die Hydrolysegeschwindigkeit V

- Amino-
 - Chloro
 - Fluoro-
- Substituenten reduzieren V von Adenosin



Aber eine Aminogruppe erhöht V bei 6-Methoxypurinnukleosiden
[Maguire & Sim Eur J Biochem 1971; 23: 22-29](#)

Diese Struktur liegt bei Nelarabin vor
Daher schnelle Umsetzung zu Arabinosylguanin (**Ara-G**)



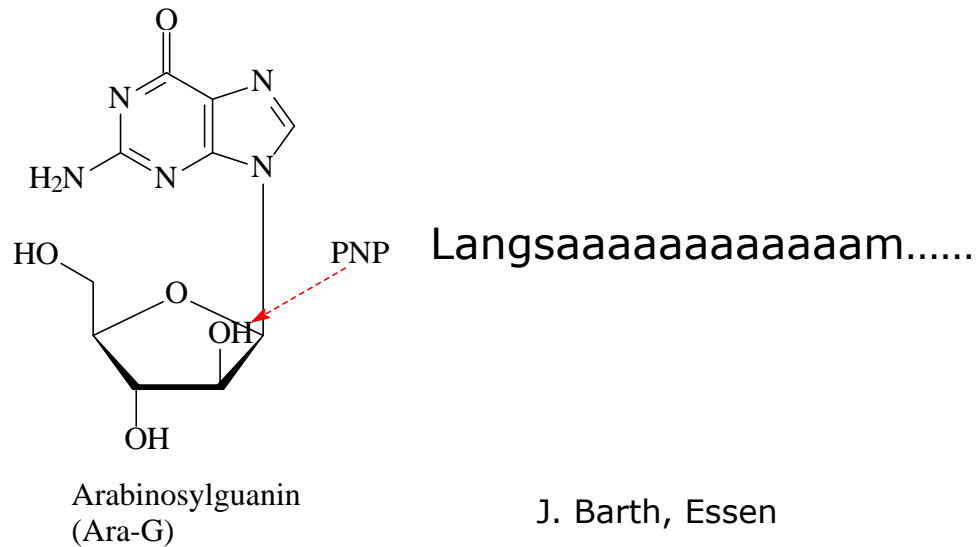
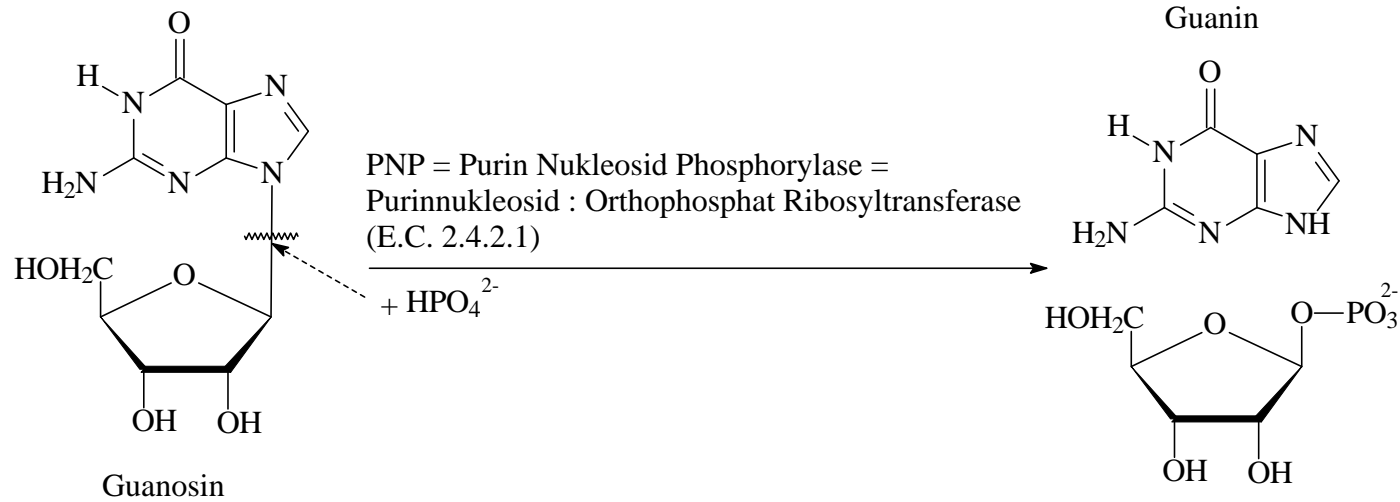
Arabinosylguanin
(Ara-G) 10



Ara-G – weiterer Metabolismus

- Phosphorylierung über das 5'-Monophosphat zum 5'-Triphosphat (**Ara-GTP**)
 - Durch Desoxyguanosinkinase aber
 - Auch via (mitochondrialer) Desoxycytidinkinase
 - [Lambe et. al. Cancer Res 1995, 55: 3352-3356](#)
 - [Rodriguez et.al. Cancer Res 2002; 62: 3100-3105](#)
- Hohe Aktivität & Affinität in Thymozyten
- Akkumulation in leukämischen Blasten
- Relativ PNP-resistent bzw. gewisse PNP-Hemmung durch **Ara-G**
 - Wahrscheinlich wg. epimerer OH-Gruppe der Arabinose (?)

Ara-G – PNP-Resistenz





Zytotoxizität 1/2

- Akkumulation von dGTP hemmt die Ribonukleotidreduktase (RR)
 - RR: Reduktion von Nukleosiddiphosphaten zu korrespondierenden 2'-Desoxyderivaten
- Folge
 - Depletion von Desoxynukleosiden bes. des dCTP-Pools
 - Hohe Affinität der Cytidinkinase zu Ara-G
 - Gehemmte DNS-Synthese
- Gleiche Reaktion von Ara-GTP auf RR wahrscheinlich
- Hemmt auch die DNA-Polymerasen- α , - β , - δ , - ϵ
 - Cohen et. al. Blood 1983; 61: 660-666
 - Lambe et. al. Cancer Res 1995, 55: 3352-3356
- Konkurrenz um den Einbau in DNA



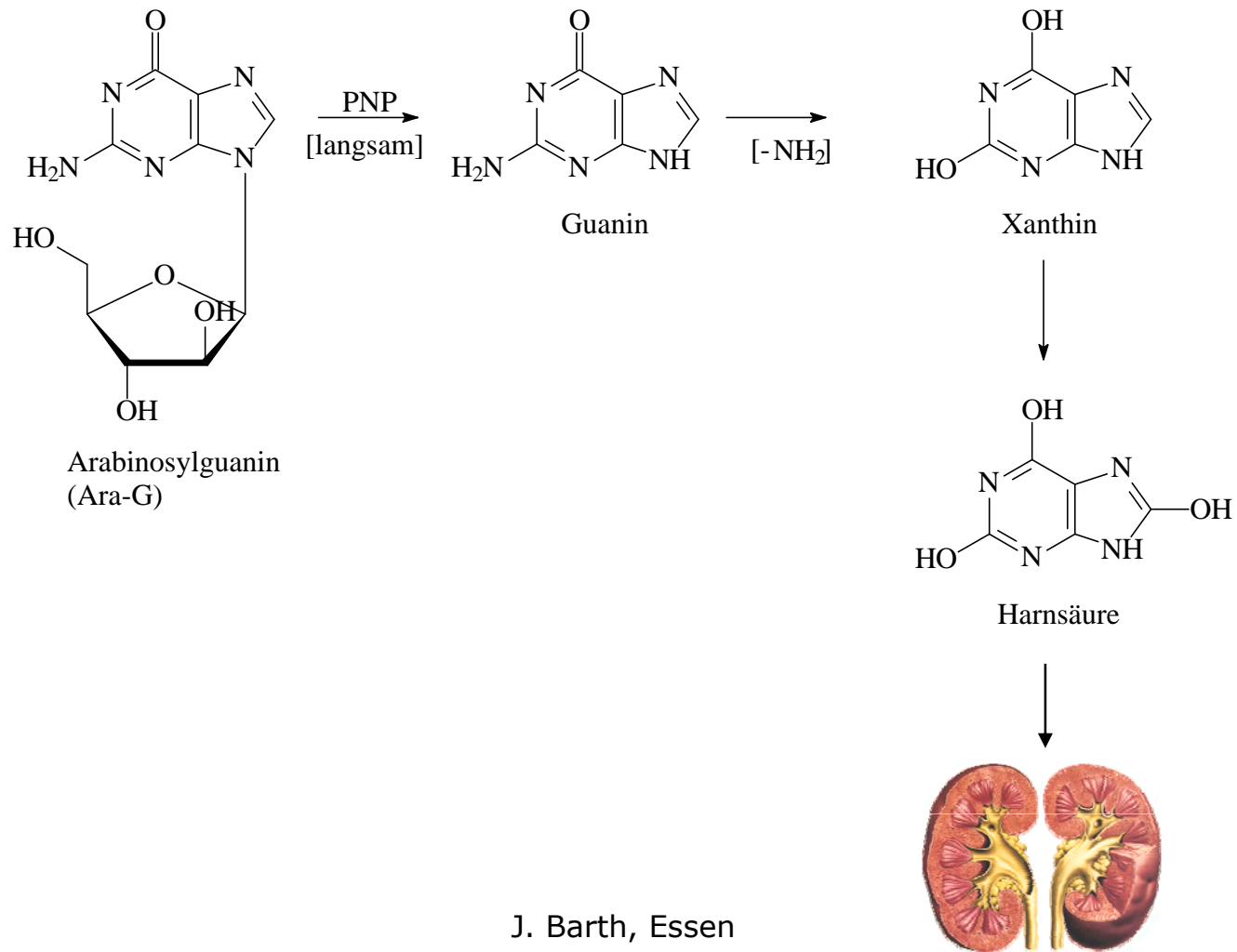
Zytotoxizität 2/2

- Konkurrenz um den Einbau in DNA
- **Ara-GTP** wirkt –wie andere Ara-Nukleosidtriphosphat(derivate)- als Kettenabbruch-Nukleotidanalogen
- Ara-Nukleosidtriphosphate hemmen die DNA-Primase (allg.)

Lambe et. al. *Cancer Res* 1995, 55: 3352-3356

- Summeneffekt: Hemmung der DNA-Synthese über diverse Enzyme
 - RR (s.o.)
 - DNA-Polymerasen (s.o.)
 - DNA-Primase (s.o.)

Katabolismus



Zusammengefasste Kinetik

- Schnelle Umwandlung in Ara-G durch ADA
 - 94% der Nelarabindosis binnen 1 h

Kisor et .al. J Clin Oncol 2000; 18: 995-1003

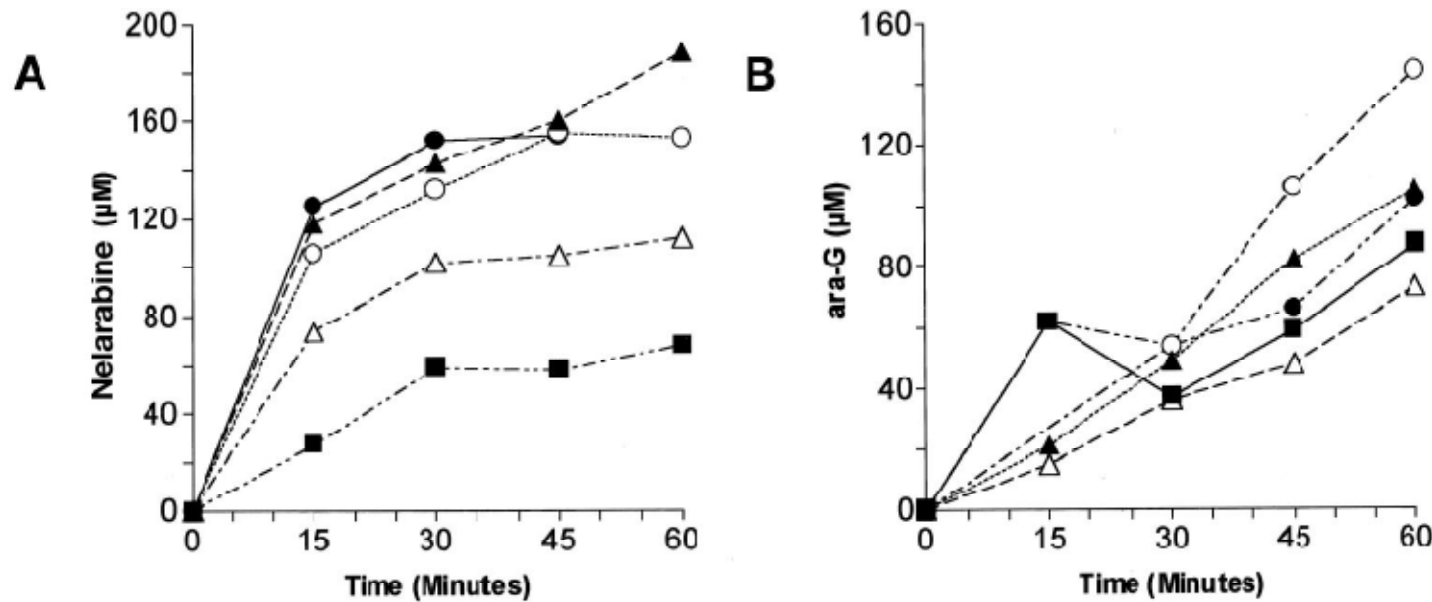


Fig 2. Plasma concentration-versus-time data for (A) nelarabine and (B) ara-G during a 60-minute infusion of nelarabine in five adult patients.



Zusammengefasste Kinetik

- Schnelle Umwandlung in Ara-G durch ADA
 - 94% der Nelarabindosis binnen 1 h

Kisor et .al. J Clin Oncol 2000; 18: 995-1003
- $T_{1/2}$ Ara-G: 3 h
- C_{\max} -Ara-G: Infusionsende
- Renale Elimination
 - Nelarabin 4,3% nach 24 h
 - Ara-G 23,2% nach 24 h



Zulassung Nelarabin

- Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie
 - T-ALL
- Lymphoblastischem T-Zell-Lymphom
 - T-LBL
- Deren Erkrankung auf vorangegangene Behandlungen mit **mindestens zwei (!)** Chemotherapieschemata **nicht** angesprochen hat oder **rezidiert** ist.



Klinische Daten - Phase-II-Zulassungsstudien

- Erwachsene
 - CALGB 19801
 - Offen, multizentrisch
- 16-65 Jahre
- Schema:
1500 mg/m² d 1, 3, 5
alle 21 d
- Stratifikation
 - 1 Induktionsschema
 - ≥ 2 Induktionsschema
- Kinder
 - COG P9673
 - Offen, multizentrisch
- 2-21 Jahre
- Schema:
650 mg/m² d 1-5
alle 21 d
- Stratifikation
 - **Stratum 1:** Patienten mit ≥ 25 % Blasten im Knochenmark während des **ersten** Rezidivs
 - **Stratum 2:** Patienten mit ≥ 25 % Blasten im Knochenmark während des **\geq zweiten** Rezidivs
 - **Stratum 3:** ZNS-Befall
 - **Stratum 4:** Patienten mit extramedullärem (nicht-ZNS) Rezidiv



Definition des Ansprechens

- „CR“ definiert als Blastenzahl im Knochenmark ≤ 5 %
- Keine weiteren Anzeichen der Krankheit und
- Vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes

- „CR*“ definiert als komplette Remission
- Mit oder ohne vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes

- Die Dauer der CR* wird vom Datum der Remission bis zum Datum eines Rezidivs gerechnet und kann eine nachfolgende Stammzelltransplantation einschließen

Klinische Wirksamkeit

	CALGB 19801	COG P9673
	≥ 2 vorangegangene CTX (n = 28)	≥ 2 vorangegangene CTX (n = 39)
CR*, n [95 % KI]	6 (21 %) [8 %; 41 %]	9 (23 %) [11 %; 39 %]
CR, n [95 % KI]	5 (18 %) [6 %, 37 %]	5 (13 %) [4 %; 27 %]
Zeit bis CR* Dauer der CR*	2,9 -11,7 Wo 15-195+ Wo	4,5-36,4 Wo
Medianes Gesamtüberleben [95 % KI]	20,6 Wo [10,4; 36,4]	13,1 Wo [8,7;17,4]

CR=komplette Remission

CR*=komplette Remission mit oder ohne vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes



Potenzial Nelarabin

- Rezidierte und refraktäre T-ALL und T-LBL haben eine schlechte Prognose
- Die Prognose nimmt mit der Anzahl vorangegangener Therapien ab
- Eine allogene Stammzelltransplantation ist eine potenziell *kurative* Behandlung
- Voraussetzung hierfür: Das Erreichen einer kompletten Remission (CR)
- **Nelarabin kann auch im zweiten Rezidiv komplette Remissionen (CR) erzielen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern**



Sicherheitsprofil

- Das Sicherheitsprofil aus den Zulassungsstudien bei den empfohlenen Dosierungen von Nelarabin (Atriance®) für Erwachsene (1500 mg/m²) und Kinder (650 mg/m²) basiert auf den Daten von 103 Erwachsenen sowie 84 pädiatrischen Patienten
- Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren
 - Müdigkeit
 - Magen-Darm-Störungen
 - hämatologische Störungen
 - Atemwegserkrankungen
 - zentralnervöse Störungen und
 - Fieber
- Die **Neurotoxizität** ist die **dosislimitierende** Toxizität einer Therapie mit Nelarabin

Übersicht über die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen* mit Nelarabin bei Erwachsenen

	Anzahl (%) der Patienten (n=103)**					Gesamt
	Grad der Toxizität					
	Nicht bekannt	1	2	3	4+***	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1)	17 (17)	5 (5)	5 (5)	0	27 (26)
Myalgie	0	6 (6)	3 (3)	1 (1)	0	10 (10)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1)	47 (46)	29 (28)	7 (7)	2 (2)	64 (62)
Schwindel	0	12 (12)	6 (6)	0	0	18 (17)
Vermindertes Tastgefühl	1 (1)	3 (3)	10 (10)	2 (2)	0	16 (16)
Parästhesie	0	7 (7)	4 (4)	0	0	11 (11)
Periphere sensorische neurologische Störungen	0	6 (6)	6 (6)	0	0	12 (12)
Somnolenz	0	19 (18)	2 (2)	0	0	21 (20)

* $\geq 10\%$ der Patienten betroffen, nach maximalem Grad

** Pat. aus den Studien CALGB 19801 und PGAA2003 (chronisch lymphatische Leukämie)

*** Grad-5-Ereignisse wurden in der Spalte Grad 4+ angegeben und sind in der Zahl berücksichtigt

Überblick über die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Dosisgruppe mit 650 mg/m²)

	Anzahl (%) der Patienten (n=84)				
	Grad der Toxizität				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4+ ^a	Gesamt
Erkrankungen des Nervensystems	8 (10)	10 (12)	9 (11)	3 (4)	23 (27)
Periphere sensorische neurologische Störungen	0	0	5 (6)	0	5 (6)
Kopfschmerzen	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	4 (5)
Somnolenz	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0	4 (5)
Vermindertes Tastgefühl	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0	4 (5)
periphere neurologische Störungen	0	3 (4)	1 (1)	0	4 (5)

a - Grad-5-Ereignisse wurden in der Spalte Grad 4+ angegeben. 3 Patienten erlitten ein tödliches Ereignis (Neutropenie und Fieber, Status epilepticus/Krampfanfall und Pilzpneumonie).



Neurologische unerwünschte Ereignisse

- **Die Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität von Atriance®**
- Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer neurologischen Toxizität hin überwacht werden
- Anzeichen einer Neurotoxizität beinhalten
 - Somnolenz
 - Verwirrtheit
 - Konvulsionen
 - Ataxie
 - Parästhesien und
 - vermindertes Tastgefühl
- Eine schwere neurologische Toxizität kann sich als Koma, Status epilepticus, Demyelinisierung oder aufsteigende Neuropathie ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom manifestieren



Neurologische unerwünschte Ereignisse



- **Atriance[®] muss beim ersten Anzeichen eines neurologischen Ereignisses vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden**
- **Patienten, die zuvor oder gleichzeitig mit einer intrathekalen Chemotherapie oder zuvor mit einer kraniospinalen Bestrahlung behandelt wurden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse**
 - Eine gleichzeitige intrathekale Therapie und/oder eine kraniospinale Bestrahlung wird nicht empfohlen
- **Daher CAVE:**
 - Krampfanfälle in der Vorgeschichte
 - Neurologische Toxizität \geq Grad 3 während der vorangegangenen Therapie
 - Vorbestehende Neuropathie \geq Grad 2



Weitere Sicherheitshinweise

- Unter der Therapie mit Nelarabin kann es zu
 - Leukopenie
 - Thrombozytopenie
 - Anämie und
 - Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie) kommen
- → Regelmäßig großes Blutbild (einschließlich Thrombozytenzahlen)
- Prophylaktische i.v. Hydratationstherapie bei Patienten mit Tumor-Lyse-Syndrom Risiko empfohlen
 - Allopurinol bei Patienten mit Hyperurikämie-Risiko in Betracht ziehen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

- Nelarabin wurde nicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen untersucht
- Keine nephrotoxischen Metabolite aber
 - Katabolit: Harnsäure → 
 - Tumor-Lyse-Syndrom möglich → 
- Nelarabin hemmt folgende CYP-Isoenzyme nicht:
 - 1A2
 - 2A6
 - 2B6
 - 2C8
 - 2C9
 - 2C19
 - 2D6
 - **3A4**

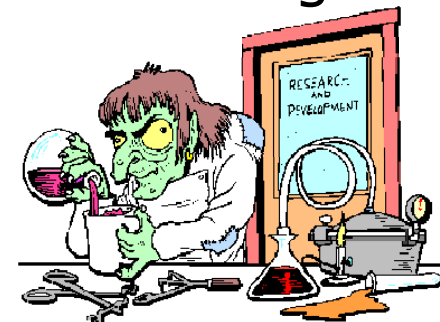


Sonstiges

- Natrium-Warnhinweis
 - Enthält 1,725 mg/ml (75 μ mol) Natrium
 - 2 m² KOF \rightarrow Dosis = 3 g = 600 ml = 1035 mg Na⁺
 - Patienten mit Natriumrestriktion
- Ältere Patienten
 - In einer exploratorischen Analyse schien ein höheres Alter (bes. \geq 65 J) mit einer erhöhten Häufigkeit unerwünschter **neurologischer** Ereignisse einherzugehen
- Dosierung bei Kindern
 - Begrenzte klinisch-pharmakologische Daten bei Patienten unter 4 Jahren verfügbar
 - In klinischen Studien: 650 mg/m² als auch 1.500 mg/m² vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten zwischen 16 und 21 Jahren gegeben
 - Der verschreibende Arzt sollte sorgfältig abwägen, welches Schema für die Behandlung von Patienten in dieser Altersgruppe geeignet ist

Stabilität der Infusionslösung

- Fertige Lösung mit 5 mg/ml
 - 62,5% der max. Löslichkeit (8 g/L)
Sicherheitsdatenblatt Nelarabin, GSK
 - 250 mg/Vial
 - Bei RT stabil
- Wird ohne weitere Trägerlösung in ein Leerbehältnis gegeben
- Derzeitige Datenlage: 8 h stabil bei RT
 - Wünschenswert: weitere Untersuchungen
 - Die „Freitagsleukämie“



juergen.barth@uk-essen.de

