

Nelarabina

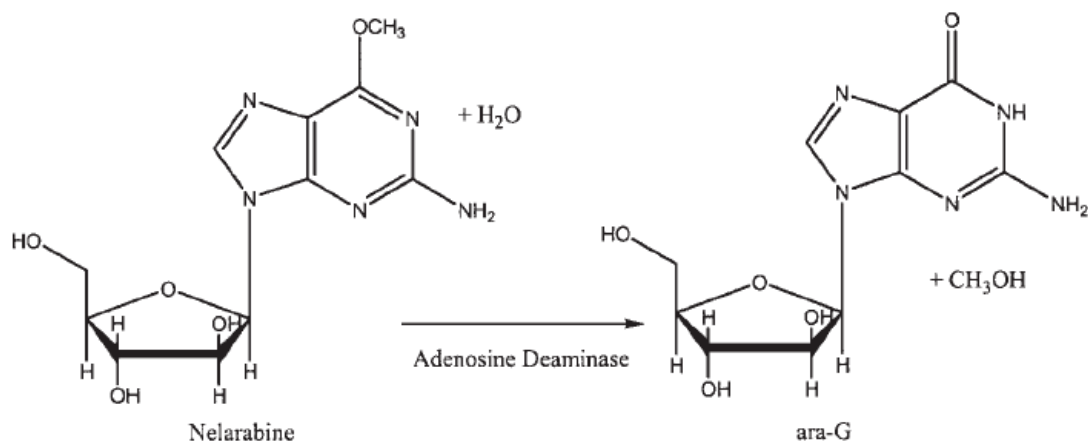
Nombre Comercial: **ATRIANCE**®

INTRODUCCION

Nelarabina es un fármaco clasificado dentro de los agentes antineoplásicos¹: un antimetabolito nucleósido análogo de la purina.

Es un profármaco del análogo de desoxiguanosina ara-G². Nelarabina es desmetilado rápidamente por la adenosina desaminasa (ADA) a ara-G y posteriormente es fosforilado intracelularmente por la desoxiguanosina kinasa y la desoxicitidina kinasa a su metabolito 5'-monofosfato. El metabolito monofosfato es convertido a la forma activa 5'-trifosfato, ara-GTP. La acumulación de ara-GTP en los blastos leucémicos permite la incorporación preferente de ara-GTP en el ácido desoxirribonucleico (ADN), conduciendo a la inhibición de la síntesis del ADN. Esto da lugar a la muerte celular.

Otros mecanismos pueden contribuir a los efectos citotóxicos de nelarabina. *In vitro*, las células T son más sensibles que las células B a los efectos citotóxicos de nelarabina.



Nelarabina está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) que no hayan respondido o que hayan recaído tras el tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia.

La dosis recomendada de nelarabina en adultos es de 1.500 mg/m², administrada por vía intravenosa, durante dos horas, en los días 1, 3 y 5 y repetida cada 21 días.

La dosis recomendada de nelarabina en niños y adolescentes menores de 21 años es de 650 mg/m², administrada por vía intravenosa, durante una hora cada día, durante 5 días consecutivos y repetida cada 21 días.

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de 650 mg/m² y 1.500 mg/m² en pacientes con edades comprendidas entre 16 y 21 años. La eficacia y seguridad fue similar para ambos regímenes. El médico prescriptor debe evaluar cuál es el régimen apropiado cuando esté tratando pacientes de este grupo de edad.

El desarrollo de Nelarabina es el resultado de la colaboración entre GSK y la comunidad científica (específicamente el National Cancer Institute, el Children's Oncology Group y el Cancer and Leukaemia Group B).

El largo proceso de investigación que dio lugar al desarrollo de Nelarabina se inició bajo el liderazgo de Gertrude Elion, galardonada con el Premio Nobel de Medicina en 1988. Nelarabina fue clasificado como medicamento huérfano, recibiendo aprobación acelerada por la FDA³ en octubre de 2005 y por la EMEA⁴ en agosto de 2007. Se comercializa en Europa con el nombre de Atriance®.

ENSAYOS CLINICOS

La aprobación de Nelarabina para el tratamiento de la LLA-T y del LLB-T en recaída o refractario en monoterapia se basó en los datos de eficacia y seguridad obtenidos de dos ensayos clínicos fase II realizados en población pediátrica y adultos.

El primer estudio⁵ se realizó en 121 pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 21 años de edad con LLA-T y LLB-T en recaída o refractario estratificados en 4 grupos dependiendo del lugar de la

recaída y el número de recaídas previas. El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (TRG).

Basándose en datos de los estudios de fase I la dosis inicial de Nelarabina fue de 1.2 g/m² administrada en infusión intravenosa durante 1 hora al día durante 5 días consecutivos en ciclos de 21 días.

Debido a la neurotoxicidad se disminuyó la dosis a 900 mg/m² y más tarde volvió a reducirse hasta 650 mg/m². De forma adicional para los pacientes en los estratos 3 y 4 (pacientes con recaídas en el SNC o extramedulares) la dosis se redujo hasta los 400 mg/m².

Entre los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de Nelarabina se documentó 31 episodios de neurotoxicidad de grado 3 o superior (27 pacientes, 18%).

106 pacientes fueron evaluados para respuesta obteniéndose una TRG del 55% en el estrato 1 (LLA-T primera recaída), una TRG del 27% en el estrato 2 (LLA-T segunda recaída), una TRG del 33% en el estrato 3 (LLA-T o LLB-T recaída al SNC) y una TRG del 14% en el estrato 4 (LLA-T o LLB-T recaída extramedular).

8 de 22 pacientes que tenían una citología positiva en LCR antes de recibir la medicación de estudio y se hicieron las punciones lumbares programadas, tenían una citología negativa en LCR en el momento de la punción lumbar del día 7, antes de recibir la terapia intratecal.

El segundo estudio⁶ se realizó en 39 pacientes adultos mayores de 16 años con LLA-T o LLB-T en recaída o refractario, 11 (28%) de ellos habían recibido un régimen de quimioterapia de inducción previo y 28 (72%) de ellos habían recibido 2 o más regímenes previos. 19 pacientes (49%) habían sido refractarios a la terapia de inducción recibida más recientemente. 3 pacientes fueron tratados con una dosis inicial de Nelarabina de 2.2 g/m² en los días 1, 3 y 5 en ciclos de 21 días. Pese a que no se observó neurotoxicidad posteriormente se decidió reducir la dosis hasta los 1.5 g/m² con la misma pauta de tratamiento. La toxicidad principal grado 3 o 4 fue neutropenia y trombocitopenia, ocurriendo en un 37% y 26% de los pacientes respectivamente. 14 pacientes (37%) experimentaron episodios de neuropatía sensorial periférica grados 1-2. Se documentó un solo acontecimiento adverso neurológico grado 4, una depresión del nivel de conciencia reversible.

La TRG fue del 41%, incluyendo un 31% de respuestas completas. La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 20 semanas (95% CI, 11%-56%) y la mediana de supervivencia global a 1 año fue del 28% (95% CI, 15%- 43%).

EXPERIENCIA EN LINFOMAS

Aparte de los estudios mencionados anteriormente, la experiencia de Nelarabina en otros linfomas es limitada, faltando datos maduros de eficacia, seguridad y supervivencia.

El estudio de Goy⁷ evalúa el tratamiento con Nelarabina en pacientes con linfoma no Hodgkin. De 23 pacientes (13 con linfoma T periférico y 10 con linfoma B de bajo grado), previamente tratados con 1-3 líneas de quimioterapia, 2 presentaron respuestas completa y 6 respuesta parcial.

Kurtzberg⁸ en un ensayo fase I de escalada de dosis, evalúa a un total de 93 pacientes con diversos tipos de linfoma y leucemias. Obtiene un 23% de respuestas completas entre los pacientes con LLA-T y LLB-T. 1 respuesta completa en un paciente con leucemia mieloide crónica B, y respuestas parciales en 3 pacientes con leucemia linfática crónica T y B, en uno con leucemia proliferocítica y en otro con linfoma no Hodgkin B.

Thompson⁹ evalúa 19 pacientes diagnosticados de linfoma B indolente o linfoma T en recaída o refractarios en tercera línea de tratamiento o posterior tratados con Nelarabina. 4 pacientes de 9 con linfoma T tuvieron respuesta (2 respuestas completas y 2 respuestas parciales), y 3 pacientes con linfoma B tuvieron respuesta parcial. El tiempo a la progresión de los pacientes que respondieron fue de 8 meses.

En un estudio fase II Czuczman¹⁰ presenta 11 pacientes con linfoma T cutáneo de nuevo diagnóstico y 8 pacientes con linfoma T periférico refractarios o en recaída. Los 2 pacientes (11%) que respondieron, uno de cada grupo, presentaron respuesta parcial de corta duración, con progresión a los 5.5 y 3 meses.

FUTURO

Durante este año 2009 empezará el estudio observacional Fase IV¹¹, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento para evaluar la seguridad y eficacia de nelarabina en niños y adultos jóvenes (de hasta 21 años de edad) con LLA-T o LLB-T en recaída o refractario,

este estudio es post-autorización a petición de la EMEA para recoger datos adicionales sobre la seguridad del fármaco. De forma adicional se está estudiando el papel de la Nelarabina en combinación con otros agentes quimioterápicos como tratamiento de la LLA-T o el LLB-T en pacientes no tratados previamente.

REFERENCIAS

- ¹ Gandhi V, Keating MJ, Bate G, et al. Nelarabine. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:17–18.
- ² Kisor DF. Nelarabine: a nucleoside analog with efficacy in T-cell and other leukemias. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1056-63.
- ³ Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist*. 2008;13(6):709-14.
- ⁴ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atricance/H-752-es1.pdf>
- ⁵ Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgo A, Bernstein M, Billett A, Kurtzberg J, Reaman G, Gaynon P, Whitlock J, Krailo M, Harris MB; Children's Oncology Group. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3376-82.
- ⁶ DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, Gockerman JP, Mitchell BS, Appelbaum FR, Larson RA. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-42
- ⁷ Goy A, Bleyer A, Hagemester F. Phase II study of compound GW506U78 (araG) for patients with indolent B-cell or peripheral T-cell lymphoma previously treated with chemotherapy. *Blood* 2003; 102:639a.
- ⁸ Kurtzberg J, Ernst TJ, Keating MJ, et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:3396–3403.
- ⁹ Thompson MA, Pro B, Sarris A, et al. Results of a phase II study of 506U78 (Nelarabine) in refractory indolent B-cell or peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2005; 106:753a.
- ¹⁰ Czuczman MS, Porcu P, Johnson J, et al, for Cancer and Leukemia Group B. Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901. *Leuk Lymphoma*. 2007;48: 97-103.
- ¹¹ www.clinicaltrials.gov (consultado el 23/01/2009).