

Ankündigung eines Lieferengpasses

Dasatinib in der Therapie der Ph+ CML und der Ph+ ALL

Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Dasatinib gehört zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Die Erstzulassung unter dem Handelsnamen „Sprycel®“ erfolgte im Jahr 2006. Sprycel® ist zugelassen zur Therapie der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) chronischen myeloischen Leukämie (CML) und der Ph+ akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in unterschiedlichen Indikationen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen.

Mit Schreiben vom 28. Februar 2022 hat Bristol Myers Squibb (BMS) als pharmazeutischer Unternehmer die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Sprycel® 100 mg Filmtabletten informiert. Hintergrund sind temporäre Probleme in der Lieferkette, wodurch sich die Nachlieferungen aus dem Herstellerwerk verzögern. In dem Anschreiben wird eine voraussichtliche Dauer des Lieferengpasses bis Juli 2022 angegeben. Im direkten Gespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmer wurde inzwischen angedeutet, dass der Engpass möglicherweise früher behoben sein könnte.

Die Sorge vor einem Versorgungsengpass ist Anlass für diese aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Dasatinib:

- Bei Patient*innen, die auf Dasatinib eingestellt sind, ist ein Therapiewechsel nicht sinnvoll. Alternativen sind:
 - o Ersatz der Sprycel® 100 mg-Tablette durch 2 Tabletten à 50 mg, oder durch Zusammenstellung anderer, verfügbarer Dosierungen (20 mg, 70 mg, 80 mg, 140 mg)
 - o Einsatz von Reimporten
 - o Ersatz von Sprycel® durch Dasatinib-Generika (zugelassen für die Ph+ ALL), sowohl bei der Ph+ ALL als auch bei der Ph+ CML
- Bei Einleitung einer erstmaligen Therapie mit Dasatinib bei Patient*innen mit Ph+ CML sind alternativ (alphabetische Reihenfolge) Bosutinib, Imatinib oder Nilotinib zu berücksichtigen.

Dasatinib steht auf der WHO Model List of Essential Medicines für die Therapie der CML nach Vorbehandlung mit Imatinib.

Grundlagen

Dasatinib gehört zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es ist ein hochpotenter Multikinase-Inhibitor und hemmt *BCR-ABL1*, *PDGFR*, *SRC* und *KIT*. Dasatinib wird oral appliziert. Zusammen mit Nilotinib gehört es zu den sog. Zweitgenerations-TKI bei der CML, nach Imatinib. Es unterscheidet sich von Imatinib durch die Wirksamkeit bei Mutationen des BCR-ABL-Fusionsproteins und durch ein anderes Nebenwirkungsspektrum [1]. Erstmals wurde Dasatinib im November 2006 unter dem Handelsnamen Sprycel® in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Generika stehen seit 2020 für die Therapie der Ph+ ALL in der EU zur Verfügung [2].

Indikationen

Dasatinib ist in mehreren Indikationen zugelassen. Eine Übersicht über Zulassungen und Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Dasatinib

| Erkrankung | Altersgruppe | Spezifikation | Zulassung (2/2022) | |
|------------|-------------------------|---|--------------------|----------|
| | | | Sprycel® | Generika |
| CML, Ph+ | Erwachsene [1] | chronische Phase, Erstlinie | X | |
| | | chronische oder akzelerierte Phase oder in der Blastenkrise nach Vorbehandlung mit Imatinib | X | |
| | Kinder, Jugendliche [1] | chronische Phase, Erstlinie | X | |
| | | chronische Phase nach Vorbehandlung mit Imatinib | X | |
| ALL, Ph+ | Erwachsene [3] | nach Vorbehandlung | X | X |
| | Kinder, Jugendliche [4] | Erstlinie, in Kombination mit Chemotherapie | X | |

Dasatinib steht auf der aktuellen WHO Model List of Essential Medicines für die Therapie der Imatinib-resistenten CML [5].

Versorgung der Patient*innen

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, der unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren und unter Berücksichtigung der spezifischen Zulassungsbestimmungen ist ein kurzfristiger Wechsel von Dasatinib auf einen anderen TKI aufgrund eines Lieferengpasses bei Sprycel® nicht sinnvoll.

Bei Patient*innen mit Ph+ ALL nach Vorbehandlung sind mehrere Dasatinib-Generika zugelassen und verfügbar. Es gibt keine Hinweise auf einen Wirkverlust oder ein anderes Nebenwirkungsspektrum.

Für die weiteren Indikationen liegt ein Antrag auf Zulassung von Accord Healthcare S.L.U. bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vor. Der Antrag erhielt am 27. Januar 2022 eine positive Bewertung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [6].

Wir empfehlen deshalb bei einem Lieferengpass von Sprycel® eine der folgenden Optionen:

- Ersatz der Sprycel® 100 mg-Tablette durch andere Dosierungen

Sprycel® liegt auch in Filmtabletten à 20, 50, 70, 80 und 140 mg vor. Hier ist bei entsprechender Verfügbarkeit ein Ersatz durch Zusammenstellung anderer Dosierungen möglich.

- Einsatz von Reimporten

Reimporte scheinen zum jetzigen Zeitpunkt möglich. Sie erlauben die Fortsetzung der Therapie im Rahmen der Zulassung (In-Label). Ggf. ist eine deutschsprachige Fachinformation zusätzlich auszuhändigen.

- Einsatz von Generika

Formal handelt es sich beim Einsatz von Dasatinib-Generika bei der CML sowie bei der Ph+ ALL in Kombination mit Chemotherapie um einen Off-Label-Use.

Aus Sicht der DGHO gibt es keine Einwände gegen den Einsatz von Dasatinib-Generika bei allen der oben beschriebenen Indikationen, siehe Tabelle 1. Die Leitung des Kompetenz-Center Onkologie der Medizinischen Dienste stimmt dieser Einschätzung ausdrücklich zu.

Die formale EU-Zulassung des ersten Dasatinib-Generikums für alle Indikationen wird in Kürze erwartet.

Referenzen

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=dasatinib
3. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
4. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
5. <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/dasatinib-accordpharma>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Gökbüget (Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt) und Prof. Dr. A. Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Jena) erarbeitet.