



Stellungnahme der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Sektion Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS in Deutschland (KAAD) zum bestehenden Engpass bei der Lieferung von Caelyx® (pegyliertes liposomales Doxorubicin)

In einem Rote-Hand-Brief hat die Firma Janssen-Cilag GmbH Neuss auf einen möglichen weltweiten Lieferengpass bei Caelyx® hingewiesen, durch den es in Deutschland ab September 2011 vermutlich über einen Zeitraum von mehreren Monaten zu Engpässen in der Patientenversorgung kommen könnte.

(<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2011/rhb-caelyx.html>)

Caelyx® ist zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD4-Werten (<200 CD4-Lymphozyten/ μ l) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall zugelassen. Diese Behandlung stellt heute in der Regel das Standardregime für diese Patienten dar.

Die Firma Janssen-Cilag GmbH empfiehlt, dass in der gegenwärtigen Situation:

- bereits unter Behandlung stehende Patienten bei der Versorgung mit Caelyx® Priorität gegenüber Neueinstellungen erhalten sollten (Info-Service unter der Telefonnummer 02137 – 955-955),
- Alternativen außerhalb der Gruppe der Antracycline in Betracht gezogen werden können,
- nicht-liposomale und nicht-pegylierte Formen von Doxorubicin keine Bioäquivalenz zu Caelyx® aufweisen und nur zur Anwendung kommen sollten, wenn die Vorteile die möglichen Risiken im Einzelfall überwiegen.

Zudem wird auf aktuelle Leitlinien (LL) verschiedener Fachgesellschaften verwiesen (z.B. AGO, DGHO und DAIG). Leider gibt es im deutschsprachigen Raum jedoch keine aktuelle AWMF-LL zu Kaposi-Sarkomen.

Die DAIG und die KAAD möchten aus diesem Grunde auf mögliche Therapiealternativen bei einem Engpass oder „Stock-out“ von Caelyx® bei HIV-Patienten mit KS und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall hinweisen.

Neben der Initiierung der antiretroviralen Therapie (ART), die in diesem Fall die wichtigste Therapiesäule darstellt, und Lokaltherapien (u.a. Kryochirurgie, Laserbehandlung, Exzisionen, Bestrahlung oder intraläsionale Chemotherapie), ist oft eine systemische Chemotherapie der KS erforderlich.

Hierbei haben sich liposomale Anthrazykline durch gute Aufnahme im Tumorgewebe und gute pharmakokinetische Eigenschaften als sehr wirksam und insgesamt gut verträglich erwiesen. Sie sollten in der Regel anderen Therapiealternativen wie z.B. Taxanen oder Vinorelbin vorgezogen werden. Wir möchten darauf hinweisen, dass die Studien zur Therapie des HIV-assoziiertem Kaposi-Sarkoms in der Regel vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapien durchgeführt wurden und die Ergebnisse nicht 1:1 in die heutige Zeit zu übersetzen sind.

Die Leitlinien der Britischen HIV Association (BHIVAS) von 2008 (Bower 2008) empfehlen neben dem pegylierten liposomalen Doxorubicin (Caelyx®) auch das liposomale Daunorubicin (DaunoXome®) als Alternative.

In drei Phase III Studien konnten beide Substanzen bei niedrigeren Toxizitätsraten eine signifikant bessere Remissionsrate erzielen als herkömmliche Chemotherapien mit verschiedenen Kombinationen von Bleomycin und Vincristin mit oder ohne Doxorubicin (Gill 1992, Northfelt 1998, Stewart 1998). Eine kleine Vergleichsstudie (sechs Zyklen, 14-tägig) untersuchte pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) (20mg/m²) und liposomales Daunorubicin (40mg/m²) und fand einen nicht signifikanten Trend zugunsten des pegylierten liposomalen Doxorubicins (PLD) (Henry 2002). PLD scheint insgesamt etwas kostengünstiger zu sein (Bennett 1998). Das Nebenwirkungsspektrum der beiden Substanzen ist vergleichbar (s.a. Fachinformationen).

Wenn verfügbar, stellt liposomales Daunorubicin (DaunoXome®) eine Therapiealternative im Falle eines Lieferengpasses von Caelyx® dar. Die empfohlene Gabe von liposomalem Daunorubicin beträgt 40mg/m² alle 14 Tage i.v..

DaunoXome® ist zugelassen zur Behandlung von KS bei AIDS-Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen (<200 Zellen/µl) und ausgedehntem mukokutanem und viszeralem Befall. DaunoXome® soll nicht bei AIDS-assoziierten KS verwendet werden, die durch lokale Therapie wirksam behandelt werden können.

Die Vertriebsrechte für DaunoXome® in Europa liegen bei Galen Limited, UK (Lizenz bei Gilead Sciences). Meldung über unerwünschte Nebenwirkungen und Fragen zu medizinischen Informationen über DaunoXome® könne an Gilead Sciences GmbH (Tel. 0171-8695677, email: drugsafetygermany@gilead.com) gerichtet werden.

Der Bezug von DaunoXome® erfolgt direct über Almac Pharma Services:

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, BT63 5QD, United Kingdom
Tel.: +800 9119 1000; Fax.: +44 28 3836 3514
e-mail: pharmapop@almacgroup.com

Almac Pharma Services bietet einen online Bestellservice für DaunoXome® an (Alamac POPO web portal), für den man sich zuvor registrieren muss.

Sollte es Kontraindikationen gegen liposomales Daunorubicin geben oder dieses nicht verfügbar sein, kann Paclitaxel eingesetzt werden. Diese Substanz ist allerdings deutlich toxischer als die liposomalen Anthrazykline (insbesondere Myelotoxizität und Alopezie), ist aber als Zweitlinienbehandlung beim AIDS-assoziierten KS zugelassen. Die Gabe von Paclitaxel erfolgt in der Regel mit 100mg/m² alle 14 Tage oder 135 mg/m² alle 21 Tage i.v. (Gill 1999).

Bonn, September, 2011

Für die DAIG und die KAAD:

Prof. Dr. Georg Behrens
Dr. Stefan Esser
Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink
Dr. Anja Pothoff
Dr. Jan Thoden

Referenzen:

Bennett CL, Golub RM, Stinson TJ, et al. 1998. Cost-effectiveness analysis comparing liposomal anthracyclines in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 18:460-5.

Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. 2008. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med*. 9(6):336.

Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. 1996. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 14(8):2353.

Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. 1999. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 17(6):1876.

Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. 1998. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2445.

Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. 1998. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol*. 16(2):683.

Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. 2002. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 95(1):147.

Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. 1998. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 16(3):1112.