

Fludarabin in der Hämatologie und Onkologie

Lieferengpass - Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen erneuten Lieferengpass bei Fludarabin informiert. Hintergrund sind Produktionsprobleme bei Fludarabinphosphat 25 mg/ml. Sie wurden im August 2023 von GRY Pharma gemeldet, dann im Oktober 2023 auch von HEXAL AG. Der Lieferengpass ist bis mindestens Ende Januar, potenziell bis April 2024 angekündigt. Das BfArM prüft derzeit, ob und in welchem Maße Importe aus dem Ausland möglich sind.

Fludarabin ist zugelassen für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und steht für diese Entität auf der aktuellen WHO Model List of Essential Medicines [1]. Fludarabin wird auch in den Leitlinien bei unterschiedlichen Non-Hodgkin-Lymphomen aufgeführt. Eingesetzt wird Fludarabin derzeit vor allem in der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (SZT) und zur Lymphozytendepletion vor CAR-T-Zelltherapie.

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

- Konditionierung vor SZT: Fludarabin ist ein unverzichtbarer Bestandteil der meisten Standardkonditionierungsprotokolle. Ein Ersatz durch alternative Protokolle ist nur in sehr begrenztem Umfang möglich.
- Lymphozytendepletion vor CAR-T-Zelltherapie: Entsprechend den Zulassungsstudien gehört Fludarabin zum Therapiestandard. Ein Ersatz durch Purinanaloga wie Cladribin oder Alkylantien wie Bendamustin entbehrt der Evidenz und entspricht nicht den Fachinformationen.
- CLL: In den zugelassenen Indikationen wird Fludarabin derzeit nicht mehr in der Erst- und Zweitlinientherapie empfohlen. Auch in späteren Therapielinien kann Fludarabin durch andere Arzneimittel ersetzt werden, ohne dass das Therapieziel gefährdet wird. Das trifft auch auf den Einsatz von Fludarabin bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen zu.

Fludarabin ist derzeit in der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation und bei der Lymphozytendepletion vor Therapie mit CAR-T-Zellen unverzichtbar. Es müssen seitens der pharmazeutischen Unternehmen alle Anstrengungen unternommen werden, die Liefersicherheit so schnell wie möglich wieder herzustellen. Importe aus dem Ausland können den Engpass überbrücken. In dieser Phase des Lieferengpasses sollte der Einsatz von Fludarabin auf die Konditionierung und die Lymphozytendepletion beschränkt werden.

Geschichte

Fludarabin ist ein Purin-Analogon. Es wurde Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts synthetisiert und seit den 90er Jahren als Standard bei der chronischen lymphatischen Leukämie eingesetzt. Im Vergleich zu Chlorambucil oder zu Alkylanz-haltigen Kombinationstherapien führte die Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, gegenüber Kombinationstherapien zur besseren Verträglichkeit. In Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab wurde Fludarabin (FCR) vor 15 Jahren eine der Standard-Chemoimmuntherapien (FCR) bei jüngeren Pat. [2, 3]. Fludarabin ist wirksam bei

Fludarabin Versorgungsengpass

28. 11. 2023

intravenöser, subkutaner und oraler Applikation. In den empfohlenen Therapieschemata wird es intravenös appliziert.

Fludarabin wird als wasserlösliches Prodrug appliziert. Der Abbau des wasserlöslichen Prodrugs Fludarabin-Monophosphat (F-Ara-AMP) erfolgt über Dephosphorylierung, vermutlich durch unspezifische Esterasen zum Nukleosid Fludarabin (F-Ara-A). Fludarabin (F-Ara-A) wird aktiv transmembranös unter anderem über die Nukleosidtransporter ENT1 und -2 in Zellen hinein transportiert (Influx), wo es durch die Desoxycytidinkinase in sein 5'-Triphosphat (F-ara-ATP), den wichtigsten aktiven Metaboliten, umgewandelt wird. Die Elimination von Fludarabin erfolgt systemisch überwiegend über die Niere [4].

Indikationen

Fludarabin wird in mehreren Indikationen eingesetzt. Eine Übersicht über Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Fludarabin

Indikation (alphabetische Reihenfolge)	Zulassung	aktuelle Leitlinien, Fachinformation
Akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen		AWMF-Leitlinienregister [5], [6, 7]
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	X ¹	Onkopedia [2], S3 [3]
Konditionierung vor allogener SZT		Onkopedia [8], AML bei Kindern und Jugendlichen S1 [5, 6]
Lymphozytendepletion		Axicabtagen Ciloleucel [9] Brexucabtagen Autoleucel [10] Ciltacabtagen Autoleucel [11] Idcabtagen Vicleucel [12] Lisocabtagen Maraleucel [13] Tisagenlecleucel [14]
Non-Hodgkin Lymphome, indolent,		Onkopedia [15], AWMF-Leitlinienregister [16, 17]

Legende: ¹ X – Medikament in dieser Indikation zugelassen.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die Wirksamkeit von Fludarabin bei der CLL wurde bereits in den 70er Jahren gezeigt, in die Routineversorgung wurde Fludarabin in den 90er Jahren eingeführt. Nebenwirkungen der Fludarabin-Monotherapie im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Infektionen. Kritische Nebenwirkung der Fludarabin-Monotherapie ist die erhöhte Rate von Autoimmunzytopenien, bis zur Pure Red Cell Aplasia.

Fludarabin Versorgungsengpass

28. 11. 2023

Vor etwa 15 Jahren wurde Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab zu einem der Standardmedikamente in der Erstlinientherapie der CLL bei jüngeren Pat. Inzwischen wurde es weitgehend durch gezielte, wirksamere und besser verträgliche Arzneimittel verdrängt. In den aktuellen Leitlinien wird Fludarabin als Therapieoption erwähnt, aber nicht als Standardtherapie empfohlen [2, 3].

Non-Hodgkin Lymphome

Fludarabin wird in Leitlinien zum follikulären Lymphom, zum Mantelzell-Lymphom, zur T-Zell Prolymphozytenleukämie und zu kutanen Lymphomen erwähnt. In diesen Indikationen gibt es aber auch jeweils andere wirksame Arzneimittel, die bei Bedarf eingesetzt werden können [15, 16, 17, 18].

Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation (SZT)

Die allogene SZT hat hohes kuratives Potenzial bei hämatologischen Neoplasien, aber auch bei hereditären Hämoglobinopathien. Voraussetzung ist die vorherige Konditionierung in reduzierter oder myeloablativer Intensität. Eine grundsätzliche Empfehlung für ein bestimmtes Konditionierungsregime kann bei keiner Krankheitsentität gegeben werden, da insgesamt nur wenige randomisierte Phase-III-Studien zum Vergleich unterschiedlicher Regime vorliegen. Zu den Standardregimen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gehören [5, 6, 19, 20]:

- Fludarabin + Busulfan +/- Antithymozytenglobulin
- Fludarabin + Melphalan +/- Antithymozytenglobulin
- Fludarabin + Treosulfan +/- Antithymozytenglobulin
- Fludarabin + Ganzkörperbestrahlung +/- Antithymozytenglobulin
- FLAMSA (Fludarabin + Amsacrin + Cytarabin + Cyclophosphamid + TBI oder Busulfan oder Treosulfan)

Fludarabin ist bei hoher immunsuppressiver Potenz weniger toxisch als Alkylantien und dadurch mit weniger Akut- und Spätnebenwirkungen belastet. In Kombination mit Treosulfan, Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung wird Fludarabin deshalb insbesondere in der Konditionierungstherapie von älteren Pat. vor allogener SZT eingesetzt.

Lymphozytendepletion vor Therapie mit CAR-T-Zellen

Die Therapie mit CAR-T-Zellen verbessert die Heilungschancen bei Pat. mit Akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und bei aggressiven B-Zell-Lymphomen, sie kann die Überlebenszeit bei Pat. mit Multiplem Myelom und follikulärem Lymphom verlängern. In den Tagen vor der Gabe der CAR-T-Zellen muss eine Lymphozytendepletion durchgeführt werden. In den Zulassungsstudien wurde jeweils Fludarabin zur Lymphozytendepletion, in der Regel an den Tagen -5 bis -3 Tagen eingesetzt. Standardregime ist:

- Fludarabin 30 mg/m² + Cyclophosphamid 300 – 500 mg/m² an 3 Tagen.

Belastbare Evidenz zur Verwendung Fludarabin-freier Regimes im Rahmen der Anwendung zugelassener CAR-Zellprodukte existiert nicht. Derzeit gilt die Lymphozytendepletion mit Einsatz von Fludarabin als obligat [21].

Empfehlungen

Aus den vorliegenden Daten lassen sich folgende Empfehlungen zum Ersatz von Fludarabin durch andere Arzneimittel ableiten, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen zum Ersatz von Fludarabin bei einem Versorgungsempass

Indikation	Therapeutische Alternative	Evidenz
Akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen	CPX 351, Clofarabin, Gemtuzumab Ozagamicin	Phase-II-Studie kein direkter Vergleich
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	BTK-Inhibitor, BCL2-Inhibitor, Anti-CD20-Antikörper	direkter Vergleich
Konditionierung	Fludarabin-freie Konditionierungsregime	schwach
Lymphozytendepletion	Keine	direkter Vergleich
Indolente Lymphome	gezielt wirksame Arzneimittel, Bendamustin Anti-CD20-Antikörper	direkter Vergleich

Referenzen

1. [WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023](#)
2. [Chronische Lymphatische Leukämie \(CLL\) — Onkopedia](#)
3. [AWMF Leitlinienregister](#)
4. [Fludarabin — Drug-assessment \(onkopedia.com\)](#)
5. [AWMF Leitlinienregister](#)
6. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 120:3187–205, 2012 (16) <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
7. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al: Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. [Journal of clinical oncology 31:599–607, 2013 \(5\)](#)
8. [Konditionierung — Onkopedia](#)
9. [Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel \(europa.eu\)](#)
10. [Tecartus, INN-brexucabtagene autoleucel \(europa.eu\)](#)
11. [CARVYKTI, INN-Ciltacabtagene autoleucel \(europa.eu\)](#)

12. [Abecma, INN-idecabtagene vicleucel \(europa.eu\)](https://europea.europa.eu/abecma)
13. [Breyanzi, INN-lisocabtagene maraleucel \(europa.eu\)](https://europea.europa.eu/breyanzi)
14. [Kymriah, INN-tisagenlecleucel \(europa.eu\)](https://europea.europa.eu/kymriah)
15. [T-Zell Prolymphozytenleukämie — Onkopedia](#)
16. [Mantelzell-Lymphom — Onkopedia](#)
17. [AWMF Leitlinienregister](#)
18. [AWMF Leitlinienregister](#)
19. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M et al.: Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3. Lancet Haematol 7:e28-e39, 2020. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30157-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30157-7)
20. Beelen DW, Trensche R, Stelljes M et al.: Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3. Lancet Haematol 7:e28-e39, 2020. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30157-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30157-7)
21. Bug G, Labopin M, Niittyvuopio R et al.: Fludarabine/TBI 8 Gy versus fludarabine/treosulfan conditioning in patients with AML in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 58:710-716, 2023. DOI: [10.1038/s41409-023-01965-x](https://doi.org/10.1038/s41409-023-01965-x)
22. Fabrizio VA, Boelens JJ, Mauguen A et al.: Optimal fludarabine lymphodepletion is associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy. Blood Adv 6:1961-1968, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021006418](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006418)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Maike de Wit (Vivantes-Klinikum, Klinik für Innere Medizin – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Berlin) Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Inken Hilgendorf und Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Jena), Prof. Dr. Dr.h.c. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg), Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster), Prof. Dr. Dirk Reinhardt (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen), Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Kiel), Dr. Carsten-Oliver Schulz (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Klinik für Innere Medizin III, Ulm) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.