



Stellungnahme zur sicheren Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom in Deutschland

Konsensusgruppe der
Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Ralph Naumann, Axel Glasmacher mit Beiträgen von Igor Blau, Patrick Brück, Marcus
Gorschlüter, Burkhard Hennemann, Dieter Huhn, Edgar Jost, Martin Kropff,
Thomas Moehler, Christof Scheid, Christoph von Schilling, Ingo G.H. Schmidt-Wolf

Korrespondenz:

Sekretariat der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Albrechtsstraße 10b
10177 Berlin
Tel. 030-28879684
E-Mail: dgho-berlin@dgho.de

Hintergrund

Thalidomid – als Contergan vom 01.10.1957 bis zum 27.11.1961 in Deutschland im Handel – hat die erste und bisher größte Serie von Arzneimittelzwischenfällen ausgelöst. Ausführliche Untersuchungen haben gezeigt, daß die Katastrophe auch nach damaligem Wissensstand vermeidbar gewesen wäre [1]. Dies muss uns auch für den heutigen Einsatz eine wichtige Mahnung sein.

Thalidomid hat vor allem beim multiplen Myelom eine große Renaissance erfahren und zeigt überzeugende Wirkung bei vielen Patienten (siehe auch die "Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom" der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, www.dgho.de)

Derzeit existiert in Deutschland keine Zulassung für Thalidomid. Das deutsche pharmazeutische Unternehmen Grünenthal stellte bis Juni 2003 das Medikament den behandelnden Ärzten für ihre Patienten kostenlos und mit einem schwach ausgeprägten Sicherheitssystem zur Verfügung. Die antiangiogenetische Wirkung des Medikamentes wurde in den USA für die Firma Celgene patentiert. Das amerikanische Unternehmen Pharmion hat eine Vertriebslizenz für die zahlreiche Staaten außerhalb der USA erworben und hat bei der europäischen Zulassungsbehörde, European Medicines Evaluation Agency (EMA), in London die Zulassung für das Erythema nodosum leprosum sowie für das rezidierte multiple Myelom beantragt. Der Antrag wurde inzwischen zurückgezogen und soll mit neuen Daten wieder eingereicht werden.

Die Zulassung durch die EMA wird voraussichtlich nur mit einem speziellen Risikominimierungsprogramm erfolgen, das Ärzte, Apotheker und Patienten einbindet. Derartige Systeme waren bisher für die Zulassungsbehörden stets die Voraussetzung für die Zulassungsanträge und den Einsatz außerhalb der Zulassung.

Thalidomid wurde 1998 in den USA für das Erythema nodosum leprosum von der FDA mit dem S.T.E.P.S.-Sicherheitssystem zugelassen. Eine Zulassung mit dem Pharmion-Risikominimierungsprogramm (PRMP) bei Patienten mit rezidiertem oder therapierefraktärem multiplen Myelom existiert bereits seit 2003 in Australien und Neuseeland und seit 2004 in der Türkei und Israel.

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002, 18.05.2004 und 19.10.2004 zur Erstattung in Deutschland nicht zugelassener Medikamente ist derzeit die Kostenübernahme zu Lasten der gesetzlich versicherten Patienten deutlich erschwert – im Gegensatz zur Situation der durch private Krankenversicherungen versorgten Patienten. Dies steht aber im Widerspruch zur regelmäßigen Anwendung des Medikaments beim multiplen Myelom. Es wird geschätzt, dass bisher ca. 100.000 Patienten mit einem Myelom Thalidomid (über Grünenthal, Celgene oder Pharmion) behandelt wurden. Dieses Auseinanderklaffen von weit verbreiteter Anwendung und fehlender Zulassung ist – wie vieles bei dieser Substanz – einmalig.

Auch daher erscheint angesichts der in dem klinisch-wissenschaftlichen Teil des Konsensuspapiers zusammengefassten Daten eine Zulassung unter Beachtung strenger Sicherheitsmaßnahmen notwendig .

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in Ergänzung an den klinischen-wissenschaftlichen Teil eine Stellungnahme zur sicheren Anwendung von Thalidomid in Deutschland erarbeitet.

Voraussetzungen für eine sichere Verabreichung von Thalidomid in Deutschland

Die deutsche Firma Grünenthal GmbH stellte seit Juni 2003 das Medikament den behandelnden Ärzten nicht mehr für Patienten zur Verfügung. Das amerikanische Unternehmen Pharmion AG hat bei der European Medicines Evaluation Agency (EMA) in London die Zulassung für das Erythema nodosum leprosum sowie für das rezidierte multiple Myelom beantragt. Der Antrag für beide Erkrankungen wurde inzwischen zurückgezogen und soll mit neuen Daten wieder eingereicht werden.

Eine Zulassung wird voraussichtlich nur mit einem speziellen Risikominimierungsprogramm erfolgen, das Ärzte, Apotheker und Patienten einbindet und von amerikanischen sowie europäischen Zulassungsbehörden gefordert wird. Die Notwendigkeit höchstmöglicher Sicherheitsstufen verdeutlicht eine zweite „Thalidomid-Katastrophe“ in den Neunzigerjahren in Brasilien, wo einige Hundert fehlgebildete Säuglinge geboren wurden. Das hier als Lepramittel eingesetzte Thalidomid war offenbar ohne ausreichende Sicherheitsmassnahmen abgegeben worden. Vermutlich hielten die Frauen ein für Analphabeten missverständliches Symbol, eine durchgekreuzte Schwangere, für ein Verhütungsmittel [2].

Untersuchungen der amerikanischen Firma Celgene haben ergeben, daß möglicherweise relevante Mengen von Thalidomid im Samen nachgewiesen werden können [3]. Daher wird Männern, die Thalidomid einnehmen, empfohlen, zusätzlich zu einer sicheren Kontrazeptionmethode eine Barrieremethode (i.e. Kondome) zu verwenden [4].

Weiterhin hat eine Untersuchung über die Einhaltung freiwilliger Sicherheitsmaßnahmen beim Einsatz von Thalidomid in Wales schwerwiegende Sicherheitsmängel offengelegt [5]. Auch die Erfahrung mit dem ebenfalls stark teratogenen Präparat Isotretionin (u.a. Roaccutane[®] sowie Generika) hat eine bedenklich hohe Quote von exponierten Schwangerschaften, die zu Abbrüchen führten, aufgezeigt, so daß die FDA die Einführung eines obligatorischen Sicherheitssystems für Isotretionin auf der Basis des Celgene S.T.E.P.-Systemes beschlossen hat (Stellungnahme der FDA vom 23.11.2004 "FDA Announces Enhancement to Isotretinoin Risk Management Program"; www.fda.gov, zuletzt aufgerufen am 23.01.2005).

Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

In der Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln im Deutschen Ärzteblatt [4] wird betont, dass aufgrund der bekannten Risiken von Thalidomid, insbesondere seiner teratogenen Wirkung, bei der Anwendung in jedem Fall die Einhaltung höchstmöglicher Sicherheitsvorkehrungen gewährleistet sein muss. Ohne diese sei der Einsatz von Thalidomid-haltigen Arzneimitteln medizinisch nicht vertretbar und das Inverkehrbringen arzneimittelrechtlich als bedenklich anzusehen. Diese Verpflichtung ist für alle Ärzte und Apotheker, die mit Thalidomid umgehen, sowohl rechtlich wie ethisch bindend.

In der Bekanntmachung heißt es weiter, dass die Anwendung Thalidomid-haltiger Arzneimittel entweder in klinischen Studien unter den Voraussetzungen der §§ 40 ff. des Arzneimittelgesetzes einschließlich der Implementierung höchstmöglicher Sicherheitsanforderungen im Prüfplan oder im Rahmen eines individuellen Heilversuches möglich sei. Ausgehend von dem nach Anforderungen der FDA in den USA geschaffenen S.T.E.P.S. Sicherheitssystem wurde von der Firma Pharmion – ebenfalls in Abstimmung mit den europäischen Arzneimittelbehörden das Pharmion Risk Management Programm (PRMP) entwickelt, das ebenfalls obligatorisch ist – keine Abgabe des Medikamentes ohne überprüfte Einhaltung der Bestimmungen – und in Europa und Asien angewandt wird.

Ein individueller Heilversuch mit nicht zugelassenen Medikamenten wie Thalidomid ist nur unter vier Voraussetzungen vertretbar:

- (1) Eine lebensbedrohliche oder schwerwiegende Erkrankung liegt vor.
- (2) Mit anderen Arzneimitteln kann kein ausreichender Heilerfolg erzielt werden.
- (3) Nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft ist ein Erfolg der Behandlung hinreichend sicher.
- (4) Bestimmte anschließend aufgeführte Sicherheitsanforderungen müssen eingehalten werden.

Die in der Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft verlangten Sicherheitsanforderungen im individuellen Heilversuch lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Verordnung durch Ärztinnen/Ärzte mit Erfahrung in der Therapie.
2. Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter nur ausnahmsweise
3. Keine Anwendung bei Männern mit Sexualkontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter.

Ausführliche Aufklärung der Patientin/des Patienten über Thalidomid

4. Über Risiken der Therapie, insbesondere hinsichtlich des teratogenen Potenzials.
5. Thalidomid darf nicht an andere Personen ab- oder weitergegeben werden.
6. Keine Blutspende während und mindestens ein Monat nach Therapieende.
7. Keine Samenspende während und mindestens ein Monat nach Therapieende.
8. Ausnahmsweise Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter Anwendung von zwei unterschiedlich wirkenden kontrazeptiven Methoden (hormonelle Kontrazeption und Barriere-Methode).

Maßnahmen vor und während der Thalidomidanwendung

Thalidomidbehandlung bei Frauen:

9. Schwangerschaftstest aus dem Blut vor Therapiebeginn.
10. Monatliche Schwangerschaftstests (Blut) während der gesamten Therapiedauer.
11. Sofortiger Therapieabbruch bei Nachweis einer Schwangerschaft.

Thalidomidbehandlung bei Männern:

12. Benutzung von Kondomen bei Sexualkontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter; zusätzliche Anwendung einer kontrazeptiven Methode bei der Frau [6].

Aufklärung, Einverständnis und Dokumentation

13. Aushändigung von schriftlichem Informationsmaterial an die Patientin/den Patienten
 - über die Anwendung
 - über die Risiken der Anwendung
 - über die Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption
 - über geeignete Methoden zur sicheren Kontrazeption.

14. Schriftliche Patienteneinwilligung
 - in die Behandlung
 - Bestätigung der Aufklärung; Bestätigung, dass diese verstanden worden ist.
15. Dokumentation von Aufklärung und Einwilligung in der Patientenakte.

Verordnung:

16. Verschreibung für den Bedarf einer Behandlungsdauer von maximal 28 Tagen.
17. Vermerk über die Einhaltung der genannten Anforderungen auf dem Rezept.

Abschließend wird auf die Einhaltung der geltenden arzneimittelrechtlichen und apothekenrechtlichen Vorschriften bei der Bereitstellung Thalidomid-haltiger Arzneimittel oder des Wirkstoffes sowie auf die Meldepflicht von Verdachtsfällen unerwünschter Nebenwirkungen hingewiesen.

Entsprechende Sicherheitsvorkehrungen für Thalidomid-haltige Arzneimittel werden durch das in den USA verwendete S.T.E.P.S.-Sicherheitssystem (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) der Firma Celgene vorgegeben, welches mit der Zulassung von Thalidomid durch die Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 1998 eingeführt wurde und seit 2003 in leicht modifizierter Form unter der Bezeichnung „Pharmion-Risk-Management-Program“ (PRMP) auch Teil der Zulassung in Australien (Oktober 2003), in Neuseeland (Dezember 2003), in der Türkei (Juni 2004) und in Israel (Oktober 2004) ist. Das PRMP steht in Deutschland zur Verfügung.

Obligatorische versus freiwillige Sicherheitssysteme

Entscheidend dabei die dokumentierte, wiederholte und obligatorische Aufklärung des Patienten, d.h. die Abgabe des Medikamentes erfolgt nur, wenn die vorgeschriebenen Schritte eingehalten wurden. Es ist zu fürchten, daß freiwillige Sicherheitssysteme (bei denen die Abgabe des Medikamentes ohne die Überprüfung der Einhaltung erfolgt) rasch zu einer Reduktion des Sicherheitsstandards führen würden, wie dies in Großbritannien und mit Isotretionin in den USA deutlich wurde [5]. Dabei besteht auch eine Verpflichtung gegenüber den Opfern der ersten Thalidomid-Katastrophe.

Zulassungsbehörden, Krankenkassen und ärztliche Fachgesellschaften sind verpflichtet, höchstmögliche Sicherheitsstandards bei der Anwendung dieser Medikamente aufrecht zu erhalten. Ein Ausweichen auf niedrigere Sicherheitsstandards nur aus Kostengründen darf nicht erfolgen.

Empfehlungen für die Behandlung in Deutschland:

- **Eine Verabreichung von Thalidomid darf nur unter Beachtung der Richtlinien der "Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln" [4] erfolgen.**

Literaturverzeichnis

1. Kirk B. Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomid. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 2005.
2. Oliveira MA, Bermudez JA, Souza AC. [Thalidomide in Brazil: monitoring with shared responsibility?]. *Cad Saude Publica* 1999; 15: 99-112.
3. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, et al. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 311-327.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung; Vorsitzland der Arbeitsgruppe für Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesbehörden: Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. *Deutsch Ärztebl* 2004; 101.B114
5. Chave TA, Finlay AY, Knight AG. Thalidomide usage in Wales: the need to follow guidelines. *Br J Dermatol* 2001; 144: 310-315.
6. Teo SK, Harden JL, Burke AB, et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1355-1357.

Publikationsverlauf

Als Teil der "*Empfehlungen zur Anwendung von Thalidomid bei Patienten mit einem multiplen Myelom*" der DGHO

- Fertigstellung der in der DGHO abgestimmten Version: 12. Februar 2005
- Erste Veröffentlichung auf der Website der DGHO: 14. Februar 2005

Als eigenständige Version:

- Fertigstellung der in der DGHO abgestimmten Version: 16. Juli 2005
- Erste Veröffentlichung auf der Website der DGHO: 20. Juli 2005