

Berlin, den 26.1.2005

Stellungnahme der DGHO zur Verwendung von Thalidomid
26.1.2005

In der Folge stellt die DGHO Ihren Mitgliedern und der Öffentlichkeit die beiden Gutachten/Stellungnahmen

"Gutachten zur Erstattungsfähigkeit von Thalidomid durch die gesetzliche Krankenversicherung bei Patienten mit multiplem Myelom"

PD Dr. Glasmacher
Bonn, 29.01.2004

Erstattungsfähigkeit von Thalidomid bei der Therapie des multiplen Myelomes durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland - Neubewertung nach Veränderungen gegenüber der Situation im Januar 2004"

PD Dr. Glasmacher
Bonn, 20.11.2004

zur Verfügung. Der Vorstand der DGHO legt Wert auf die Feststellung, daß die Gutachten die Meinung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie widerspiegeln und von der Gesellschaft voll getragen werden.

gez.
Prof. Dr. G. Ehninger

gez.
Prof. Dr. M. Freund

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
Direktor der Medizinischen Klinik I
Universitätsklinikum Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel. 0351 458 4190, Fax 0351 458 5362
e-mail: vorsitzender@dgho.de

Sekretär und Schatzmeister und Präsident der Jahrestagung 2005
Prof. Dr. med. Mathias Freund
Direktor der Abteilung Hämatologie und Onkologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6,
18055 Rostock
Tel. 0381-494-7420, -7421, Fax 0381-494-7422
e-mail: sekretaeer@dgho.de

Internet: <http://www.dgho.de>

• Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Kto. 1382 32-754 •

Gutachten
zur Erstattungsfähigkeit von Thalidomid
durch die gesetzliche Krankenversicherung
bei Patienten mit multiplem Myelom

Bonn, den 29.01.2004

Privatdozent Dr. Axel Glasmacher

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Rheinische Friedrich-Wilhems-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Rechtsanwalt Claus Burgardt

Anwaltskanzlei Sträter
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

www.myelom.net

I. Krankheitsverlauf des multiplen Myelomes

Das multiple Myelom ist eine bösartige, klonale Erkrankung der lymphatischen Zellen, die mit einer Häufigkeit von etwa fünf Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr auftritt. Das mediane Alter bei Ersterkrankung liegt bei zirka 65 Jahren. Die Erkrankung ist ohne eine allogene Knochenmarkstransplantation nicht heilbar. Diese Behandlungsform ist jedoch experimentell und zur Zeit nur für wenige Patienten geeignet. Bis zur Einführung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion lag die mittlere Lebenserwartung nach der Erstdiagnose bei zwei bis drei Jahren. Durch diese Therapieoption konnte die Lebenserwartung vieler Patienten im Alter bis 65 Jahre deutlich verbessert werden, ohne daß jedoch für die Mehrzahl der Patienten eine Heilung möglich ist.

Trotz dieses Erfolges erleiden alle Patienten Rückfälle der Erkrankung, die erneut mit zytostatischer Chemotherapie behandelt werden müssen. Dabei kommt es unterschiedlich schnell zu einer Resistenz der Myelomzellen gegen die eingesetzten Medikamente.

Bei Patienten, die auf eine Kombinationschemotherapie mit hochdosiertem Dexamethason nicht angesprochen haben, gab es bisher keine andere Erfolg versprechende Therapieoption. In dieser Situation wurden war verschiedene andere Zytostatika eingesetzt, jedoch konnte der Verlauf der Erkrankung nicht verändert werden, da in dieser Situation die Myelom-Zellen besonders chemotherapieresistent sind. Die Lebenserwartung von Patienten mit einem refraktären Rezidiv, d. h. ohne Ansprechen auf Zytostatika/Dexamethason, ist sehr ungünstig und erreicht im Mittel nur drei bis sechs Monate. In dieser Situation hat Thalidomid die Prognose der Betroffenen deutlich verbessert.

II. Eigenschaften der Substanz Thalidomid

Thalidomid wurde in den fünfziger Jahren zur Behandlung von Schlaflosigkeit und der Schwangerschaftsübelkeit eingesetzt. Aufgrund der nach einiger Zeit nachgewiesenen schwerwiegenden Teratogenität (Auftreten von Extremitätenfehlbildungen bei Kindern, deren Mütter in einer bestimmten Phase der Schwangerschaft Thalidomid einnahmen) wurde das Präparat nur noch für wenige Indikationen und unter strengen Auflagen verfügbar.

Die Substanz wurde jedoch aufgrund ihrer einzigartigen immunmodulatorischen Wirkungen weiterhin verwendet, aber nur unter sehr strikter Kontrolle abgegeben. Unter anderem kam Thalidomid bei der Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion nach allogener Knochenmarktransplantation, dem Erythema nodosum der Lepra, bei HIV-bedingten Mundschleimhaut-Ulzerationen und verschiedenen anderen Erkrankungen erfolgreich zum Einsatz.

Durch die bekannte anti-angiogenetische Wirkung kam es auch zu der Überlegung, dass die Substanz beim multiplen Myelom, einer Erkrankung mit erhöhter Gefäßneubildung, wirksam sein könnte. Daher kam es Ende der neunziger Jahre in den USA zu ersten Therapieversuchen [1]. Inzwischen hat eine Serie von *in vitro* Untersuchungen gezeigt, daß verschiedene Wirkungsmechanismen von Thalidomid zu dessen Effektivität beim multiplen Myelom beitragen. Es ist nicht allein die Hemmung der Gefäßneubildung, sondern auch die Immunmodulation, die Hemmung von stimulatorischen Botenstoffen wie Interleukin 6 und anderen sowie die Beeinflussung der Interaktion zwischen Stroma- und Myelomzellen.

Dabei ist von großer Bedeutung, dass Thalidomid eine große Synergie mit den Wirkungen der Zytostatikatherapie aufweist und deren Wirkung deutlich verstärkt. Ebenfalls wichtig ist, dass die Nebenwirkungen von Thalidomid nicht mit denen der Zytostatika übereinstimmen oder sich gegenseitig verstärken. Al-

lerdings muss darauf hingewiesen werden, dass Thalidomid zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, die häufig auftreten. Dazugehören Müdigkeit, Schwindel, Missempfindungen an Händen und Füßen und Verstopfung, die bei einem großen Teil der Patienten in mittlerer Stärke festzustellen sind. Diese Nebenwirkungen begrenzen auch den Einsatz des Medikamentes in hoher Dosierung. Vorteilhaft ist aber insbesondere das völlige Fehlen einer Knochenmarktoxizität, da gerade die Blutbildung bei diesen Patienten durch die Erkrankung und die zytostatische Vortherapie deutlich eingeschränkt ist.

III. Klinische Studien mit Thalidomid beim multiplem Myelom

Zahlreiche, nicht kontrollierte klinische (Phase II) Studien wurden mit Thalidomid bei dieser Erkrankung durchgeführt. Die Leitlinien der Britischen Fachgesellschaft für Hämatologie sowie eine aktuelle Übersichtsarbeit von Dimopoulos et al. stellen die bisherige Evidenz umfassend dar [2,3]. In Tabelle 1-3 sind die bisher als vollständige Publikation vorliegenden wissenschaftlichen Studien zum Einsatz von Thalidomid zusammengefasst [4-16].

Zusammenfassend kann Thalidomid in alleiniger Anwendung bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung in zirka 30 Prozent eine Remission (d.h. Rückbildung der Erkrankung über mindestens zwei Monate) erreichen. Weiterhin lässt sich aus diesen Studien ablesen, dass die Kombination von Thalidomid und Dexamethason und vor allem die Kombination von Thalidomid, Zytostatika und Dexamethason wirksamer sind als Thalidomid allein, hier sind Remissionsraten von 80% beschrieben. Der bisherige Standard für die Therapie des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelomes ist die Verabreichung von Vincristin und Doxorubicin als kontinuierliche Infusion für 96 Stunden kombiniert mit hochdosiertem Dexamethason (VAD) [17]. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenstellung der Studien mit VAD bei

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Im Vergleich zu den Studien mit Thalidomid zeigt sich eine gleich hohe Ansprechrate für die Therapie mit Thalidomid allein oder in Kombination mit Dexamethason (Tabelle 1 und 2) und ein deutlicher Trend zu einer im Vergleich dazu besseren Ansprechrate für die Kombination von Thalidomid, Zytostatika und Dexamethason (Tabelle 3). Dabei ist zu beachten, dass die Mehrzahl der refraktären Patienten zuvor erfolglos mit VAD behandelt wurde.

IV. Leitlinien zum Einsatz von Thalidomid beim multiplen Myelom

Eine Neufassung der deutschen Leitlinien für die Behandlung des multiplen Myelomes durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist in Arbeit und zur Zeit noch nicht verfügbar. Bisher liegt nur die Leitlinie der britischen Gesellschaft für Hämatologie veröffentlicht vor [2]. In dieser Publikation werden zunächst die bisherigen Studien zum Einsatz von Thalidomid zusammengefasst. Dabei wird ebenfalls unterschieden, ob Thalidomid als alleinige Therapie oder in Kombination mit Dexamethason oder Zytostatika verabreicht wurde. Diese Darstellung der Studienergebnisse wird im Anhang dieses Gutachtens ergänzt und aktualisiert dargestellt.

Die wesentlichen Aussagen in dieser Leitlinie sind im folgenden aufgelistet:

1. Thalidomid ist eine adäquate Therapie für Patienten mit multiplen Myelom und einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung.
2. Patienten, die auf eine Therapie mit Thalidomid alleine nicht ansprechen, können auf eine Kombination von Dexamethason und Thalidomid ansprechen.

3. Es ist zur Zeit nicht möglich, sichere Empfehlungen zur Dosierung von Thalidomid abzugeben. Jedoch sprechen die meisten Patienten auf eine Dosierung von 300 bis 400 mg oder weniger an, und die meisten Patienten vertragen mehr als 600 mg nicht. Daher hat sich eine einschleichende Dosierung (Beginn 100 mg/d) bis zur maximalen tolerierten Dosis bewährt.
4. Es besteht ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse für Patienten, die mit Thalidomid in Kombination mit Dexamethason oder anderen Medikamenten behandelt werden. Dieses Risiko ist bei verschiedenen Patientengruppen und verschiedenen Therapieprotokollen unterschiedlich.

V. Wissenschaftliche Stellungnahmen zum Einsatz von Thalidomid beim multiplen Myelom

Neben den oben angeführten Leitlinien gibt es zahlreiche Stellungnahmen von Experten für das multiple Myelom, die in Übersichtsarbeiten in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht wurden. Einhellig wird der Einsatz von Thalidomid bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung empfohlen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv bewertet [3,18-24].

VI. Empfohlener therapeutischer Einsatz von Thalidomid beim multiplen Myelom

Zur Zeit kann der Einsatz von Thalidomid mit oder ohne Dexamethason bei Patienten mit multipltem Myelom und rezidivierender oder refraktärer Erkrankung als gesichert und notwendig gelten. Zugelassene Alternativen sind zur Zeit nicht verfügbar.

Der Einsatz von Thalidomid bei neuerkrankten Patienten ist noch nicht gesichert und hier sind weitere Studien abzuwarten.

Der Einsatz von Thalidomid im Rahmen einer Kombinationschemotherapie ist, wie in Tabelle 3 dargestellt, ausserordentlich wirksam und erreicht nach den bisherigen Erfahrungen sehr hohe Ansprechraten. Da die optimale Zusammensetzung einer derartigen Kombinationstherapie und deren unterstützende Behandlung noch nicht eindeutig definiert sind, wird für diese Behandlung die Durchführung von Therapieoptimierungsprotokollen vorgeschlagen. Eine Einschränkung des Einsatzes von Thalidomid auf bestimmte Patientengruppen, wie z. B. nach Alter oder Vorbehandlung, ist nicht notwendig.

Die Nebenwirkungen von Thalidomid erfordern eine kompetente und erfahrene onkologisch-hämatologische Betreuung. Die starke Teratogenität macht ein umfassendes Sicherheitssystem mit entsprechenden Kontrollmechanismen notwendig, um eine Exposition Schwangerer zu vermeiden.

VI. Zulassung zur Behandlung beim Multiplen Myelom

Thalidomid wurde im Oktober 2003 von der australischen Behörde Therapeutic Goods Administration (TGA) und im Dezember 2003 von der neuseeländischen Behörde für die Behandlung des refraktären Multiplen Myelomes sowie des Erythema nodosum leprosum (ENL) zugelassen. In Europa wurde ein Zulassungsantrag bei

der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) für die gleichen Indikationen gestellt.

VII. Erfüllung der Kriterien aus dem Urteil des Bundessozialgerichtes vom 19.03.2002

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 19.3.2002 (B 1 KR 37/00) drei Kriterien festgelegt, die eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb zugelassener Anwendungsgebiete definieren. Diese Kriterien finden sich u. a. auch in der Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

1. Das Vorliegen einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung. Dieses Kriterium ist für das rezidierte oder refraktäre multiple Myelom zweifelsfrei erfüllt.
2. Die fehlende Verfügbarkeit einer anderen Therapie. Wie bereits oben dargelegt wurde, gibt es für diese Therapiesituation keine Standardtherapie. Für Patienten mit refraktärer Erkrankung, d. h. nach Versagen einer Kombination von Zytostatika und Dexamethason, existiert keine zugelassene therapeutische Alternative zum Einsatz von Thalidomid. Ein Zulassungsantrag für Thalidomid ist bei der EMA eingereicht.
3. Der Nachweis einer begründeten Aussicht auf einen Therapieerfolg (kurativ oder palliativ). Für Patienten mit einer rezidierten Erkrankung liegen die Ansprechraten der Thalidomid-Therapie deutlich über den bisher erreichten. Die vorliegenden Studien an mehreren hundert Patienten (siehe Anhang, Tabelle 1-3) zeigen die Wirksamkeit dieser

Substanz in dieser Situation eindeutig. Weiterhin wird die Wirksamkeit von Thalidomid in einer Serie von Übersichtsarbeiten von Experten für diese Erkrankung und die Leitlinien der Britischen Gesellschaft für Hämatologie bestätigt.

VII. Stellungnahmen deutscher Behörden

Am 16. Januar 2004 veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die gemeinsam mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und anderen Gremien erstellte "Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln" [25]. Dort wird folgendes festgelegt:

1. Noch besteht keine Zulassung für Thalidomid-haltige Arzneimittel in Deutschland.
2. Thalidomid hat ein therapeutisches Potential auch außerhalb der Sedation. Seine Anwendung ist jedoch nur bei Einhaltung höchstmöglicher Sicherheitsvorkehrungen vertretbar.
3. Thalidomid-haltige Arzneimittel können unter entsprechenden Voraussetzungen in klinischen Prüfungen angewendet werden.
4. Eine Anwendung von Thalidomid im Rahmen eines individuellen Heilversuches ist vertretbar, wenn - neben den Sicherheitsvorkehrungen - eine lebensbedrohliche oder schwerwiegende Erkrankung vorliegt, keine Alternative verfügbar ist und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft ein Erfolg der Behandlung hinreichend wahrscheinlich ist.

5. Umfangreiche Sicherheitsanforderungen müssen eingehalten werden.

VII. Abschließende Stellungnahme

Der Einsatz von Thalidomid bedeutet einen wesentlichen Fortschritt für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplem Myelom. Die Wirksamkeit von Thalidomid in diesen Indikationen wird durch umfassende klinische Studien belegt. Gleichwertige Alternativen sind zur Zeit nicht verfügbar. Der Einsatz in diesen Indikationen wird durch Leitlinien internationaler Fachgesellschaften bestätigt.

Eine Zulassung der Substanz für das refraktäre Multiple Myelom ist in Australien und Neuseeland erfolgt und in Europa (EMA) beantragt.

Die Anforderungen der "Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln" [25] werden für das refraktäre Myelom erfüllt, wenn ein Sicherheitssystem angewandt wird, welches die in der Bekanntmachung geforderten Vorkehrungen abdeckt.

Daher ist der Einsatz von Thalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom und rezidivierter oder refraktärer Erkrankung indiziert, zur Zeit ohne gleichwertige Alternative und kann nach den Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden.

Tabelle 1:

Übersicht zur Monotherapie mit Thalidomid bei rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom

STUDIE	THERAPIEREGIME THALIDOMID	PATIENTEN- AUSWAHL	ANZAHL PAT.	REMISSION (CR+PR)	KOMMENTAR
Barlogie et al. [1]	Maximum 800 mg/d	Rezidiv / refraktär	169	33%	OS nach 24 Mon. 48%
Bertolini et al. [5]	Maximum 400 mg/d	Rezidiv / refraktär	17	41%	Nicht berichtet
Bladé et al. [6]	Maximum 800 mg/d	Rezidiv / refraktär	23	13%	Nicht berichtet
Hus et al. [7]	Maximum 400 mg/d	Rezidiv / refraktär	53	36%	OS nach 12 Mon. ca. 90%
Neben et al. [12]	Maximum 400 mg/d	Rezidiv	83	48%	OS nach 12 Mon. 57%
Tosi et al. [15]	Maximum 800 mg/d	Rezidiv / refraktär	65	26%	Nicht berichtet
Tosi et al. [16]	Maximum 800 mg/d	Rezidiv nach HDT	11	36%	Nicht berichtet
Yakoub-Agha et al. [26]	Maximum 400 mg/d	Rezidiv / refraktär	121	32%	OS nach 24 Mon. 30%
ZUSAMMEN- FASSUNG			542	34%	95%-Konfidenzintervall 30-38%

Abkürzungen:

OS: Gesamtüberleben; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; HDT: Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinigung

Tabelle 2:

Übersicht zur Kombinationstherapie Thalidomid und Dexamethason beim rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom

STUDIE	THERAPIEREGIME	PATIENTEN-AUSWAHL	ANZAHL PAT.	REMISSION (CR+PR)	KOMMENTAR
Palumbo et al. [13]	Thal. 100 mg/d Dex. 40 mg/d,	Rezidiv / refraktär	77	42%	PFS nach 12 Monaten ca. 62%
Agnostopoulos et al. [4]	Thal. max. 600 mg/d; Dex. 20 mg/d	Refraktär nach VAD	47	47%	OS nach 12 Monaten 73%
Dimopoulos et al. [27]	Thal. max. 400 mg/d; Dex. xxx	Rezidiv / refraktär	44	55%	OS nach 12 Monaten xx
ZUSAMMENFASSUNG			168	47%	95%-Konfidenzintervall: 39-55%%

Abkürzungen:

OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission Thal.: Thalidomid; Dex.: Dexamethason

Tabelle 3:

Literaturübersicht zur Kombinationstherapie Thalidomid, Zytostatika und Dexamethason beim rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom

STUDIE	THERAPIEREGIME	PATIENTENAUSWAHL	ANZAHL PAT.	REMISSION (CR+PR)	KOMMENTAR
Moehler et al. [11]	Thal., Cy., Etoposid, Dex.	Rezidiv / refraktär	50	68%	Medianes OS 16 Monate
Kropff et al. [8]	Thal., Cy., Dex.	Rezidiv / refraktär	57	72%	Medianes OS 19 Monate
ZUSAMMENFASSUNG			107	70%	95%-Konfidenzintervall: 60-79%

Abkürzungen:

OS: Gesamtüberleben; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission Thal.: Thalidomid; Dex.: Dexamethason; Cy.: Cyclophosphamid

Tabelle 4:

Literaturübersicht zum Ansprechen auf VAD bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom

Studie	Anzahl Patienten	Alter (Median)	Remission (CR+PR)	Gesamtüberleben (Median, Monate)
Barlogie [28]	23	k.A.	26%	k.A.
Lokhorst [29]	31	60	50%	k.A.
Palva [30]	59	k.A.	20%	13
Dalton [31]	61	62	41%	10
Anderson [32]	67	59	61%	10
Mineur [33]	50	62	22%	16
Sonneveld [34]	41	k.A.	49%	15
Zusammenfassung	332		39%	95%-Konfidenzintervall 32-45%

Abkürzungen:

CR: komplette Remission, PR: partielle Remission; k.A.: keine Angaben

Zitierte Literatur

1. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, Badros A, Zangari M, Anaissie E, Epstein J, Shaughnessy J, Ayers D, Spoon D, Tricot G. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-494.
2. Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2003; 120: 18-26.
3. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4444-4454.
4. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768-771.
5. Bertolini F, Mingrone W, Alietti A, Ferrucci PF, Coccorocchio E, Peccatori F, Cinieri S, Mancuso P, Corsini C, Burlini A, Zucca E, Martinelli G, Cinieri S. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers. *Ann Oncol* 2001; 12: 987-990.
6. Blade J, Esteve J, Rosinol L, Perales M, Montoto S, Tuset M, Montserrat E. Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 588-592.
7. Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnuch H, Hellmann A, Wolska-Smolon T, Skotnicki A, Manko J. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2001; 86: 404-408.
8. Kropff MH, Lang N, Bisping G, Domine N, Innig G, Henrich M, Mitterer M, Sudhoff T, Fenk R, Straka C, Heinecke A, Koch OM, Ostermann H, Berdel WE, Kienast J. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607-616.
9. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL, Fonseca R, Hayman SR, Lust JA, Kyle RA,

- Greipp PR, Witzig TE, Rajkumar SV. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 34-39.
10. Mileskin L, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, McKendrick J, Briggs P, Seymour JF, Lillie K, Smith JG, Zeldis JB, Prince HM. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003; 102: 69-77.
 11. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, Goldschmidt H. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-3848.
 12. Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho AD, Goldschmidt H. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3377-3382.
 13. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, Triolo S, Gallo E, Pileri A, Boccadoro M. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399-403.
 14. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-4323.
 15. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, Musto P, Di Raimondo F, Ledda A, Lauria F, Masini L, Gobbi M, Vacca A, Ria R, Cangini D, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87: 408-414.
 16. Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, Pileri SA, Baccarani M, Tura S, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86: 409-413.
 17. Barlogie B, Smith L. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-1356.

18. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577-582.
19. Schey SA. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Hematology* 2002; 7: 291-299.
20. Strasser K, Ludwig H. Thalidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Rev* 2002; 16: 207-215.
21. Ludwig H, Strasser K. Thalidomide treatment in multiple myeloma. In: Anonymous, ed. Educational Book, 6th Meeting of the European Haematology Association. European Haematology Association: Rotterdam, 2001: 19-24.
22. Cool RM, Herrington JD. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1019-1028.
23. San-Miguel JF, Gutierrez N, Garcia-Sanz R, Pandiella A. Thalidomide and new drugs for treatment of multiple myeloma. In: Anonymous, ed. Educational Book, 8th Meeting of the European Haematology Association. European Haematology Association / The Hematology Journal: Rotterdam, 2003: 201-203.
24. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, Cromer J, Tricot G. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38: 250-259.
25. 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- ATuBdA-dOL. Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. *Deutsch Ärztebl* 2004; 101.B114
26. Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V, Moreau P, Berthou C, Lamy T, Grosbois B, Dauriac C, Dorvaux V, Bay JO, Monconduit M, Harousseau JL, Duguet C, Duhamel A, Facon T. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients--report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Hematol J* 2002; 3: 185-192.
27. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, Vervessou E, Samantas E, Papadimitriou C, Economou O, Gika D, Panayiotidis P, Christakis I, Anagnostopoulos N. Thalidomide and dexa-

methasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991-995.

28. Barlogie B, Alexanian R. Therapy of primary resistant and relapsed multiple myeloma. *Onkologie* 1986; 9: 210-214.
29. Lokhorst HM, Meuwissen OJ, Bast EJ, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 1989; 71: 25-30.
30. Palva IP, Ahrenberg P, Ala Harja K, Almqvist A, Elonen E, Hallman H, Hanninen A, Ilvonen M, Isomaa B, Joupila J, et al. Intensive chemotherapy with combinations containing anthracyclines for refractory and relapsing multiple myeloma. Finnish leukaemia group. *Eur J Haematol* 1990; 44: 121-124.
31. Dalton WS, Crowley J, Salmon S, Grogan TM, Laufman LR, Weiss GR, Bonnet JD. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma. *Cancer* 1995; 75: 815-820.
32. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, Young R, Wieringa GS, Morgenstern GR, Fitzsimmons L, Ryder D. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1995; 71: 326-330.
33. Mineur P, Menard JF, Le Loet X, Bernard JF, Grosbois B, Pollet JP, Azais I, Laporte JP, Doyen C, de Gramont A, Wetterwald M, Euller-Ziegler L, Peny AM, Monconduit M, Michaux JL. VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol* 1998; 103: 512-517.
34. Sonneveld P, Suciú S, Weijermans P, Beksac M, Neuwirtova R, Solbu G, Lokhorst H, van der LJ, Dohner H, Gerhartz H, Segeren CM, Willemze R, Lowenberg B. Cyclosporin A combined with vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) compared with VAD alone in patients with advanced refractory multiple myeloma: an EORTC-HOVON randomized phase III study (06914). *Br J Haematol* 2001; 115: 895-902.

**Erstattungsfähigkeit von Thalidomid bei der Therapie des multiplen Myelomes
durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland**

- Neubewertung nach Veränderungen gegenüber der Situation im Januar 2004 -

Privatdozent Dr. Axel Glasmacher
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Rechtsanwalt Claus Burgardt
Anwaltskanzlei Sträter
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn

Bonn, den 20.11.2004
www.myelom.net

1. Ausgangssituation

Das im Januar 2004 veröffentlichte Gutachten THL0104¹ kommt zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Thalidomid bei refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes (Urteil vom 19.3.2002) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden kann, da

- eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt und
- der Nachweis einer begründeten Aussicht auf einen Therapieerfolg erbracht wurde, da die Wirksamkeit in dieser Indikation durch umfassende Studien belegt ist und
- bei Versagen einer Kombination von Zytostatika und Dexamethason, d.h. bei refraktärem Rezidiv, keine zugelassene Alternative verfügbar ist.

Zudem wird im Gutachten THL0104 auf die „Bekanntmachung zu Thalidomid-haltigen Arzneimitteln“ verwiesen, in der speziell zur Anwendung von Thalidomid in Deutschland festgestellt wird, dass diese im Rahmen eines individuellen Heilversuches vertretbar ist, wenn

- eine lebensbedrohliche oder schwerwiegende Erkrankung vorliegt und
- nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft ein Erfolg der Behandlung hinreichend wahrscheinlich ist und
- keine Alternative verfügbar ist.

¹ Gutachten zur Erstattungsfähigkeit von Thalidomid durch die gesetzliche Krankenversicherung bei Patienten mit multiplen Myelom, Bonn, 29.01.2004 (www.myelom.net), im weiteren mit Gutachten THL0104 bezeichnet.

Darüber hinaus wird in dieser von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veröffentlichten Bekanntmachung vor dem Hintergrund der besonderen Thalidomid-Historie darauf hingewiesen, dass umfangreiche Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden müssen. Diese Vorgabe wird vom Pharmion-Risiko-Minimierungs-Programm (PRMP) erfüllt.

Seit der Erstellung des Gutachtens THL0104 hat sich die Situation in drei Punkten geändert:

- 1) Die Firma Pharmion hat den Zulassungsantrag zur Therapie des multiplen Myeloms (sowie auch des Erythema Nodosum Leprosum) mit Thalidomide Pharmion bei der EMEA zurückgezogen.
- 2) Das neue Medikament Velcade® (Bortezomib) hat im Mai 2004 von der „European Medical Evaluation Agency“ (EMA) eine Zulassung *„für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens zwei vorangehende Therapien durchlaufen haben und bei denen während der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression zu beobachten war“* erhalten.
- 3) Das Bundessozialgericht hat sich zu aktuellen Urteilen vom 18.05.2004 und 19.10.2004 spezifisch mit der Erstattungspflicht von Arzneimitteln beschäftigt, die in Deutschland nicht zugelassen sind, aber rechtmäßig nach § 73 Abs. 3 AMG importiert werden.

In einem aktuellen Schreiben einer gesetzlichen Krankenkasse werden die beiden erstgenannten Punkte als Begründung für die Ablehnung der Kostenübernahme angegeben und zusätzlich das Fehlen von Daten aus Phase III-Studien zu Thalidomid angeführt.

2. Fragestellung

Aufgrund der veränderten Situation ist eine aktualisierte Bewertung der Erstattungsfähigkeit von Thalidomid bei multiplem Myelom erforderlich, wenn eine Anwendung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach Import gemäß § 73/3 AMG erfolgen soll.

2.1 Rücknahme des Zulassungsantrags für Thalidomide Pharmion

Im Gutachten THL0104 wird auf den bei der EMA eingereichten Zulassungsantrag Bezug genommen (S. 7, S. 8 und S. 10). Die Frage, ob durch die Rücknahme des Zulassungsantrages die Bewertung der Erstattungsfähigkeit revidiert werden muss, wird **im Abschnitt 3.1** beantwortet.

2.2 Aktuelle Bewertung unter Berücksichtigung der Zulassung von Velcade®

Mit der Zulassung von Velcade® steht eine zusätzliche Möglichkeit für die Behandlung des multiplen Myelomes zur Verfügung. Dieses ist sehr zu begrüßen, da mit der steigenden Anzahl verfügbarer Therapieoptionen bei dieser in der Regel unheilbaren Erkrankung verlängerte Überlebenszeiten und Verbesserungen hinsichtlich der Lebensqualität erwartet werden können.

Zur aktualisierten Bewertung der Erstattungsfähigkeit von Thalidomid werden auf den Seiten 4 bis 6 die folgenden Fragen erörtert:

1. Bei welchen Patienten ist mit der Zulassung von Velcade® keine Veränderung hinsichtlich der Frage einer zugelassenen therapeutischen Alternative eingetreten? (s. Abschnitt 3.2.1)

2. Gibt es andere Gründe, warum im Einzelfall keine Alternative verfügbar ist? (s. Abschnitt 3.2.2)
3. Haben sich hinsichtlich der Datenlage zu Thalidomid Veränderungen ergeben? (s. Abschnitt 3.2.3)
4. Bei welchen Patienten besitzt Thalidomid klinisch relevante Vorteile? (s. Abschnitt 3.2.4)
5. Kann die Thalidomid-Therapie zur Einsparung von Kosten bei den Krankenkassen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen? (s. Abschnitt 3.2.5)

2.3 Ziele der Beantwortung der Fragen

Die Beantwortung dieser Fragen

- gibt in Verbindung mit dem Gutachten THL0104 Aufschluss über den aktuellen Erkenntnisstand zur Behandlung des multiplen Myelomes mit Thalidomid,
- ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der durch die neue Zulassung veränderten Situation zur Kostenerstattung von Thalidomid beim multiplen Myelom und
- stellt eine Basis für eine Entscheidung zur Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen im Einzelfall dar.

3. Beantwortung der Fragen

3.1 Bewertung der Erstattungsfähigkeit nach Rücknahme des Zulassungsantrages

Nach Aussage der Firma Pharmion (persönliche Mitteilung, N. Stolberg, Geschäftsführer Pharmion GmbH, 21.11.2004) erfolgte die Rücknahme des Zulassungsantrages nicht aufgrund einer veränderten Nutzen/Risiko-Bewertung des Arzneimittels. Zweifel an der Wirksamkeit von Thalidomid beim rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom bestehen nicht (siehe Anlage 3). Dieses verdeutlichen auch die erst im Juni bzw. Oktober 2004 erteilten Zulassungen in der Türkei und Israel. Die EMEA hatte allerdings wegen weiterer Daten angefragt, die zur beantragten Indikation „rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom“ erwartet werden und durch Studienergebnisse zur First-line-Therapie ergänzt werden (Pressemitteilung der Fa. Pharmion, 19.05.2004²; persönliche Mitteilung, N. Stolberg, 21.11.2004). Mit der Rücknahme des Zulassungsantrages und der späteren Neueinreichung verfolgt die Firma Pharmion das strategische Ziel, mit einem breiteren Anwendungsgebiet eine Verbesserung hinsichtlich der Einsatzmöglichkeiten von Thalidomid zu erreichen (Pressemitteilung der Fa. Pharmion, 19.05.2004; persönliche Mitteilung, N. Stolberg, 21.11.2004).

Da die Nutzen/Risiko-Bewertung von Thalidomid unverändert für die Anwendung von Thalidomid beim multiplen Myelom spricht, entfällt mit der Rücknahme des Zulassungsantrages lediglich ein verzichtbares Argument, das im Gutachten THL0104 zur Bestätigung der Erstattungsfähigkeit von Thalidomid zusätzlich erwähnt wurde. Dieses ergibt sich aus dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.3.2002 (B 1 KR 37/00 R) zur Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen beim Off-Label-Use im Rahmen eines individuellen Heilversuchs (Presse-Mitteilung 16/02 des Bundessozialgerichtes):

² Einzusehen unter www.pharmion.com, zuletzt aufgerufen: 22.11.2004

„... Es müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn

- *entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit ... bei vertretbaren Risiken belegen*
- *oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen über einen voraussichtlichen Nutzen ... Konsens besteht.“*

Somit ist nur eines der beiden genannten Kriterien zu erfüllen. Das Gutachten THL0104 hat auf den Seiten 8 und 9 bereits bestätigt, dass die beiden Anforderungen des zuletzt genannten Kriteriums erfüllt sind, da

- die vorliegenden Studien an mehreren hundert Patienten die Wirksamkeit von Thalidomid eindeutig zeigen und
- dieses von Experten für diese Erkrankung in zahlreichen Übersichtsarbeiten und in den Leitlinien der Britischen Gesellschaft für Hämatologie bestätigt wird.

Da diese Bedingungen erfüllt sind, ist das Fehlen einer Phase III-Studie anders als in einigen Ablehnungsschreiben von Krankenkassen vermerkt kein Grund zur Versagung der Kostenerstattung.

Allerdings hat das Bundessozialgericht in seinem Urteil vom 18.05.2004 generell die Erstattungspflicht für solche Arzneimittel in Zweifel gezogen, die in Deutschland nicht zugelassen sind und über § 73 Abs. 3 AMG importiert werden. Auch die Erfüllung der Ausnahmevoraussetzungen des Off-label-use-Urteils hat das BSG in dem spezifischen Fall nicht genügen lassen wollen. Allerdings bestand in dem zu entscheidenden Fall auch die Besonderheit, dass die deutsche Zulassungsbehörde die arzneimittelrechtliche Zulassung für das Präparat zuvor versagt hatte. In dem aktuellen Urteil vom 19.10.2004 (B 1 KR 27/02 R) hat das BSG dann auch klargestellt, dass bei sehr seltenen Erkrankungen für Importe nach § 73 Abs. 3 gerade kein allgemeiner Erstattungsausschluss gilt. Entsprechende Einschränkungen erscheinen auch notwendig, um den Behandlungsanspruch auch der Versicherten einzulösen, die das besondere Unglück haben, an seltenen Erkrankungen zu leiden, für die ohnehin nur reduzierte Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Auch das Bundesverfassungsgericht hat in seinem Beschluss vom 22.11.2002 (1 BvR 1586/02) die besonderen Schutzpflichten des Staates für das Leben der Bürger betont und daraus hergeleitet, dass in einer solchen Situation Behandlungsangebote für den Patienten nur nach sorgfältiger Prüfung abgelehnt werden dürfen. Ferner dürfen bei einer solchen Ausgangslage auch nicht die Anforderungen an die Evidenz des Wirksamkeitserfordernisses überspannt werden (BVerfG, B. v. 19.03.2004, 1 BvR 131/04).

Eine automatische und genereller Erstattungsausschluss für einzelimportierte Arzneimittel ist daher abzulehnen und wird auch durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes und des Bundesverfassungsgerichtes letztlich nicht gestützt.

Der Bezugsweg von Thalidomid über den Einzelimport nach § 73 Abs. 3 AMG bedeutet somit keinen zwingenden Erstattungsausschluss für Thalidomid.

3.2. Bewertung der Erstattungsfähigkeit unter Berücksichtigung der Zulassung von Velcade

3.2.1 Bei welchen Patienten ist keine Veränderung eingetreten?

Seit dem Gutachten THL0104 ist keine Veränderung hinsichtlich der Bewertung der Kostenerstattungsfrage eingetreten bei Patienten mit multiplem Myelom, die

- 1) weniger als zwei vorangehende Therapien erhalten haben und/oder
- 2) keine Krankheitsprogression während der letzten Behandlung zeigten und/oder
- 3) Thalidomid im Zusammenhang mit einer Kombinationschemotherapie erhalten sollen.

Beispiele für Situationen, bei denen dieses zutrifft, sind

- fehlende Krankheitsprogression unter laufender Thalidomid-Therapie
- fehlende Krankheitsprogression während einer zuvor durchgeführten Thalidomid-Therapie (z.B. bei Ansprechen auf eine Thalidomid-Monotherapie und Progression während einer Therapiepause. Hier besteht die Option zur erneuten Monotherapie oder zur Kombination mit Dexamethason.)
- Patienten, die in einer Remission nach erfolgreicher autologer Stammzelltransplantation Thalidomid als Erhaltungstherapie erhalten sollen.
- Patienten, die Thalidomid als First- oder Second-line-Therapie erhalten sollen. Gründe hierfür sind z.B. (1) Kontraindikationen für Melphalan/Prednison (MP) oder Vincristin, Doxorubicin mit hochdosiertem Dexamethason (VAD) oder (2) Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeiten unter MP bzw. VAD oder (3) eine Krankheitsprogredienz nach einer First-line-Therapie.
- Patienten, die Thalidomid zusätzlich zur Gabe von Zytostatika und Dexamethason erhalten sollen, da dies beim rezidierten oder refraktären multiplen Myelom mit hohen Ansprechraten von ca. 70% einhergeht (Gutachten THL0104, S. 13).

3.2.2 Andere Gründe, warum im Einzelfall keine zugelassene Alternative verfügbar ist

Grundsätzlich ist anzumerken, dass bei der Therapieentscheidung auch die Situation bei erneuter Progression oder Refraktärität berücksichtigt werden muss, da eine Heilung beim multiplen Myelom in der Regel nicht möglich ist. Inzwischen wurde gezeigt, dass Patienten, die unter Thalidomid progredient sind, zu ca. 30% auf Bortezomib (Velcade®) ansprechen. Dagegen liegen keine Belege vor, dass Patienten, die mit Bortezomib vorbehandelt wurden, auf Thalidomid ansprechen. Daher ist nach derzeitigem Erkenntnisstand eine Behandlung mit Thalidomid vor einer Bortezomib-Therapie anzustreben.

Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, dass die Anwendung eines zugelassenen Medikamentes in den folgenden Behandlungssituationen nicht erfolgen kann:

- 1) Die Behandlung mit dem zugelassenen Medikament wurde aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit oder einer Unverträglichkeitsreaktion abgesetzt.
- 2) Die Nutzen/Risiko-Bewertung ergibt im Einzelfall, dass die Thalidomid-Therapie risikoärmer oder aussichtsreicher ist als die zugelassenen Alternativen. Beispiele für derartige Situationen sind im Abschnitt 3.2.4 dargestellt.
- 3) Der Arzt ist verpflichtet, den Patienten über die geplante Behandlung und Behandlungsalternativen aufzuklären und dessen Einverständnis einzuholen. Im Falle der nachvollziehbaren und begründeten Therapieablehnung seitens des Patienten kann diese Therapie nicht mehr als Alternative angesehen werden.
- 4) Die Möglichkeit zum Einsatz der zugelassenen Medikamente hängt von Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen ab. Beispiele für Ausgangssituationen, die häufig die Verordnung zugelassener Medikamente beim multiplen Myelom einschränken und bei denen Thalidomid eine Option im Einzelfall darstellt, sind im **Anhang 1** aufgelistet.

3.2.3 Datenlage zu Thalidomid beim multiplen Myelom

Die klinischen Erfahrungen zur Behandlung des multiplen Myelomes mit Thalidomid haben aufgrund der Zulassung in anderen Ländern und der Einbeziehung in Leitlinien bzw. Empfehlungen weiter zugenommen. Weltweit erhielten mehr als 50.000 Patienten mit multipltem Myelom Thalidomid außerhalb von Studien. Derart umfassende Erfahrungen in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet sind eine Besonderheit. Hierdurch liegen Erkenntnisse zu Thalidomid vor, die bei vielen neu zugelassenen Medikamenten erst nach der Zulassung generiert werden. Die australische Produktinformation (**Anhang 2**) zu Thalidomide Pharmion ist eine gute Basis für die Nutzen/Risiko-Bewertung durch den Behandler und trägt zur Anwendungssicherheit bei. Diese ist im Vergleich zu anderen nicht zugelassenen Präparaten und einigen zugelassenen Medikamenten höher einzustufen. Unter Beachtung der strengen regulatorischen Vorgaben erhielten mehr als 80.000 Patienten seit der FDA-Zulassung im Jahre 1998 Thalidomid in verschiedenen Indikationen.

In diesem Jahr wurden zahlreiche weitere Studien zu Thalidomid als Monotherapie und Kombinationstherapie publiziert (s. **Anhang 3**: Abstract vom DGHO-Kongress 2004). Komplette oder partielle Remissionen wurden bei 30% der Patienten in 29 Monotherapie-Studien festgestellt, so dass die Wirksamkeit von Thalidomid, wie im Gutachten THL0104 ausgeführt, eindeutig gezeigt wurde. Bei Berechnung der Remissionsrate auf Basis der auswertbaren Patienten ergibt sich ein Wert von 43%. Die mediane Überlebenszeit bei Thalidomid-Therapie wurde mit 14,6 Monaten (Mileshkin 2003), 22 Monaten (Kumar 2003) und 23 Monaten (australische Produktinformation) angegeben.

Die bestehenden Zulassungen von Thalidomid zur Therapie des multiplen Myeloms in Australien (seit Oktober 2003), Neuseeland (seit Dezember 2003), der Türkei (seit Juni 2004) und in Israel (seit Oktober 2004) verdeutlichen, dass diese Substanz unverändert hinsichtlich der allgemeinen Verträglichkeit positiv bewertet wird, sofern die bekannten Risiken bezüglich der embryonalen bzw. fetalen Exposition durch Sicherheitsvorkehrungen minimiert werden.

Thalidomid wurde im Vergleich zu einigen zugelassenen Alternativen in mehr Studien und an einer größeren Patientenzahl untersucht. Dabei waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Thalidomid mindestens ebenbürtig mit deutlichen Hinweisen für ein verbessertes Nebenwirkungsprofil.

3.2.4 Patienten, bei denen Thalidomid klinisch relevante Vorteile besitzt

Die fehlende Zulassung eines Medikaments befreit den Arzt nicht von der Verpflichtung, Patienten entsprechend dem Stand der Wissenschaft zu behandeln. Gemäß dem „Aciclovir-Urteil“ (OLG Köln, 30.05.90, 27 U 169/87) kann ein grober Behandlungsfehler eines Arztes bei Nichteinsatz eines für bestimmte Indikationen noch nicht zugelassenen Arzneimittels vorliegen. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob eine nicht zugelassene Therapie einer lebensbedrohlichen Erkrankung klinisch relevante Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit (z.B. höhere Ansprechraten) oder Risiken (z.B. weniger vital bedrohliche Nebenwirkungen) besitzt:

- Beim multiplen Myelom ist die Blutbildung nicht nur durch eine evtl. Vorbehandlung mit Zytostatika sondern auch durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt. Daher ist der Thalidomid-Vorteil einer fehlenden Knochenmarktoxizität (Gutachten THL0104) bei Patienten mit fortgeschrittenem und vortherapiertem multiplen Myelom klinisch besonders relevant. Wegen der Möglichkeit einer Neutropenie sollte eine Thalidomid-Behandlung bei Werten unter $0,75/\mu\text{l}$ nicht begonnen werden (Produktinformation Thalidomide Pharmion). Bei Thrombozytopenien und Anämien liegen dagegen keine Anwendungsbeschränkungen für Thalidomid vor.
- Weitere klinisch relevante Vorteile können sich auch bei den folgenden Nebenwirkungen, die bei einzelnen oder mehreren der zugelassenen Medikamente beobachtet wurden, ergeben: orthostatische Hypotonie, kardiovaskuläre Reaktionen, Krampfanfälle, gastrointestinale Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe), psychiatrische Erkrankungen und immunologische Reaktionen. Bei Patienten mit einer Prädisposition für die genannten Erkrankungen/Symptome oder Auftreten dieser Nebenwirkungen unter einer anderen Therapie kann Thalidomid von Vorteil sein.
- Die Thalidomid-Therapie kann über einen längeren Zeitraum und bei einer Remission als gering dosierte Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Dies verlängert möglicherweise Remissionsdauer und Überlebenszeiten. Einige Patienten wurden über 3 Jahre und länger erfolgreich behandelt. Bei den zugelassenen Medikamenten ist eine längerfristige Therapie häufig nicht Bestandteil der Zulassung. Dieser Aspekt sollte bei der Therapieentscheidung beachtet werden.

Zusammenfassend können sich aus der Möglichkeit zur Erhaltungstherapie und insbesondere aus dem günstigen Nebenwirkungsprofil für bestimmte Patienten klinisch relevante Vorteile für Thalidomid im Vergleich zu den zugelassenen Medikamenten ergeben. In derartigen Situationen besteht für die Thalidomid-Therapie aufgrund fehlender gleichwertiger Alternativen eine Erstattungsfähigkeit.

3.2.5 Kosten und Lebensqualität

Gemäß §72 Abs. 2, SGB V hat die gesetzliche Krankenversicherung „...eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse ...“ zu gewährleisten. In der Regel sind die in Entwicklung befindlichen Präparate teurer als die bereits zugelassenen Therapien. Bei dem Urteil des Bundessozialgerichtes vom 19.3.2002 war das zur Frage stehende Therapieprinzip mit höheren Kosten verbunden, so dass dieser Paragraph nicht bei der Beantwortung der Frage zur Kostenerstattung einbezogen wurde. Da die Thalidomid-Therapie ambulant durchgeführt werden kann und relativ wenig Komplikationen zu erwarten sind, ist diese Therapie

kostengünstiger als einige zugelassene Alternativen. Die Kosten für Thalidomid in einer üblichen Dosis fallen deutlich geringer aus als bei vergleichbaren Therapien des rezidierten bzw. refraktären multiplen Myelomes.

Die Möglichkeit zur ambulanten Behandlung und die relativ geringe Komplikationsrate sind auch im Sinne einer verbesserten Lebensqualität des Patienten von Relevanz. Bei der hier vorliegenden palliativen Behandlungssituation ist die verbesserte Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel und deshalb als Teil der gemäß Sozialgesetzbuch (§2 SGB V) vorgeschriebenen „zweckmäßigen Versorgung“ anzusehen. Folgende Vorteile für Thalidomid sind im Hinblick auf die Lebensqualität im Vergleich zu zugelassenen Alternativen denkbar:

- orale Einnahme anstelle einer intravenösen Therapie
- weniger Einschränkungen durch vorgegebene Arztkontakte in engmaschigen Zeitabständen
- weniger Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen
- weniger Tage zur stationären Behandlung

4. Therapieverantwortung

Grundsätzlich ist bei der Therapieentscheidung der aktuelle Erkenntnisstand zugrunde zu legen, der jedoch durch die Zulassungssituationen häufig nicht reflektiert wird. Wenn in Europa ein Medikament nicht zugelassen ist, das in einem anderen Land vor kurzem die Zulassung erhalten hat, hat entweder die zulassende Behörde entgegen dem Erkenntnisstand eine positive Nutzen/Risiko-Bewertung abgegeben, oder die Zulassungssituation in Europa deckt sich bei diesem Medikament nicht mit dem Erkenntnisstand. Damit im letzteren Falle die Zulassung nicht den Ausschlag für die Therapieentscheidung gibt, unterliegt die Verordnung von Medikamenten der ärztlichen Verantwortung. Besonders wichtig ist dabei die Betrachtung der individuellen Situation, die in der Onkologie bei gleichem Erkrankungsstadium stark variieren kann. Dies trifft insbesondere für die palliative Behandlungssituation beim multiplen Myelom zu, bei der neben der Lebenszeitverlängerung auch die Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel darstellt. Aufgrund unterschiedlicher Nebenwirkungsprofile kann eine Therapie bei einem Patienten die Lebensqualität stärker beeinträchtigen als bei einem anderen Patienten. Daher muss es der differenzierten Betrachtung durch den behandelnden Arzt überlassen sein, die Therapie im Einzelfall festzulegen.

5. Zusammenfassung

1. Die Rücknahme des Zulassungsantrages für Thalidomid zur Therapie des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei der EMEA hat keinen Einfluss auf die Erstattungsfähigkeit dieses Präparates in der GKV. Allerdings sind nunmehr zugelassene Präparate in die Beurteilung mit einzubeziehen, sofern eine Anwendung in dem für diese Präparate definierten Anwendungsgebieten vorgesehen ist.
2. Eine besondere Situation ergibt sich bei Thalidomid daraus, dass für ein nicht zugelassenes Medikament verhältnismäßig umfassende Anwendungserfahrungen beim multiplen Myelom vorliegen, die eine weitreichend gesicherte positive Nutzen/Risiko-Bewertung zulassen. Darüber hinaus ist Thalidomid im Vergleich zu einigen zugelassenen Therapien die deutlich wirtschaftlichere Alternative und ist im palliativen Behandlungsansatz als zweckmäßig bezüglich Kriterien zum Erhalt der Lebensqualität anzusehen.
3. Eine generelle Ablehnung der Kostenübernahme von Thalidomid bei rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom mit der Begründung der bestehenden zugelassenen Alternative ist unzulässig, da diese in bestimmten Konstellationen keine gleichwertige Alternative zu Thalidomid darstellt. Es ist daher auf Grundlage einer medizinischen Bewertung im konkreten Einzelfall zu entscheiden, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang der Therapie mit Thalidomid zunächst zugelassenen Arzneimittel vorzuziehen ist.
4. Die dem Arzt auferlegte Therapieverantwortung dient dazu, dass dieser in Kenntnis der Behandlungssituation und des Patienten eine individuelle Entscheidung treffen kann. Sofern ein Kostenträger Zweifel daran hat, dass die Kriterien für eine Erstattungsfähigkeit erfüllt sind, muss bei der Therapie des multiplen Myeloms mit Thalidomid eine detaillierte Einzelfallbetrachtung vorgenommen werden.
5. Auch der Umstand, dass Thalidomid derzeit noch über § 73 Abs. 3 AMG importiert werden muss, begründet keinen zwingenden Erstattungsausschluss. Vielmehr zeigt das Urteil des BSG vom 19.10.2004, dass hier weiterer Konkretisierungsbedarf besteht, um Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen nicht von nachweisbar wirksamen Therapien abzuschneiden. Dies gilt insbesondere für seltene Erkrankungen. Gefordert ist daher eine medizinische Bewertung im Einzelfall.

Aktualisierte Analyse zur Erstattungsfähigkeit von Thalidomid

Anhang 1:

Ausgangssituation	Situation bei Anwendung von Thalidomide Pharmion
Ältere Patienten und/oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand	Thalidomid hat ein Nebenwirkungsprofil, das im Vergleich zu den üblichen Chemotherapien vorteilhaft ist. Hiervon profitieren insbesondere ältere Patienten und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, bei denen invasive Behandlungsmethoden nicht mehr in Betracht kommen. In der Produktinformation zu Thalidomid finden sich keine einschränkende Angaben für diese Patienten.
Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Eine Kontraindikation bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegt nicht vor. Außerdem findet sich im Bereich der Nebenwirkungen keine Angabe zur Auslösung derartiger Störungen durch die Behandlung mit Thalidomid. Die Produktinformation gibt zur Dosierung folgendes an: „Spezielle Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurden nicht festgesetzt. Da Niereninsuffizienz bei Patienten mit multiplem Myelom eine bekannte Komplikation darstellt, wurde die empfohlene Dosierung in Patientengruppen, in denen auch solche mit eingeschränkter Nierenfunktion vertreten waren, festgesetzt. Im Allgemeinen sollte die Titrierung der Dosis bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen in Abhängigkeit von der beobachteten Toleranz und Toxizität erfolgen und die höchste verträgliche Dosis gewählt werden.“ Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass sich bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen das Nebenwirkungsprofil von Thalidomid ändert.
Thrombozytopenie	Thrombozytopenien wurden auch bei einer Thalidomid-Therapie beobachtet. Allerdings wird dieses in der Produktinformation als ein sehr seltenes Ereignis (<0,01%) eingestuft, so dass eine Thalidomid-Therapie bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie möglich ist.
Myelosuppression/ Neutropenie	Thalidomid löst keine Myelosuppression aus. Allerdings sollte eine Behandlung bei schwerer Neutropenie nicht begonnen werden, sofern die Zahl der Neutrophilen unter 750/mm ³ (0,75 x 10 ⁹ /l) liegt. Leukopenie und Neutropenie werden als Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von unter 10% eingestuft. Daher sollten Leukozytenzahl und Differential-Blutbild regelmäßig überwacht werden. Eine Behandlung mit Thalidomid erscheint aufgrund der fehlenden Myelosuppression und der verhältnismäßig geringen Inzidenz der Neutropenie und Leukopenie insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigtem Knochenmark vorteilhaft. Bei Abfall der Neutrophilen unter 750/mm ³ kann die medikamentöse Therapie unterbrochen oder beendet werden.
Herzinsuffizienz, Dehydration, Diabetes mellitus, Amyloidose	Bei Herzinsuffizienz, Dehydration, Diabetes mellitus oder Amyloidose liegen keine Einschränkungen für die Anwendung von Thalidomid vor.
Orthostatische Hypotonie, Synkopen, Hypertonie	Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Synkopen in der Anamnese werden in der Produktinformation nicht definiert. Unter den Nebenwirkungen findet sich keine Angabe zu Synkopen, während die orthostatische Hypotonie als ein sehr seltenes Ereignis (<0,01%) eingestuft wird. Zu beachten ist, dass Thalidomide eine Sedierung oder auch eine orthostatische Hypotonie verursachen kann. Daher sollten betroffene Patienten auf das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder die Ausführung gefährlicher Arbeiten verzichten. Bei Beachtung dieser Vorgaben ist eine Anwendung von Thalidomid möglich. Dieses trifft auch für Patienten mit Hypertonie zu, bei denen ein erhöhtes Risiko der orthostatischen Hypotonie denkbar ist.
Krampfanfälle	Krampfanfälle sind im Rahmen klinischer Studien unter Thalidomid nicht aufgetreten. Jedoch wurden derartige Fälle im medizinischen Alltag berichtet, so dass eine Einstufung als sehr seltene Nebenwirkung (<0,01%) erfolgte. Es ist nicht bekannt, ob Thalidomide einen epileptogenen Einfluss hat. Daher sollten Patienten, bei denen Krampfanfälle in der Vergangenheit aufgetreten sind oder die andere Risikofaktoren für Krampfanfälle haben, während der Behandlung mit Thalidomid engmaschig überwacht werden.
Fertilität nach Therapieende	Sollte der Erhalt der Fertilität nach Therapieende von Bedeutung sein, bestehen für Thalidomide mit Ausnahme der Vorgaben des Pharmion-Risiko-Minimierungs-Programms keine Einschränkungen.
Begleitmedikation	Bei den Wechselwirkungen liegen aufgrund der jeweiligen Wirkmechanismen sowie verschiedener Abbau- und Eliminationswege erhebliche Unterschiede zwischen den Medikamenten vor. In Abhängigkeit von der benötigten Begleitmedikation kann Thalidomide im Einzelfall die risikoärmere Option darstellen. Die Angaben im Abschnitt 8 der Produktinformation verdeutlichen, welche Wechselwirkungen bei Thalidomid zu beachten sind.
Gefährdung für Tumor-Lyse-Syndrom	Zytotoxische Substanzen führen zum schnellen Zerfall von malignen Plasmazellen. Als Folge kann ein Tumor-Lyse-Syndrom auftreten. Liegt bei fortgeschrittener Erkrankung vor der Behandlung eine hohe Tumormasse vor, besteht ein besonderes Risiko bei der Anwendung von zytotoxischen Substanzen, so dass Thalidomid durch die Möglichkeit zum langsamen Behandlungseinstieg vorteilhaft sein kann.

Aktualisierte Analyse zur Erstattungsfähigkeit von Thalidomid

Anhang 2:

Deutschsprachige Übersetzung der australischen Produktinformation zu Thalidomide Pharmion

**Übersetzung der “Product Information”
(Produktinformation)
zu Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln**

Teratogene Wirkungen:

Wenn Thalidomide während der Schwangerschaft eingenommen wird, kann es schwere Missbildungen verursachen. Thalidomide sollte in keinem Fall von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft während der Einnahme des Arzneimittels oder innerhalb von 4 Wochen nach dessen Absetzen nicht ausgeschlossen werden kann. Sogar eine einzige Dosis kann Missbildungen verursachen.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalidomide Pharmion 50 mg Hartkapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 50 mg Thalidomide. Thalidomide ist 2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-iso-indol-1,3(2H)-dion.

CAS-Nummer: 50-35-1

Molekülformel: $C_{13}H_{10}N_2O_4$

Relatives Molekulargewicht: 258,23

Thalidomide ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Thalidomide ist praktisch unlöslich in Wasser, besser löslich in Ethanol und Acetonitril und sehr gut löslich in DMF and DMSO. Der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient bei Raumtemperatur beträgt ca. 5.

Thalidomide hat ein chirales C-Atom, in alpha-Stellung zum Phthalimido-Stickstoff. Deshalb kann das Molekül in einer von zwei komplementären optisch aktiven Formen existieren. Das Thalidomide, das in Thalidomide Hartkapseln verwendet wird, ist eine racemische Mischung mit gleichen Anteilen der S(-) und R(+) Form und zeigt deshalb keine optische Drehung.

3. PHARMAKOLOGIE

Der Wirkmechanismus von Thalidomide ist nicht geklärt. Basierend auf *ex vivo* und *in vitro* Studien werden verschiedene mögliche Mechanismen vorgeschlagen.

Bei Patienten mit multiplem Myelom besteht der mögliche Effekt in direkter Wachstums- und Überlebenshemmung der Myelomzellen, anti-Angiogenese, Unterdrückung der Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Produktion, Hemmung bestimmter an der Leukozytenmigration beteiligter Adhäsionsmoleküle der Zelloberfläche, Verschiebungen im Verhältnis der CD4+ Lymphozyten (T-Helfer Zellen) zu den CD8+ Lymphozyten (zytotoxische T-Zellen) und Wirkungen auf Interleukine (IL) und Interferon- γ .

Die Rationale für den Einsatz von Thalidomide bei Patienten mit Erythema nodosum leprosum (ENL) hängt mit dessen Wirkung auf TNF- α zusammen. Patienten mit systemischem ENL zeigen höhere TNF- α -Serumspiegel, die unter Therapie mit Thalidomide deutlich abnehmen. Die Behandlung mit Thalidomide senkt TNF- α -Spiegel bei ENL-Patienten und es gibt hinreichende Belege aus klinischen Studien, dass Thalidomide die Hautsymptomatik und das Fieber, die beide bei ENL auftreten, reduziert. Der eigentliche Wirkmechanismus ist allerdings bei diesem Anwendungsgebiet noch nicht gänzlich bekannt und mehrere andere Mechanismen des Immunsystems, deren klinische Relevanz unklar ist, wurden herangezogen, um die Thalidomide-Wirksamkeit bei ENL zu erklären.

Thalidomide reduziert den TNF- α -Spiegel nicht in allen Erkrankungsstadien gleichermaßen und kann ihn sogar bei bestimmten Indikationen erhöhen. Es sollte zur Kenntnis genommen werden, dass die Anwendung von Thalidomide, mit dem Ziel den TNF- α -Spiegel bei einer Gruppe von Patienten mit toxisch-epidermaler Nekrolyse zu senken, zu einer unerwarteten Erhöhung des TNF- α -Spiegels führte und die Mortalität verglichen mit Placebo beträchtlich erhöhte.

3.1 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Einzel dosis-Studien zeigen, dass Thalidomide langsam vom Gastrointestinaltrakt absorbiert wird. Es zeigt eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik bei Einzeldosen von 50 mg bis 400 mg bezogen auf die Resorptionsrate ($AUC_{0-\infty}$). Der Einfluss von Nahrung auf die Resorptionsrate ist vermutlich minimal, wurde aber nicht verlässlich nachgewiesen.

Das pharmakokinetische Profil nach Mehrfachdosen (über 18 Tage verabreicht) bei pre-menopausalen, gesunden, weiblichen Freiwilligen ist dem nach einer Einzeldosis (200mg) ähnlich. Eine C_{max} von 2,3 $\mu\text{g/ml}$ wurde sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachdosen nach etwa 5 Stunden erreicht, bei einer Eliminations-Halbwertszeit von 4,1-4,5 h. Hinweise auf Akkumulation oder Induktion eines Metabolismus ergaben sich nicht.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Thalidomide an gesunde Freiwillige wurde ein Maximalwert der Plasmakonzentration von $2,82 \pm 0,80 \mu\text{g/ml}$ nach $4,3 \pm 1,6 \text{ h}$ gemessen, die Eliminations-Halbwertszeit betrug $7,29 \pm 2,62 \text{ h}$. Pharmakokinetische Daten bei ENL-Patienten sind begrenzt auf nur 6 Patienten, die Resorption von Thalidomide bei ENL-Patienten scheint mit $C_{max} = 3,44 \pm 1,81 \mu\text{g/ml}$, $T_{max} = 5,7 \pm 1,5 \text{ h}$ und einer Eliminations-Halbwertszeit von $6,86 \pm 1,17 \text{ h}$ jedoch höher zu sein. Bei Myelom-Patienten wurden keine pharmakokinetischen Daten erhoben.

Verteilung:

Das genaue Verteilungsprofil von Thalidomide wurde bei Menschen noch nicht beschrieben.

Thalidomide ist im Sperma männlicher Patienten vorhanden (s. Punkt 7. Vorsichtsmaßnahmen – Erforderliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung).

Im menschlichen Blutplasma betrug das geometrische Mittel der Plasmaproteinbindung für (+)-(R)-Thalidomide 55% bzw. 66% für (-)-(S)-Thalidomide. Das exakte Verteilungsvolumen ist nicht bekannt.

Metabolismus:

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der genaue Verlauf und Charakter des Thalidomide-Metabolismus beim Menschen nicht bekannt. Das Arzneimittel wird *in vivo* nahezu ausschließlich durch spontane (nicht-enzymatische) Hydrolyse mit anschließender Elimination der Abbauprodukte im Urin ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus und die renale Ausscheidung von Thalidomide sind minimal.

Elimination:

Es zeigte sich (in Einzeldosis-Studien bei Dosierungen zwischen 50 mg und 400 mg), dass die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit von Thalidomide zwischen 5 und 7 Stunden beträgt. Weniger als 1% der Dosis wurde unverändert in den Urin ausgeschieden, und nach 48 Stunden wurde kein Thalidomide mehr im Urin nachgewiesen. Weniger als 0,1% der ausgeschiedenen Dosis erschien als der 4-OH-Thalidomide-Metabolit und wurde nach 12-24 Stunden nicht mehr im Urin nachgewiesen. Die renale Clearance betrug 0,08 L/Std. und die Gesamclearance (Cl/F) ungefähr 10,4 L/Std. Die bei den Einzeldosis-Studien beobachtete durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit änderte sich nach Mehrfachdosen nicht. Es gibt keine Daten zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

4. KLINISCHE STUDIEN

4.1 Multiples Myelom

In den USA wurden unter IND-Status zwei Studien mit Thalidomide zur Behandlung des refraktären oder rezidivierenden multiplen Myeloms (UARK98-003, Mayo 98-80-13) durchgeführt. Es handelte sich um nicht-vergleichende, offene Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem, refraktärem Krankheitsbild, die intensiv vorbehandelt wurden und für die nur noch wenige Therapieoptionen für die weitere Behandlung zur Verfügung standen. Alle Ergebnisse bezüglich des Ansprechens der Therapie gehören zu einer per-Protokoll durchgeführten Auswertungs-Gruppe (Ereignisse wurden nur eingeschlossen, so lange die Patienten in Monotherapie mit Thalidomide behandelt wurden). Diese Studien werden gestützt durch in der Literatur veröffentlichte Daten aus anderen offenen, unkontrollierten Studien.

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit der Behandlung war das Ansprechen des M-Proteins im Serum und Urin. Es gab in beiden Studien ähnliche Ergebnisse. In der UARK-98-003-Studie lag der Anteil der Responder bei 31,4 % (53 of 169 Patienten), definiert als mindestens 50%-ige Reduktion des M-Proteins im Serum und / oder im Urin (Tabelle 1).

Insgesamt wurde das Ansprechen auf die Therapie bei 26,6% der Patienten sechs Wochen später bestätigt. Wie erwartet wurden die geringsten Responder-Raten bei denjenigen Patienten gefunden, die innerhalb eines Jahres nach HDT / ASCT-Behandlung ein Rezidiv erlitten hatten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 65 Tage, die Dauer des Ansprechens wurde jedoch nicht bestimmt.

Mayo 98-80-13 war eine kleinere Studie in der 10 von 32 Patienten (31%) ein objektives Ansprechen auf die Therapie zeigten mit Bestätigung nach mindestens sechs Wochen bei 19% der Patienten. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 65%, wobei der Median der Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenbank-Schlusses noch nicht erreicht worden war. Das Protokoll gestattete eine Maximaldosis von 800mg Thalidomide täglich. Es wurde ein Trend dahingehend beobachtet, dass eine höhere Ansprechrate beim M-Protein und eine längere progressionsfreie Zeit mit steigender Dosierung erreicht werden konnte. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis und der Gesamt-Überlebenszeit (p=0,004).

Tabelle 1: Tumor-Ansprechen (bestes SWOG M-Protein Ansprechen) und Überlebensraten in der Studie UARK 98-003

Bestes SWOG M-Protein Ansprechen	Refraktäre Patienten (n=97)	Patienten mit Rezidiv		andere Patienten (n=22)	Gesamtzahl der Patienten (n=169)
		≤ 6 Monate (n=16)	> 6 Monate (n=34)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Objektives Ansprechen	33 (34%)	3 (18,8%)	13 (38,2%)	4 (18,2%)	53 (31,4%)
Bestätigtes Ansprechen	29 (29,9%)	2 (12,5%)	12 (35,3%)	2 (9,1%)	45 (26,6%)
- Komplette Remission *	3 (3,1%)	0	2 (5,9%)	0	5 (3,0%)
- Remission*	17 (17,5%)	2 (12,5%)	7 (20,6%)	2 (9,1%)	28 (16,6%)
- Partielle Remission *	9 (9,3%)	0	3 (8,8%)	0	12 (7,1%)
Medianes Überleben (in Monaten)	22,2	5,7	31,2	wurde nicht erreicht	23
Zwei-Jahres-Überlebens-Rate (%)	45,7	25	52,4	66	47,2

- Patienten mit bestätigtem Ansprechen wurden wie folgt weiter eingeteilt:

Komplette Remission (CR)	Kein Nachweis von M-Protein im Serum und/ oder Urin in der Serum-Protein-Elektrophorese (SPEP), Urin-Protein-Elektrophorese (UPEP) und Immunfixations-Untersuchungen. Kein Hinweis auf eine sich verschlechternde Anämie
Remission (R)	≥ 75% bis 99% Reduktion des M-Proteins im Serum in der SPEP und /oder ≥ 90% bis 99% Reduktion der Ausscheidung von M-Protein im Urin pro Tag in der UPEP.
Partielle Remission (PR)	≥ 50% bis 74% Reduktion des M-Proteins im Serum in der SPEP und /oder ≥ 50% bis 89% Reduktion der Ausscheidung von M-Protein im Urin pro Tag in der UPEP.

4.2 Erythema nodosum leprosum

Die Studie E-003P war eine randomisierte, monozentrische, doppelblinde Studie, in der zwei Dosierungsschemata von Thalidomide bei der Behandlung der akuten Manifestationen des ENL verglichen wurden. Es wurden Tagesdosen von 100mg und 300mg untersucht. 23 männliche Patienten wurden eingeschlossen und 22 beendeten den 7-tägigen Behandlungszeitraum. Bei 8 von 12 (67%) Patienten der Gruppe, die 100mg erhielten, und 6 von 10 (60%) Patienten, aus der 300mg-Gruppe, waren an Tag 7 keine entzündlichen

Läsionen zu finden. 12 von 12 Patienten der Gruppe, die 100mg erhielt und 8 von 10 Patienten aus der 300mg-Gruppe zeigten ein vollständiges oder teilweises (>50% Reduktion der Anzahl der Läsionen) Ansprechen. Systemische Symptome verschwanden bei 10 von 12 Patienten der Gruppe, die 100mg erhielt und bei 5 von 11 Patienten in der 300mg-Gruppe. 9 von 12 Patienten der 100mg-Gruppe, bei denen die Therapie über zwei Wochen komplett ausgeschlichen wurde, entwickelten eine Verschlechterung ihres ENL in Woche 7. 1 von 7 Patienten aus der 300mg-Gruppe, bei denen die Dosis bis Woche 7 allmählich

auf 50mg Tagesdosis reduziert wurde, entwickelte eine Verschlechterung des ENL.

4.3 Veröffentlichte Studien

Iyer et al 1971: Diese Studie, die von der WHO koordiniert wurde, war ein randomisierter, doppelblinder Vergleich bei Männern mit deutlich erkennbarer kutaner Symptomatik des ENL. In der Studie wurde die Wirksamkeit von 4x täglich 100mg Thalidomide mit 4x täglich 400mg Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) bei der Behandlung von männlichen Patienten mit Lepra-Symptomatik verglichen. 92 männliche Patienten wurden eingeschlossen, wobei die Mehrheit zwischen 15 und 55 Jahre alt war. Im ersten Zyklus erhielten 42 Patienten Aspirin und 50 Thalidomide. Insgesamt wurden 214 Symptome der Lepra dokumentiert, 116 davon wurden mit Thalidomide behandelt, 98 mit ASS.

Durchschnittlich 48% der mit Thalidomide behandelten Patienten und 21% der mit ASS behandelten zeigten nach 7 Tagen keine Symptomatik mehr. Im Gegensatz zur ASS-Gruppe reduzierte sich die Körpertemperatur in der Thalidomide-Gruppe auf <37°C. Bei der Beseitigung der durch die Lepra verursachten Läsionen zeigte sich ein Unterschied zwischen den Behandlungen zu Gunsten von Thalidomide bei Hautläsionen.

Sheskin and Convit 1969: Diese Studie bewertete die therapeutische Wirksamkeit von 400mg Thalidomide täglich bei Patienten mit Lepra-Symptomatik. Es handelte sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Wirksamkeit von täglich bis zu 400mg Thalidomide bei Patienten mit Lepra-Symptomatik untersucht wurde.

52 Patienten (37 männliche und 15 weibliche) im Alter von 17 bis 58 Jahren nahmen teil. 48 Patienten litten an chronischen Symptomen der Lepra, welche bei 40 Patienten bereits seit über einem Jahr andauerten. 173 Behandlungszyklen über jeweils eine Woche wurden verabreicht, bei 85 handelte es sich um Thalidomide, bei 88 wurde Placebo gegeben. 25 Patienten erhielten vier Behandlungen, 13 erhielten drei, 13 zwei und 8 wurden nur einmal behandelt. 7 Patienten wurden erneut in die Studie aufgenommen und für mehr als vier Zyklen zugelassen.

In 78 von 85 (92%) Thalidomide-Zyklen und 24 von 88 (27%) der Placebo-Zyklen wurde eine Besserung insgesamt erreicht ($p < 0,01$). Bei den spezifischen Manifestationen, Erythema nodosum und Erythema multiforme, zeigten 94% der mit Thalidomide und 18% der mit Placebo behandelten Patienten eine gewisse Besserung.

Waters 1971: Es wurden Ergebnisse aus zwei randomisierten, doppelblinden Studien mit Cross-over Design berichtet. Primärer Endpunkt waren die Auswirkungen auf den Bedarf an Kortikosteroiden, basierend auf dem klinischen Ansprechen auf 300mg Thalidomide täglich.

Innerhalb der ersten Studie erhielten die Patienten 3x täglich 100mg Thalidomide oder Placebo über einen Zeitraum von 4 Wochen mit Cross-over. Die neun teilnehmenden männlichen Patienten waren zwischen 21 und 56 Jahre alt. Sie erhielten durchschnittlich 28mg Prednisolon täglich. Die Dauer des ENL betrug zwischen 9 Monate und 3 Jahre mit einer permanenten Steroidbehandlung für 12 Monate. In der zweiten Studie erhielten die Patienten 3x täglich 100mg Thalidomide oder Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen mit Cross-over. Von den acht in die zweite Studie aufgenommenen Patienten hatten sieben bereits an der ersten Studie teilgenommen. Während der ersten 4 Wochen des Bewertungszeitraums fiel der Gesamtsteroidbedarf in der Zeit, in der mit Thalidomide behandelt wurde, in der Folge auf 60% ab verglichen mit den vorangegangenen 4 Wochen. Gleichzeitig besserten sich die klinischen Parameter und die Körpertemperatur. In der zweiten Phase der Studie gab es während der sechswöchigen Thalidomide-Behandlung einen starken Abwärtstrend beim Steroidbedarf.

5. ANWENDUNGSGEBIETE

Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln sind indiziert zur

- (1) Behandlung des Multiplen Myeloms nach Versagen von Standardtherapien
- (2) Akutbehandlung der Hautmanifestationen von mittelschwerem bis schwerem Erythema nodosum leprosum (ENL). Bei ENL mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Neuritis ist Thalidomide als Monotherapie nicht indiziert. Thalidomide ist auch als Erhaltungstherapie zur Vermeidung und Unterdrückung von erneut auftretenden Hautmanifestationen des Erythema nodosum leprosum indiziert.

6. GEGENANZEIGEN

Bei folgenden Patienten ist Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln kontraindiziert:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomide oder einem der Hilfsstoffe
- Patienten unter 12 Jahren
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden können oder anwenden wollen
- Frauen im gebärfähigen Alter, falls eine alternative, nicht minder wirksame Therapie zur Verfügung steht
- männliche Patienten, die geeignete Verhütungsmaßnahmen nicht einhalten wollen oder können
- Schwere Neutropenie – eine Behandlung mit Thalidomide sollte nicht bei Patienten begonnen werden, die eine absolute Anzahl der Neutrophilen unter 750/mm³ (0,75 x 10⁹/l) aufweisen.

7. VORSICHTSMAßNAHMEN

Die Behandlung von Patienten mit Thalidomide sollte nur von Spezialisten auf dem Gebiet der Lepra, mit Erfahrung in der Behandlung von ENL, oder von Spezialisten auf dem Gebiet der Onkologie oder Hämatologie, mit Erfahrung in der Behandlung des rezidivierenden oder refraktären Multiplen Myeloms, begonnen werden.

Patienten (oder ggfs. deren gesetzliche Vertreter) sollten jeweils schriftliche Einverständniserklärungen abgeben, in denen sie bestätigen, vollständig über die Behandlung mit Thalidomide aufgeklärt worden zu sein. Vollständige Aufklärung schließt ein gutes Verständnis für die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß von Schäden, die durch Thalidomide verursacht werden können, die Notwendigkeit der Vermeidung einer Schwangerschaft (und ggf. das Verstehen von geeigneten Maßnahmen zur Kontrazeption), die Grenzen der Wirksamkeit einer Thalidomide Behandlung (einschließlich eines potentiellen Therapieversagens) und die Existenz alternativer Therapien ein. Auch der Sexualpartner des Patienten sollte in geeigneter Weise beraten und informiert werden. Patienten sollten monatlich über die Risiken von Thalidomide und über die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Thalidomide aufgeklärt werden.

7.1 *Teratogenität (siehe eingerahmter Warnhinweis, Kontraindikationen, Gebrauch während der Schwangerschaft)*

Wenn Thalidomide während der Schwangerschaft eingenommen wird, kann es schwere Missbildungen oder den Tod eines ungeborenen Kindes verursachen. Die bedeutendsten Missbildungen bei menschlichen Föten in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomide während der Schwangerschaft sind: Amelie (Fehlen von Extremitäten), Phokomelie (verkürzte Extremitäten), Hypoplastizität der Knochen, Anomalien des äußeren Gehörgangs (einschließlich Anotie, unterentwickelter

Ohrmuschel, kleiner oder fehlender äußerer Gehörgänge), Gesichtslähmungen, Augenanomalien (Anophthalmie, Mikrophthalmie) und kongenitale Herzfehler. Missbildungen des Verdauungstrakts, des Harnsystems und der Genitalien sind ebenfalls belegt. Es wurden Sterblichkeitsraten zur Geburt oder kurz danach von genau oder ca. 40% berichtet.

Die Patienten sollten angewiesen werden, Thalidomide nur wie verordnet einzunehmen und es nicht mit anderen Personen zu teilen.

Die folgenden Anforderungen hinsichtlich Schwangerschaftstests, Verhütungsmaßnahmen und – bei männlichen Patienten – der Benutzung von Kondomen müssen eingehalten werden:

Schwangerschaftstest

Patientinnen der Kategorie 1:

Bei Patientinnen, die sich nach eigenen Angaben einer Hysterektomie unterzogen haben, muss der Arzt geeignete Maßnahmen ergreifen, um eine bereits bestehende Schwangerschaft auszuschließen und den Hysterektomie-Status zu bestätigen, bevor die Behandlung mit Thalidomide begonnen wird. In Abhängigkeit vom Patienten-Profil und der medizinischen Vorgeschichte wird die Entscheidung, ob diese Maßnahmen bei diesen Patientinnen einen Blut-Schwangerschaftstest beinhalten sollen oder nicht, dem Arzt überlassen.

Patientinnen der Kategorie 2:

Bei Patientinnen, die sich keiner Hysterektomie unterzogen haben, deren Menopause aber den eigenen Angaben zufolge mehr als 24 Monate zurückliegt, muss der Arzt geeignete Maßnahmen ergreifen, um eine bereits bestehende Schwangerschaft auszuschließen und den Postmenopausen-Status zu bestätigen, bevor die Behandlung mit Thalidomide begonnen wird. In Abhängigkeit vom Patienten-Profil und der medizinischen Vorgeschichte wird die Entscheidung, ob diese Maßnahmen bei diesen Patientinnen einen Blut-Schwangerschaftstest beinhalten sollen oder nicht, dem Arzt überlassen.

Patientinnen der Kategorie 3:

Bei Patientinnen, die sich keiner Hysterektomie unterzogen haben oder deren Menopause nicht mehr als 24 Monate zurückliegt, muss der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Thalidomide, bei jeder monatlichen Verordnung sowie bei Verlängerung der Genehmigung für den Erhalt des Arzneimittels, ausreichende Maßnahmen zum Ausschluss einer bestehenden Schwangerschaft durchführen.

Um solche Maßnahmen bei diesen Patientinnen als ausreichend betrachten zu können, muss der Arzt ein negatives Ergebnis eines Schwangerschafts-Bluttests erhalten haben, der innerhalb von 36 Stunden vor Erteilung der ersten und jeder einzelnen monatlichen Verordnung (sowie bei Verlängerung der Genehmigung für den Erhalt des Arzneimittels) durchgeführt wurde. Bei Patientinnen, bei denen der Zeitpunkt der nächsten Menstruationsblutung einigermaßen bestimmt werden kann (z.B. solche Patientinnen, die einen regelmäßigen Zyklus haben), sollte die Behandlung mit Thalidomide an Tag 2 oder 3 des Menstruationszyklus begonnen werden. Es wird dringend empfohlen, während des ersten Behandlungsmonats wöchentliche Schwangerschaftstests durchzuführen. Bei Frauen, die einen regelmäßigen Menstruationszyklus haben, sollten die Tests anschließend monatlich durchgeführt werden, bei Frauen mit unregelmäßigem Menstruationszyklus alle zwei Wochen.

Erforderliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung

Patientinnen der Kategorie 1 und 2

Bei Patientinnen, die sich nach eigenen Angaben einer Hysterektomie unterzogen haben oder deren Menopause eigenen Angaben zufolge mehr als 24 Monate zurückliegt, muss der Arzt das Risiko einer Schwangerschaft einschätzen und über empfängnisverhütende Methoden beraten.

Patientinnen der Kategorie 3

Patientinnen, die sich keiner Hysterektomie unterzogen haben oder deren Menopause weniger als 24 Monate zurückliegt, müssen mindestens einen Monat vor Behandlungsbeginn mit Thalidomide, während des Behandlungszeitraums und einen Monat nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Methoden zur Kontrazeption anwenden. „Zuverlässige Verhütungsmethode“ bedeutet bei diesen Patientinnen, dass sie **GLEICHZEITIG** mindestens eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung (Intrauterinpeessar, hormonelle Kontrazeptiva [oral, per Injektion oder Implantat], Tubenligatur, Vasektomie beim Partner) **UND** mindestens eine zusätzliche wirksame Methode (Diaphragmapessar, Portiokappe oder Latex- / Polyurethan-Kondom beim männlichen Partner) anwenden.

Männliche Patienten

Thalidomide ist im Sperma vorhanden, deshalb müssen männliche Patienten bei jedem Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen, die sich keiner Hysterektomie unterzogen haben oder deren Menopause weniger als 24 Monate zurückliegt) ein Latex- oder Polyurethan-Kondom verwenden. Die Verwendung des Kondoms sollte noch vier Wochen nach Beendigung der Therapie mit Thalidomide fortgeführt werden. Bei männlichen Patienten mit einer Allergie gegen Latex oder Polyurethan sollte die Sexualpartnerin mindestens eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Diese Partnerin sollte mit der Empfängnisverhütung mindestens einen Monat vor Beginn einer sexuellen Beziehung mit dem Patienten beginnen und die Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlung sowie für einen Monat nach Beendigung der Therapie fortführen.

Männliche Patienten dürfen während sowie für einen Monat nach Beendigung der Thalidomide-Behandlung keinen Samen spenden.

Verschreibungsverfahren für Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln:

Aufgrund des gravierenden teratogenen Potentials liefert Pharmion Pty Ltd Thalidomide nur in dem Fall, dass sich der verschreibende Arzt, der Patient und der abgebende Apotheker bereit erklären an einem Sicherheitsprogramm teilzunehmen. Dieses Sicherheitsprogramm wurde entwickelt, um zu gewährleisten, dass keine schwangere Frau mit dem Medikament in Berührung kommt. Das Programm nennt sich „Pharmion-Risiko-Minimierungs-Programm“. Jeder Arzt, der einen Patienten mit Thalidomide Pharmion behandeln will, muss sich mit Pharmion Pty Ltd in Verbindung setzen, um weitere Informationen zum Pharmion-Risiko-Minimierungs-Programm zu erhalten.

7.2 Schläfrigkeit, Somnolenz und Sedierung:

Thalidomide verursacht häufig Schläfrigkeit, Somnolenz und Sedierung. Die Patienten sollten angewiesen werden, Situationen zu meiden, in denen Schläfrigkeit ein Problem sein kann sowie keine anderen Arzneimittel, die Schläfrigkeit verursachen können, ohne angemessenen medizinischen Rat einzunehmen. Thalidomide kann die durch Alkohol verursachte Schläfrigkeit verstärken. Wie bei jedem sedierenden Medikament kann es zur Beeinträchtigung des Bewusstseins und damit zu einem erhöhten Aspirations-Risiko von Nahrung, Erbrochenem und oraler Sekrete kommen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die zur Ausführung gefährlicher Betätigungen erforderlichen geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können.

7.3 Periphere Neuropathie:

Periphere Neuropathie ist eine häufige, potenziell gravierende Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomide, die zu irreversiblen Schäden führen kann. Die periphere Neuropathie tritt im Allgemeinen nach chronischer Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten auf, jedoch wurden auch nach relativ kurzzeitiger Anwendung Fälle von peripherer

Neuropathie berichtet. Es ist unklar, ob ein Zusammenhang mit kumulativen Dosen besteht. Die Symptome können einige Zeit nach Beendigung der Thalidomide-Behandlung auftreten und möglicherweise nur langsam oder gar nicht zurückgehen. Wenn eine Langzeit-Behandlung mit Thalidomide in Erwägung gezogen wird, sollten Untersuchungen des sensorischen Nerven Aktions-Potentials (SNAP) vor der Behandlung und in sechsmonatigen Abständen durchgeführt werden. Falls solche Untersuchungen nicht möglich sein sollten, ist eine regelmäßige klinische Beurteilung notwendig.

Die Patienten sollten angewiesen werden, das Auftreten von Kribbeln, Taubheitsgefühl und Parästhesie zu melden. Die Patienten sollten monatlich befragt und klinisch auf Anzeichen oder Symptome von peripherer Neuropathie wie Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in den Händen und Füßen untersucht werden. Wenn Symptome einer peripheren Neuropathie beobachtet werden, sollten Untersuchungen des SNAP durchgeführt werden.

Wenn sich der Befund einer Thalidomide-induzierten Neuropathie bestätigt, ist es erforderlich, die Behandlung abzubrechen, um weitere Schäden zu vermeiden. Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Neuropathie in Verbindung gebracht werden (z.B. Zalcitabin, Vincristin und Didanosin), sollten bei Patienten, die Thalidomide erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Thalidomide kann bekanntermaßen eine möglicherweise irreversible Neuritis verursachen. Das Arzneimittel kann außerdem eine bestehende Neuritis potenziell verschlimmern und sollte daher nicht bei diesen Patienten angewendet werden, sofern nicht die klinischen Vorteile die Risiken übersteigen.

7.4 Krampfanfälle

Obwohl Krampfanfälle, einschließlich generalisierter tonisch-klonischer Krämpfe, unter Thalidomide-Einnahme im Rahmen klinischer Studien nicht aufgetreten sind, sind derartige Fälle im medizinischen Alltag berichtet worden. Die meisten der betroffenen Patienten litten an Erkrankungen, die die Krampfneigung möglicherweise begünstigten und es ist gegenwärtig nicht bekannt, ob Thalidomide einen epileptogenen Einfluss hat. Patienten, bei denen Krampfanfälle in der Vergangenheit aufgetreten sind oder die andere Risikofaktoren im Hinblick auf das Auftreten von Krampfanfällen haben, sollten während der Behandlung mit Thalidomide engmaschig auf Veränderungen, die einen akuten Krampfanfall auslösen könnten, überwacht werden.

7.5 Schwindel und orthostatische Hypotonie:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Thalidomide Schwindel und orthostatische Hypotonie verursachen kann und sie sollten deshalb angewiesen werden, einige Minuten lang aufrecht zu sitzen, bevor sie aus einer liegenden Position aufstehen.

7.6 Neutropenie:

In Verbindung mit der klinischen Anwendung von Thalidomide wurden verringerte Leukozytenzahlen einschließlich Neutropenie berichtet. Eine Behandlung sollte nicht bei Patienten begonnen werden, bei denen die absolute Anzahl der Neutrophilen weniger als $750/\text{mm}^3$ ($0,75 \times 10^9/\text{L}$) beträgt. Leukozytenzahl und Differential-Blutbild sollten regelmäßig überwacht werden, besonders bei Patienten, die zu Neutropenie neigen könnten, z.B. Myelom-Patienten und HIV-seropositive Patienten. Wenn die absolute Anzahl der Neutrophilen während der Thalidomide-Behandlung unter $750/\text{mm}^3$ fällt, sollte die medikamentöse Therapie des Patienten erneut beurteilt und - falls medizinisch notwendig - Überlegungen hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Thalidomide angestellt werden.

7.7 Dermatologische Reaktionen

Schwerwiegende, möglicherweise tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom wurden berichtet. Falls ein Hautausschlag auftritt, sollte die Behandlung mit Thalidomide unterbrochen werden. Durch Reexposition mit Thalidomide kam es in einigen Behandlungsgruppen, wie beispielsweise HIV-Patienten, zu schweren Sofortreaktionen mit Fieber, Tachykardie, Hypotonie und Hautausschlag. Falls es sich bei einem Hautausschlag im Zusammenhang mit Thalidomide um einen exfoliativen, purpurischen oder bullösen Ausschlag handelt oder falls der Verdacht auf ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch-epidermale Nekrolyse besteht, sollte die Behandlung mit Thalidomide nicht wieder aufgenommen werden.

7.8 Beeinträchtigung der Wundheilung

Es wird diskutiert, dass Thalidomide aufgrund seiner anti-angiogenetischen Eigenschaften die Wundheilung beeinträchtigen könnte. Thalidomide sollte sieben Tage vor einer Operation, bei der die Wundheilung erschwert sein könnte, nicht verwendet werden.

7.9 Thrombogenität

Thalidomide wird mit einem erhöhten Risiko tiefer Venen-Thrombosen bei Patienten mit malignen neoplastischen Erkrankungen, einschließlich multiplem Myelom, in Verbindung gebracht. Obgleich bekannt ist, dass durch ein multiples Myelom und eine metastasierende bösartige Erkrankung das Risiko einer Thrombose oder eines thromboembolischen Ereignisses erhöht sein kann, kann ein zusätzlicher Effekt durch Thalidomide in solchen Fällen nicht ausgeschlossen werden. Einige andere Behandlungen dieser Erkrankungen können das Risiko thromboembolischer Ereignisse weiter erhöhen. Die höchste Rate tiefer Venen-Thrombosen trat während der gleichzeitigen Behandlung mit Thalidomide und Doxorubicin auf.

Für solche Patienten, die bereits wegen klinischer Zustände, die mit einem erhöhten Thrombose-Risiko wie z.B. erhöhter Paraprotein-Spiegel und Hyperviskosität bei Myelom-Patienten einhergehen, in Behandlung sind, sollte eine niedrig dosierte Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Gleiches gilt für Patienten, die Medikamente mit bekanntermaßen thrombogenem Potential einnehmen oder für solche, die andere Risikofaktoren für eine Thrombose aufweisen, beispielsweise Immobilisation.

7.10 Sonstige Warnhinweise:

Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Thalidomide überwacht werden, da Fälle von Hypothyreose berichtet wurden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln nur wie verordnet einzunehmen und sie nicht mit anderen Personen zu teilen.

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln kein Blut oder Samen spenden.

8. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Es wurden keine speziellen Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei der Behandlung mit Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln durchgeführt.

8.1 Verstärkung der sedativen Wirkung anderer Arzneimittel:

Es wurde berichtet, dass Thalidomide die sedative Wirkung von Barbituraten, Alkohol, Chlorpromazin und Reserpin verstärkt. Thalidomide verstärkt die Wirkung von Morphinderivaten, Benzodiazepinen, anderen Anxiolytika, Hypnotika, sedativen Antidepressiva, Neuroleptika, sedativen H₁ Antihistaminika, zentralen Antihypertensiva und Baclofen.

8.2 Bekanntermaßen periphere Neuropathie verursachende Arzneimittel:

Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer peripheren Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomide erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Ein erhöhtes Risiko von peripheren Neuropathien wurde in Kombination mit Zalcitabin, Vincristin und Didanosin berichtet.

8.3 Doxorubicin

Im Zusammenhang mit Doxorubicin wurde von einem erhöhten Risiko für Thrombosen und thromboembolischen Ereignissen berichtet (siehe Vorsichtsmaßnahmen).

8.4 Orale Kontrazeptiva:

Bei 10 gesunden Frauen wurde das pharmakokinetische Profil von Norethindron und Ethinylestradiol nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1,0 mg Norethindronacetat und 0,75 mg Ethinylestradiol untersucht. Die Ergebnisse waren mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung von Thalidomide 200 mg/Tag im Fließgleichgewicht ähnlich.

8.5 Wichtige Wechselwirkungen von Nicht-Thalidomide Arzneimitteln – Arzneimittel, welche mit hormonellen Kontrazeptiva interferieren:

Die gleichzeitige Anwendung von HIV-Protease-Inhibitoren, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin oder Carbamazepin mit hormonellen Kontrazeptiva kann die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinträchtigen. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Behandlung mit einem oder mehreren dieser Arzneimittel benötigen, müssen daher zwei andere wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

ANWENDUNG BEI KINDERN

Es wird nicht empfohlen, Thalidomide Pharmion bei Patienten unter 12 Jahren anzuwenden, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Personengruppe nicht belegt ist. Es gibt nur begrenzte Nachweise zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern im Alter von 12-17 Jahren.

ANWENDUNG BEI ÄLTEREN PATIENTEN:

Die Analyse der pharmakokinetischen Daten bei gesunden Freiwilligen lieferte keine Hinweise für altersbedingte Veränderungen.

PATIENTEN MIT NIEREN- ODER LEBERFUNKTIONSTÖRUNGEN:

Spezielle Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurden nicht festgesetzt.

Da Niereninsuffizienz bei Patienten mit multiplen Myelom eine bekannte Komplikation darstellt, wurde die empfohlene Dosierung in Patientengruppen, in denen auch solche mit eingeschränkter Nierenfunktion vertreten waren, festgesetzt. Im Allgemeinen sollte die Titrierung der Dosis bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen in Abhängigkeit von der beobachteten Toleranz und Toxizität erfolgen und die höchste verträgliche Dosis gewählt werden.

KANZEROGENITÄT/ MUTAGENITÄT

Langzeit-Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten sind noch nicht abgeschlossen. Thalidomide zeigte in *in-vitro*-Tests an *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* und Ovarzellen chinesischer Hamster keine Mutagenität und induzierte keine Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen.

SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Schwangerschaft:

Thalidomide ist während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

Thalidomide hat bekanntermaßen teratogene Wirkungen und sollte unter gar keinen Umständen von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, es sei denn, sie verwenden zwei effektive Methoden zur Empfängnisverhütung. Eine einzige von einer schwangeren Frau eingenommene Dosis kann Missbildungen verursachen. Da Thalidomide im Sperma von Patienten, die das Arzneimittel erhalten, vorhanden ist, sollte Thalidomide nicht von Schwangeren oder ihren heterosexuellen Geschlechtspartnern eingenommen werden.

Männliche Patienten sollten geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Wenn bei einer Patientin oder der Partnerin eines Patienten die Menstruation ausbleibt oder vermutlich ausgeblieben ist oder es zu Abnormalitäten bei der Monatsblutung kommt oder der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, sollte ein Schwangerschaftstest und eine Beratung durchgeführt werden.

Wenn während der Thalidomide-Behandlung eine Schwangerschaft bei einer Patientin auftritt, sollte die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Die Patientin oder die schwangere Partnerin sollte zur weiteren Untersuchung und Beratung an einen in der Teratologie erfahrenen Geburtshelfer oder Gynäkologen überwiesen werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Thalidomide in die Muttermilch abgegeben wird. Frauen, die Thalidomide einnehmen, sollten nicht stillen.

AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DAS BEDIENEN VON MASCHINEN

Thalidomide kann Sedierung, Schläfrigkeit, Somnolenz und orthostatische Hypotonie verursachen. Betroffene Patienten sollten daher angewiesen werden, während der Behandlung mit Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln auf das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder die Ausführung gefährlicher Arbeiten zu verzichten.

9. NEBENWIRKUNGEN

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomide sind Obstipation, Somnolenz und Asthenie.

Zu den klinisch wichtigsten übrigen Nebenwirkungen in Verbindung mit der Anwendung von Thalidomide gehören sensorische periphere Neuropathie, orthostatische Hypotonie, Neutropenie, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Eosinophilie, periphere Ödeme, Dyspnoe, Schwindel, Hypotonie, Bradykardie, symptomatische Hypothyreose, Zu- oder Abnahme der Thrombozytenzahl, Anämie und, bei HIV-Patienten, eine Zunahme der Virenlast.

Die auf Seite 8 aufgeführte Tabelle enthält nur die Nebenwirkungen, für die eine kausale Beziehung mit der Arzneimittelbehandlung sinnvollerweise angenommen werden konnte. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf Beobachtungen während Studien und auf den in den USA nach Vermarktung gemachten Erfahrungen mit dem Arzneimittel. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig $\geq 10\%$,
häufig $\geq 1\%, < 10\%$
gelegentlich $\geq 0,1\%, < 1\%$
selten $\geq 0,01\%, < 0,1\%$
sehr selten $< 0,01\%$ einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Störungen des Blut- und Lymphsystems		Leukopenie Neutropenie			Eosinophilie, Thrombozytopenie, Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verstärkter Appetit	
Endokrine Störungen					Hypothyreose
Psychiatrische Störungen		Stimmungs- veränderungen			Verringerte Libido, Verwirrtheit
Störungen des Nervensystems	Somnolenz, periphere sensorische Neuropathie	Schläfrigkeit, Schwindel Parästhesie Kopfschmerzen	Tremor		Anfälle
Kardiale Störungen				Kardiale Arrhythmie Bradykardie Tachykardie	
Gefäßerkrankungen				Tiefe Venen- Thrombose	Orthostatische Hypotonie Thromboembolische Ereignisse
Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen			Dyspnoe		Bronchospasmus
Gastrointestinale Beschwerden		Obstipation, Übelkeit, trockener Mund			Darmverschluss
Funktionsstörungen der Haut und des subkutanen Gewebes		Ausschlag Urtikaria			Juckreiz Trockene Haut Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens- Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse Gesichtsödem Lichtempfindlichkeit
Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust					Menstruationsstörungen
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle		Astenie Peripheres Ödem, Schwäche, Erschöpfung, Lethargie		Allgemeines Krankheitsgefühl	

9.1 Teratogenität (siehe Vorsichtsmaßnahmen):

Die schwerwiegendste Toxizitätserscheinung in Verbindung mit Thalidomide ist die Teratogenität. Das Risiko von schweren Missbildungen, vorwiegend Phokomelie oder Fruchttod, ist während der kritischen Periode der Schwangerschaft extrem hoch. Als kritische Periode gilt üblicherweise die Zeit zwischen dem 35. und 50. Tag nach der letzten Menstruation. Das Risiko anderer potenzieller schwerer Missbildungen außerhalb dieser kritischen Periode ist unbekannt, kann jedoch von Bedeutung sein. Thalidomide darf während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Unerwünschte neurologische Reaktionen, besonders Somnolenz und periphere sensorische Neuropathie, waren sehr häufig. Die Kontrolle während der Thalidomide-Behandlung sollte regelmäßige SNAP-Untersuchungen beinhalten.

10. DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

10.1 Multiples Myelom (Dosierung für Erwachsene)

Die Anfangsdosis sollte 200mg täglich, oral gegeben, betragen und wöchentlich um 100mg bis zu einer Maximaldosis von 800mg täglich erhöht werden, je nach Verträglichkeit und Toxizität. Für die Erhaltungstherapie können, abhängig von Toleranz und beobachteter Toxizität, niedrigere Dosierungen verwendet werden.

10.2 Erythema nodosum leprosum (Dosierung für Erwachsene)

Die Anfangsdosis sollte 100mg täglich, oral gegeben, betragen. Nur bei unveränderter Symptomatik sollte die Dosis wöchentlich um 100mg erhöht werden, je nach Verträglichkeit und Toxizität (siehe Punkt 4.2 Erythema nodosum leprosum, Ergebnisse der Studie E-003P). Die empfohlene Maximaldosis beträgt 400mg täglich. Für die Erhaltungstherapie können, abhängig von Toleranz und beobachteter Toxizität, niedrigere Dosierungen zur Kontrolle der aktiven Reaktion verwendet werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neuritis (aufgrund der Lepra) oder anderer schwerwiegender Komplikationen (z.B. Uveitis), können zusätzlich Kortikosteroide und andere adäquate Therapien angewendet werden. Wenn sich die Neuritis etc. gebessert hat, können diese Therapien ausgeschlichen / beendet werden. Zu Thalidomide als Erhaltungstherapie zur Prophylaxe des ENL-Rezidivs liegen keine gut kontrollierten Studien vor, so dass keine Empfehlungen zur Erhaltungsdosis gegeben werden können. In der Studie E-003P konnte lediglich bei 1 von 23 Patienten die Behandlung erfolgreich mittels eines 3-7-wöchigen Schemas ausgeschlichen werden. In Anbetracht des Risikos, das mit einer fortlaufenden Thalidomide-Behandlung verbunden ist, sollte alle 3-6 Monate versucht werden, Thalidomide auszuschleichen (mit dem Ziel die Behandlung zu beenden), indem alle 2-4 Wochen die Dosis um 50mg reduziert wird.

Um tagsüber die Auswirkungen auf das ZNS (z.B. Schläfrigkeit, Somnolenz und Sedierung) zu reduzieren, sollte die Tagesdosis als Einzeldosis am Abend eingenommen werden. Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln sollten mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Lagerung

Lagerung unter 25°C. Lagerung in der Originalverpackung zum Schutz vor Licht.

11. ÜBERDOSIERUNG

Es wurden drei Fälle von Überdosierung mit Dosen bis zu 14,4 g berichtet. Es wurden keine Todesfälle berichtet und alle Patienten mit Überdosis erholten sich ohne weitere Folgeerscheinungen.

12. DARREICHUNGSFORM

Jede weiße undurchsichtige Kapsel enthält 50mg Thalidomide und ist gekennzeichnet mit der Aufschrift „Thalidomide 50 mg Pharmion“ und dem „Nicht schwanger werden“-Symbol.
Hilfsstoffe: Wasserfreie Laktose, mikrokristalline Zellulose,

Crospovidon, Povidon, Stearinsäure, kolloidales wasserfreies Silikat. Die Kapselummhüllung enthält Gelatine und Titandioxid (E171). Die Aufdrucktinte setzt sich aus Schellack und Eisenoxydschwarz (C177499) zusammen.

13. AUFMACHUNG

Die Packung besteht aus einer PVC/PE/Aclar-Blisterpackung (versiegelt mit einer vinylüberzogenen Aluminiumfolie) a 14 Kapseln. Je zwei Blister sind in Kartons zusammengefasst, die Packungsgröße beträgt somit 28 Kapseln.

14. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pharmion Pty Ltd
Level 1, 476 St Kilda Road, Melbourne Vic 3004

AUST R Nummer: 96672

Genehmigungsdatum der Produktinformation durch die TGA: 07 Oktober 2003

Anhang 3:

Efficacy of thalidomide monotherapy in relapsed or refractory patients with multiple myeloma: A systematic review of the published literature

A. Glasmacher, C. Hahn, F. Hoffmann, M. von Lilienfeld-Toal, I.G.H. Schmidt-Wolf, H. Goldschmidt, M. Gorschlüter. Dept. of Internal Medicine I, Univ. of Bonn, Bonn, Germany

Background: Thalidomide is the first active, novel single agent for multiple agent for multiple myeloma for decades. Its activity in relapsed or refractory disease, however, has not been demonstrated in a randomised controlled clinical trial. Therefore, analyses that reduce the possible bias of single phase II studies are warranted.

Aim: To provide a systematic review and quantitative synthesis of the available clinical trials of patients with relapsed or refractory myeloma that reported at least response rates for thalidomide monotherapy.

Methods: Meeting proceedings and electronic databases were searched, studies were extracted with a standardised form and analysed with descriptive statistics (median with interquartile ranges or rates with 95%-confidence intervals). All patients excluded by the investigators or whose response was not reported were counted as failure (n=363, 31%).

Results: After exclusion of four studies not fulfilling the inclusion criteria and 16 reports that were duplicate, 29 communications reporting on 1294 patients were evaluated. Twenty-six trials used a escalating dose regimen (3 starting with 50 mg/d, 5 with 100, 16 with 200, 1 with 400). and three a fixed dose regimen (1 with 50 mg/d, 2 with 200). The target dose in the dose escalating trials was 800 mg/d in 13 trials, 400 in seven and 200, 500 or 600 in one each. The median average dose, actually received by the patients in these trials, was 800 mg/d in two, 400 in six and 250, 500 or 600 one each. The intention-to-treat population for efficacy was 1273 patients with a median age of 63 years (58-66). The complete and partial (>50% reduction in monoclonal protein) response rate was 30% (27-32%). The rates of minor responses or stable disease were 14% (12-16%) and 12% (11-14%). Progressive disease was 15% (13-17%). One year overall survival ranged from 50% to 86%.

Conclusion: Thalidomide monotherapy with median doses between 250 and 800 mg/d achieved complete and partial responses in 30% of patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Onkologie 2004; 27 (suppl 3): 185