

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2014 steht mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) ein Medikament in Tablettenform zur Therapie moderater Verlaufsformen der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung.

Tecfidera® reduziert die jährliche Schubrate und verringert die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens krankheitsbedingter Behinderung, wie die Zulassungsstudien mit etwa 2.000 MS-Patienten, alle mit einem schubförmigen Verlauf, gezeigt haben. Im Vergleich zu Placebo hatten Patienten, die mit Tecfidera® behandelt worden waren, eine über 40 % niedrigere jährliche Schubrate. Auch die Krankheitsaktivität im MRT war bis zu 85 % reduziert. Während der Gesamtdauer der Studien, die über zwei Jahre verliefen, war das Risiko, dass sich unter Tecfidera® der Behinderungsgrad verschlechtert, um über 40 % reduziert.

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

In den Zulassungsstudien wurden zwei Dosierungen geprüft, wobei sich keine eindeutige Überlegenheit der höheren Dosis gezeigt hat. Patienten nehmen Tecfidera® daher zweimal täglich als Kapsel à 240 mg ein.

Die Wirkweise von Tecfidera® ist noch nicht abschließend geklärt, aber viele Studien weisen darauf hin, dass die Wirkung auf zwei Prinzipien beruht. Zum einen beeinflusst das Präparat die Funktion von Entzündungszellen, sodass diese weniger aktiv gegen körpereigenes Gewebe vorgehen wie es bei Autoimmunerkrankungen wie MS der Fall ist. Zum anderen haben erste Daten gezeigt, dass Tecfidera® eine gewisse gewebesetzende Wirkung besitzt. Das heißt, dass Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark, aber auch Zellen, die die Markscheiden ausbilden, besser gegen die schädigende Entzündung gewappnet sind.

Im Hinblick auf die allgemeine Verträglichkeit von Tecfidera® gehen die Erfahrungswerte über die Zulassungsstudien hinaus. Dimethylfumarat wird in einem Kombinationspräparat mit weiteren Wirkstoffen in Deutschland bereits seit ca. 20 Jahren bei Patienten mit einer entzündlichen Hauterkrankung, Psoriasis oder auch Schuppenflechte genannt, eingesetzt. Aus dieser langen Behandlungszeit wissen wir, dass die Therapie insgesamt gut verträglich ist. Die während der MS-Studien beobachteten Nebenwirkungen decken sich mit diesen Erfahrungswerten. Sollten bei Ihnen dennoch Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten auftreten, dann suchen Sie bitte Ihren behandelnden Arzt oder das nächstgelegene MS-Zentrum auf. Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass unter Tecfidera® Schübe auftreten. Falls Sie einen Schub haben, sollten Sie sich ebenfalls bei Ihrem behandelnden Arzt oder im nächstgelegenen MS-Zentrum vorstellen, um die notwendige Schubtherapie zu erhalten. Tecfidera® hat keinen Einfluss auf die Schubtherapie und kann fortgesetzt werden, falls es als Therapie weiterhin infrage kommt.

Auf fünf spezifische Nebenwirkungen von Tecfidera® möchten wir gesondert hinweisen:

- ▶ Beschwerden des Magen-Darm-Systems, wie Übelkeit, Sodbrennen und Durchfälle.
- ▶ Vorübergehendes Erröten der Haut (häufig als „Flush“ bezeichnet).
- ▶ Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte.
- ▶ Bei 6 % eine deutliche Abnahme der weißen Blutkörperchen im Blut, die zu einer vorübergehenden Einnahmepause führen sollte, um Infektionen zu vermeiden.
- ▶ In sehr seltenen Fällen – bislang zehn Fälle aus insgesamt mehr als 200.000 Patientenjahren Behandlung bei Psoriasis mit dem Kombinationspräparat Fumaderm® (Stand: Juli 2016) – sind Virus-Infektionen im Gehirn aufgetreten, die sog. progressive multifokale Leukenzephalopathie oder PML. Allerdings wurde in diesen Fällen mit Psoriasis die oben beschriebene Abnahme der weißen Blutkörperchen über eine lange Zeit (2 bzw. 5 Jahre lang) nicht berücksichtigt. Von inzwischen ca. 245.000 (Stand Januar 2017) mit Tecfidera® behandelten Patienten sind fünf Fälle (Stand Mai 2017) von PML berichtet worden, von denen einer bedauerlicherweise tödlich verlief (Stand: Juli 2016). In diesem Fall hatte nach verfügbaren Informationen über eine lange Zeit von 3,5 Jahren eine sogenannte Lymphopenie bestanden, d.h. deutlich erniedrigte Werte von weißen Blutzellen, die über das therapeutisch zu erwartende Niveau hinausgingen. Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit von regelmäßigen Blutbilduntersuchungen: In den ersten 12 Monaten unter Tecfidera® muss alle sechs bis acht Wochen das Blutbild untersucht werden – in den Folgejahren alle drei bis sechs Monate. Mit diesem Sicherheitskonzept soll gewährleistet werden, dass mögliche Lymphopenien zeitnah gesehen werden und entsprechend reagiert werden kann. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich innerhalb der sechs bis acht Wochen eine opportunistische Infektion wie die PML entwickelt.

Allgemein ist anzumerken, dass die typischen Nebenwirkungen, wie Magen-Darm-Beschwerden, bei der überwiegenden Mehrheit der behandelten Patienten milde ausfallen und in der Regel nach vier bis sechs Wochen unter fortlaufender Therapie deutlich zurückgehen bzw. vollständig wegfallen. Der Rückgang der weißen Blutkörperchen erklärt sich weitestgehend aus der erwünschten Wirkung von Tecfidera® auf das Immunsystem. Solange es nicht zu einem starken Abfall der weißen Blutkörperchen kommt, nimmt die Immunabwehr gegenüber Erregern dadurch nicht wesentlich ab. Deshalb werden zu Behandlungsbeginn und später alle sechs bis acht Wochen Blutuntersuchungen bei Ihnen durchgeführt.

Wenn Sie eine Therapie mit Tecfidera® beginnen, dann sind folgende Punkte sehr wichtig:

- ▶ Wenn Sie bisher keine andere MS-Therapie erhalten haben oder mit einem Interferon-beta Präparat (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®) bzw. Glatirameracetat (Copaxone®) behandelt wurden, kann die Behandlung mit Tecfidera® direkt ohne Sicherheitsabstand begonnen werden. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten 3 Monaten vorliegt) sind jedoch erforderlich.
- ▶ Nach einer Behandlung mit Teriflunomid (Aubagio®) muss ein Sicherheitsabstand von mindestens einem Monat eingehalten werden. Sollten Sie zuvor mit Alemtuzumab (Lemtrada®) behandelt worden sein, muss mindestens sechs bis zwölf Monate abgewartet werden, bis Tecfidera® eingenommen werden kann.
- ▶ Patienten, die mit Daclizumab (Zinbryta®) vorbehandelt wurden, sollten einen Abstand von vier Wochen vor der Umstellung auf Tecfidera® einhalten. Da es unter Daclizumab in seltenen Fällen zu erniedrigten weissen Blutkörperchen kommen kann, muss vor Beginn mit Tecfidera® ein normales Blutbild vorliegen.
- ▶ Falls Sie zuvor mit Fingolimod (Gilenya®) behandelt wurden, muss ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen, nach Natalizumab (Tysabri®) von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden. Bei Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken (Mitoxantron,

Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid), müssen mindestens drei Monate abgewartet werden, bevor mit Tecfidera® begonnen werden kann.

- ▶ Während der Therapie mit Tecfidera® sollten auf keinen Fall zusätzliche Medikamente eingenommen werden, die das Immunsystem beeinträchtigen können, z. B. andere oben aufgeführte MS-Medikamente.
- ▶ Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Tecfidera® nicht eingenommen werden, weil es über das Nabelschnurblut bzw. die Muttermilch in den Blutkreislauf des Ungeborenen bzw. des Säuglings gelangen kann. Es sind zwar bislang keine entwicklungsschädigenden Wirkungen von Tecfidera® bekannt, dennoch können negative Effekte nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Daher sollte das Medikament bei geplanter Schwangerschaft abgesetzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Tecfidera®

- Ich habe die Packungsbeilage von Tecfidera® gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.
- Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name des behandelnden Arztes

beantwortet.

- Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Tecfidera® ausdrücklich zu.

Unterschrift Patientin / Patient

Anmerkungen des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | |
|--|--|
| 1. Haben Sie gehäuft Magen-Darm-Beschwerden oder sind bei Ihnen chronische Entzündungen des Darms bekannt? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 2. Nehmen Sie aktuell Medikamente ein, die das Immunsystem beeinflussen, z. B. andere MS-Medikamente? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 3. Leiden Sie aktuell an einer Krebserkrankung bzw. haben Sie in der Vorgeschichte darunter gelitten? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 4. Sind bei Ihnen chronische Infektionserkrankungen wie HIV oder Hepatitis B / C bekannt? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 5. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 6. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft momentan sicher ausgeschlossen? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

