

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit September 2017 steht mit Cladribin (Mavenclad®) ein selektives Immunsuppressivum als Tablette zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung. Der Wirkstoff Cladribin wird seit Jahren bereits als Zytostatikum in der Behandlung einer seltenen Leukämieform (Haarzell-Leukämie) eingesetzt.

Mavenclad® wurde in großen klinischen Studien an MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform getestet. Dabei hat sich das Medikament im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Scheinmedikament) als wirksam erwiesen, da die Häufigkeit von Krankheitsschüben verringert und nach ersten Hinweisen das Risiko des Fortschreitens der Behinderung vermindert werden konnte.

In der Europäischen Union ist Mavenclad® für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen. Geeignet erscheint die Behandlung mit Mavenclad® insbesondere für Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffs für die milde oder moderate Verlaufsform einen Wechsel der Langzeittherapie benötigen. Der Einsatz des Medikaments als Ersttherapie sollte nur erfolgen, wenn die Erkrankung sehr aktiv verläuft (d. h. wenn in einem Jahr mindestens zwei Schübe erlitten wurden).

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

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der zugelassenen Gesamt-Dosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre, aufgeteilt auf vier Behandlungszyklen, reduzierte Mavenclad® die durchschnittliche jährliche Schubrate auf 0,14 Schübe pro Jahr verglichen mit 0,33 Schüben pro Jahr unter Placebo. Das entspricht einer relativen Reduktion der jährlichen Schubrate von 58 %. Im Weiteren profitierten 19 von 100 Patienten von der Behandlung mit Mavenclad®, indem sie nach zwei Jahren im Vergleich zur Placebo-Behandlung zusätzlich schubfrei blieben, was der absoluten Risikoreduktion entspricht. Mavenclad® reduzierte die dreimonatige Behinderungszunahme um 33 %. In der absoluten Betrachtung profitierten sieben von 100 Patienten von der Behandlung mit Mavenclad®, indem sie nach zwei Jahren im Vergleich zur Placebo-Gabe zusätzlich frei von einer Zunahme der Behinderung blieben (CLARITY Studie).

Mavenclad® gehört zur Gruppe der immunsuppressiven Medikamente (selektive Immunsuppressiva), und ist ein sogenanntes Purin-Nukleosid-Analogon. Als Antimetabolit greift es in den biologischen Stoffwechsel (Metabolismus) ein und weist eine das Immunsystem unterdrückende Wirkung auf. Es wurde zunächst als Zytostatikum in der Behandlung einer seltenen Leukämieform (Haarzell-Leukämie) benutzt und erst in der Folge bei der MS, wobei hier andere Therapieschemata und Dosierungen als in der Leukämiebehandlung verwendet werden. Mavenclad® ist eine Substanz, die innerhalb der weißen Blutzellen aktiviert wird, wodurch bestimmte

weiße Blutzellen, die sogenannten Lymphozyten, gezielt geschädigt werden. Dadurch unterdrückt das Medikament schädliche Entzündungsreaktionen im Rahmen der MS. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Gefahr besteht, eine Infektion zu erleiden, da zumindest phasenweise das Immunsystem geschwächt wird. Daher ist es wichtig, dass Sie Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt über chronische Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitige Erkrankungen, die auf eine Abwehrschwäche Ihres Immunsystems hindeuten, informieren.

Nebenwirkungen:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen (>5 %) von Mavenclad® zählen eine Abnahme der weißen Blutzellen (Lymphopenie, Leukopenie), Kopfschmerzen, Rückenschmerzen sowie Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege sowie der Harnwege, Abgeschlagenheit (Fatigue), Übelkeit und Durchfall. Mit einer Häufigkeit von über 1% treten Fieberbläschen (Lippenherpes), Gürtelrose, Hautausschlag, Haarausfall, Depression, Zahnschmerzen, Schwindel und eine Abnahme der weißen Blutzellen mit gelapptem Zellkern (Neutropenie) auf.

Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese möglichen Nebenwirkungen von Mavenclad® zu überprüfen. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe.

Auf zwei spezifische Nebenwirkungen von Mavenclad® möchten wir gesondert hinweisen:

1. In den bislang verfügbaren Sicherheitsdaten zeigt sich, dass bei Mavenclad®-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten häufiger schwerwiegende Infektionen wie Lungenentzündung, Harnwegsinfekte, Infekte der oberen Atemwege, schwer verlaufende Infektionen mit Varizella-Zoster-Virus (VZV), dem Erreger der Gürtelrose, und Nierenbeckenentzündung auftraten. Unter Mavenclad®-Therapie traten zudem selten schwere Infektionen mit ungewöhnlichen Erregern (Coccidioidomykose, Aktinomykose) und eine Reaktivierung einer Lungentuberkulose auf.

Nach Gabe von Cladribin, dem Wirkstoff von Mavenclad®, bei Patienten, die aufgrund einer Haarzell-Leukämie ein anderes Behandlungsregime erhielten, wurden Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit tödlichem Ausgang berichtet. Dabei handelt es sich um eine schwerwiegende Virusinfektion des Gehirns. Die PML ist bisher nicht sicher behandelbar und kann zu schwerer Behinderung oder sogar zum Tod führen. Da Patienten mit einer Leukämie einen Immundefekt aufgrund der Grunderkrankung haben, sind diese Fälle nicht mit MS-Patienten vergleichbar. Bei MS-Patienten ist bislang keine PML aufgetreten.

2. Unter der Behandlung mit Mavenclad® traten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten häufiger Krebserkrankungen auf. Dabei traten in den Studien (CLARITY und ORACLE-MS) bei Mavenclad®-behandelten Patienten insgesamt 14 Tumore auf; bösartig: ein schwarzer Hautkrebs, ein weißer Hautkrebs, ein Eierstockkrebs, ein Krebs der Bauchspeicheldrüse mit Metastasen, ein Schilddrüsenkrebs, ein Carcinoma-in-situ des Gebärmutterhalses; gutartig: sechs Myome der Gebärmutter, ein gutartiger Tumor der oberen Hautschicht. Zudem trat eine Blasenmole, ein Krebs der sich bei einer Schwangerschaft am Mutterkuchen bilden kann, neun Monate nach der Mavenclad®-Behandlung auf. Im Vergleich dazu traten bei den Placebo-behandelten Patienten dieser Studien lediglich sechs gutartige Tumore auf: drei gutartige Tumore der Schilddrüse, zwei Myome der Gebärmutter und ein gutartiger Tumor der Rachenmandeln.

Schwangerschaft und Stillzeit:

- ▶ Mavenclad® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Daher ist während der Einnahme von Mavenclad® und bis sechs Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten in diesem Zeitraum zusätzlich eine Barrieremethode wie beispielsweise eine Portiokappe anwenden.
- ▶ Männer, die mit Mavenclad® behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Dies muss durch wirksame Verhütungsmaßnahmen sichergestellt werden. Geeignet sind beispielsweise systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva bei der Partnerin in Kombination mit einer Barrieremethode wie Kondom oder Portiokappe. Der alleinige Einsatz von Barrieremethoden ist nicht ausreichend.
- ▶ Das Stillen ist eine Woche nach der letzten Einnahme wieder möglich.

Sicherheitsabstände:

Mavenclad® darf nur nach einem Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand hängt vom zuvor eingenommenen Medikament ab; zusätzlich ist es möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen bzw. Veränderungen der Laborwerte abklingen müssen, bevor die Behandlung mit Mavenclad® begonnen werden kann. Wenn Sie bisher keine andere MS-Therapie erhalten haben, mit Glatirameracetat, einem Interferon-beta-Präparat (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®) oder mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) behandelt wurden, kann die Behandlung mit Mavenclad® direkt ohne Sicherheitsabstand begonnen werden. Nach der Behandlung mit Teriflunomid (Aubagio®) muss ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Nach einer Behandlung mit den S1P-Rezeptor-Modulatoren Fingolimod (Gilenya®) oder Ozanimod (Zeposia®) muss ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen, bei Siponimod (Mayzent®) ein Abstand von 1 – 2 Wochen eingehalten werden. Nach einer Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) muss ein Behandlungsabstand von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind erforderlich. Nach Mitoxantron ist ein Sicherheitsabstand von mindestens drei Monaten einzuhalten. Bei Vortherapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®), Ocrelizumab (Ocrevus®), Ofatumumab (Kesimpta®) oder anderen Antikörpern, die zielgerichtet

Immunzellen zerstören (sogenannten depletierenden Antikörpern), wird ein Abstand von mindestens sechs bis zwölf Monaten angeraten.

Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voranging, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten.

Therapiekontrolle:

- ▶ Vor der Behandlung mit Mavenclad® muss eine aktuelle Blutuntersuchung erfolgen, um bestimmte Vorerkrankungen (z. B. Leber- und Nierenerkrankungen) und Infektionen auszuschließen. Zudem muss überprüft werden, ob im Blut Antikörper gegen das Varizella-Zoster-Virus vorhanden sind, da bei fehlenden Antikörpern vor Beginn der Therapie eine Impfung durchgeführt werden sollte.
- ▶ Vor der Behandlung und danach alle zwei bis drei Monate werden Sie mittels Blutuntersuchungen überwacht.
- ▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) untersucht werden. Auch empfehlen wir, dass Ihre behandelnde Neurologin/Ihr behandelnder Neurologe vor Beginn der Therapie und mindestens jährlich eine MRT des Schädels anfertigen lässt. Außerdem sollte in der Regel dann eine aktuelle MRT erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Aufgrund der langanhaltenden Wirkung auf das Immunsystem ist die Behandlung mit Mavenclad® eine irreversible Therapieentscheidung für mindestens sechs Monate.
- ▶ Im Gegensatz zu anderen MS-Medikamenten ist die Dosierung des Mavenclad® an das Körpergewicht angepasst. Eine bestimmte Gesamtdosis (3,5 mg/kg Körpergewicht), die auf wenige Einnahmetage über zwei Jahre aufgeteilt wird, darf nicht überschritten werden. Da jede Tablette eine fixe Menge des Wirkstoffs enthält, und nur maximal zwei Tabletten pro Tag eingenommen werden dürfen, kann dies je nach Körpergewicht und Einnahmetag eine unterschiedliche Anzahl von einzunehmenden Tabletten bedeuten. Bei Unklarheiten oder Unregelmäßigkeiten sollten Sie sich an Ihre verschreibende Ärztin/Ihren verschreibenden Arzt wenden.
- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender neurologischer, psychischer oder allgemeiner Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen).
- ▶ Unter der Behandlung mit Mavenclad® haben Patienten ein höheres Risiko für Infektionen. Bei Auftreten von akuten Infektionen oder unklarem Fieber sollten Sie sofort Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen) aufsuchen. Sie/er entscheidet dann, ob eine antibiotische oder antivirale Therapie eingeleitet werden muss.
- ▶ Unter der Behandlung mit Mavenclad® kann aufgrund der Wirkungsweise dieses Medikaments ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen nicht ausgeschlossen werden. Während und nach der Behandlung mit Mavenclad® sollten Sie daher die regelmäßigen Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrnehmen. Zudem sollten Blutbildkontrollen auch nach Therapieende über mindestens fünf Jahre erfolgen.

- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Mavenclad®-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Der Erfolg einer Impfung kann unter Mavenclad® beeinträchtigt sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte während der Therapie mit Mavenclad® nach strenger Überprüfung der Indikation erfolgen. Alle von der STIKO für Patienten unter Immunsuppression empfohlenen Impfungen sollten vor Therapiebeginn durchgeführt bzw. aufgefrischt werden.

- ▶ Bei der gleichzeitigen Einnahme von anderen oralen Medikamenten wird empfohlen, an den Einnahmetagen von Mavenclad® einen zeitlichen Mindestabstand von drei Stunden zwischen der Einnahme eines anderen oralen Arzneimittels und von Mavenclad® einzuhalten.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik-/Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Mavenclad®

Ich habe die Packungsbeilage von Mavenclad® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, den 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 der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

beantwortet.

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

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)?

nein ja, nämlich:

2. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)?

nein ja, nämlich:

3. Nehmen oder nahmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapeutika)?

nein ja, nämlich:

4. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? Gab es Tumorerkrankungen? Wie wurden Sie behandelt?

nein ja, nämlich:

5. Leiden Sie an einer Nierenerkrankung?

nein ja, nämlich:

6. Leiden Sie an einer Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose?

nein ja, nämlich:

7. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Besteht derzeit eine Schwangerschaft? Ist eine Schwangerschaft geplant?

nein ja

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

