

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat .....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMP	antimikrobielles Peptid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GSH	Glutathion
HO-1	Hämoxygenase-1
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IL	Interleukin
I $\kappa$ B	Inhibitor des NF $\kappa$ B
NF $\kappa$ B	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
PDE4	Phosphodiesterase 4
PUVA	Photochemotherapie
PZN	Pharmazentralnummer
STAT1	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 1</i>
Th1	Typ1-T-Helferzellen
Th2	Typ2-T-Helferzellen
Th17	Typ17-T-Helferzellen
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
UV-A	Ultraviolett A

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dimethylfumarat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Skilarence®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>noch nicht zugewiesen</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer <sup>a</sup>	Wirkstärke	Packungsgröße
02253308	EU/1/17/1201/001	30 mg	42 Tabletten
05025789	EU/1/17/1201/004	120 mg	90 Tabletten
05025766	EU/1/17/1201/007	120 mg	180 Tabletten

<sup>a</sup> Es wurden 11 Zulassungsnummern für Skilarence® vergeben. Hier dargestellt sind nur die Zulassungsnummern der Packungen, die zur Markteinführung in Deutschland auf den Markt gebracht werden.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Pathogenese der Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche System-Erkrankung, die vorwiegend mit einer Beteiligung der Haut (erythemato-squamöse Plaques) und mitunter auch der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) einhergeht. Zudem sind verschiedene Komorbiditäten mit der Psoriasis assoziiert. Hierzu gehören metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen), psychische Erkrankungen (Depressionen, Affektstörungen) sowie andere entzündliche Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) [1].

Primär wird die Pathogenese der Psoriasis vulgaris durch das angeborene Immunsystem initiiert und mündet in einer adaptiven Immunantwort. Nach einer Induktion dendritischer Zellen kommt es zu einer Aktivierung und Differenzierung naiver T-Zellen zu Th1- (durch IL-12) und Th17-Zellen (durch IL-23) [2, 3]. Durch die vermehrte Aktivierung von Th1-Zellen, kommt es zur vermehrten Expression Th1-charakteristischer Zytokine (IFN- $\gamma$ , IL-2 und TNF- $\alpha$ ) [4] und schließlich zu einem pathologischen Ungleichgewicht zwischen Th1-Zellen und Th2-Zellen, dem einst eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Psoriasis vulgaris zugesprochen wurde [5]. Studien zeigen, dass das beschriebene Ungleichgewicht der Th1/Th2-Zellen und der damit verbundenen pathologischen Zytokin-Expression durch eine Dysregulation des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B hervorgerufen wird [6]. Neuere Studien zeigen, dass neben den „klassischen“ Th1-Zellen IL-17A-produzierende T-Zellen, wie die sogenannten Th17-Zellen und  $\gamma\delta$ -T-Zellen, eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen [3, 7-9]. Die Sekretion von IL-17A führt zur Stimulation der Proliferation und zur gestörten Differenzierung von Keratinozyten. Daneben wird die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine sowie antimikrobieller Peptide (AMP) induziert [3]. Rückkopplungseffekte zwischen T-Zellen als Vertreter des adaptiven Immunsystems und Zellen des angeborenen Immunsystems (neutrophile Granulozyten, Keratinozyten) führen schließlich zu einer Verstärkung und Chronifizierung der Immunantwort.

**Wirkmechanismus Dimethylfumarat**

Dimethylfumarat (Skilarence®) wirkt entzündungshemmend und immunmodulatorisch. Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigt sich unter Dimethylfumarat eine deutliche Verbesserung des Hautbildes mit einer Verringerung der Rötung und Schuppung der Haut und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [10].

Die immunmodulatorischen Effekte von Dimethylfumarat und seines Metaboliten Monomethylfumarat sind noch nicht vollständig aufgeklärt; verschiedene Untersuchungen zeigen jedoch, dass Dimethylfumarat und Monomethylfumarat den oben beschriebenen, pathologischen Mechanismen der Psoriasis vulgaris entgegen wirken [11-13]. Es wird angenommen, dass die Beeinflussung des intrazellulären Glutathionsystems durch Dimethylfumarat maßgeblich an der Initiierung der verschiedenen immunologischen Effekte beteiligt ist. Im speziellen interagiert Dimethylfumarat mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion (GSH), was anfänglich zu einem gesteigerten GSH-Verbrauch und langfristig zu einer Erhöhung von GSH führt [14].

*In vitro* führt der gesteigerte GSH-Verbrauch nach Dimethylfumarat-Behandlung zu einer Induktion des anti-inflammatorisch wirksamen Enzyms Hämoxxygenase-1 (HO-1) und zu einer Beeinträchtigung der Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors STAT1 [12]. Über den Anstieg der HO-1 werden entzündungshemmende Prozesse induziert, u.a. die Reduktion der Expression der Zytokine IFN- $\gamma$  und IL-12 [15]. Weiterhin transloziert das Spaltprodukt der aktivierten HO-1 in den Zellkern und verhindert dort durch die Interaktion mit NF $\kappa$ B die Transkription von IL-23. Über die Inaktivierung von STAT1 wird dagegen die Transkription von IL-12 verhindert [12]. Diese Mechanismen wirken somit der Differenzierung von Th1- und Th17-Zellen entgegen, die eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris einnehmen.

Durch den GSH-Anstieg werden Redox-sensitive Kinasen inhibiert, wodurch letztlich die Translokation von NF $\kappa$ B vom Zytosol in den Zellkern und somit die Transkription entzündungsfördernder Mediatoren (TNF- $\alpha$ , ICAM-1) gehemmt wird [16, 17]. Wallbrecht et al. zeigten durch die Dimethylfumarat-vermittelte Reduktion endothelialer Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 eine Beeinträchtigung der Lymphozyten-Migration [18].

Unterschiedliche Arbeiten an aktivierten T-Zellen haben die Verschiebung der Expression von Th1-artigen Zytokinen zu Th2-artigen durch Dimethylfumarat beschrieben [19-21]. Die Behandlung mit Dimethylfumarat induziert IL-4-produzierende Th2-Zellen und führt zur Entwicklung dendritischer Zellen vom Typ II, die IL-10 im Gegensatz zu IL-12 und IL-23 produzieren [12, 13].

Zusammenfassend wirkt die Behandlung mit Dimethylfumarat den pathologischen Mechanismen der Psoriasis vulgaris entgegen. Dabei hemmt Dimethylfumarat die Differenzierung von Th1- und Th17-Zellen, beeinträchtigt die Lymphozyten-Migration und wirkt dem Th1-Th2-Ungleichgewicht entgegen.



Die Freisetzung von Dimethylfumarat erfolgt im Dünndarm, da der Wirkstoff als magensaftresistente Tablette eingenommen wird. Freies Dimethylfumarat kann jedoch im Blut nicht nachgewiesen werden [22]. Untersuchungen haben ergeben, dass ein Teil des oral aufgenommenen Dimethylfumarats direkt nach der Aufnahme zu Monomethylfumarat hydrolysiert wird, der andere Teil geht intrazellulär Verbindungen mit GSH ein und vermittelt auf diese Weise die oben beschriebenen anti-inflammatorischen Wirkungen [23]. So wurde Dimethylfumarat als Glutathion-Addukt in der Darmmukosa und im Portalvenenblut nachgewiesen [24].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat**

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche System-Erkrankung, die bisher mit keiner verfügbaren Therapieoption heilbar ist. In Deutschland stehen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß S3-Leitlinie sollte ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte immer vorgenommen werden. Die in der S3-Leitlinie gefassten, Evidenz-basierten Empfehlungen sprechen sich bei einer leichten Psoriasis für eine topische Therapie aus [1]. Bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis wird zuerst eine Phototherapie empfohlen, die allerdings gemäß S3-Leitlinie nicht für die Erhaltungstherapie angezeigt ist [1]. Als Erhaltungstherapie werden die systemischen Therapieoptionen Ciclosporin, Fumarsäureester, Retinoide sowie Methotrexat ggf. in Kombination mit einer topischen Therapie empfohlen [1]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind; somit sind sie nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat umfassten Patienten zugelassen (vgl. auch Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1). Nach Versagen der genannten systemischen Therapien können Biologika (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab) ggf. in Kombination mit einer topischen Therapie verordnet werden [1]. Innerhalb der letzten Jahre wurden weitere systemische Therapiemöglichkeiten – Apremilast, Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab – zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Psoriasis vulgaris in Deutschland zugelassen, die allerdings noch nicht in der aktuell verfügbaren S3-Leitlinie berücksichtigt sind [1].

Im Folgenden sind die systemischen Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris mit genauer Bezeichnung des Anwendungsgebietes und Wirkprinzip gemäß Fachinformation in Tabelle 2-3 aufgeführt.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat

Wirkstoff	Datum der Zulassung	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus laut Fachinformation
<b>Systemische, medikamentöse Therapieoptionen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris</b>			
Fumarsäure-ester [25]	1994	Zur Behandlung von mittelschweren <sup>a</sup> bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich.	(...) [Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat] hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca <sup>2+</sup> -Konzentrationen. (...) die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen [wird] verringert, was begleitet wird von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose. Monomethylfumarat beeinflusst das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen. Es erfolgt eine gesteigerte Sekretion (...) IL-4, IL-5 und IL-10
Apremilast [26]	2015	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben	Apremilast [ist] ein oraler niedermolekularer Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor (...) Durch PDE4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben, wodurch es wiederum durch Modulation der Expression von TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt. (...)
Kortikosteroide <sup>b</sup> (z.B. Prednisolon [27])	1989	(...) Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: (...) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe</li> </ul>	Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. (...) In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. (...)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum der Zulassung	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus laut Fachinformation
<b>Systemische, medikamentöse Therapieoptionen für Patienten mit schwerer therapieresistenter (schwerster) Psoriasis vulgaris</b>			
Methotrexat [28]	2012	<i>Injektionslösung</i> bei schwerer therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere konventionelle Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht.	Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetabolite. Es wird verwendet als Basistherapeutikum chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese.
[29]	1985	<i>Referenztext<sup>e</sup> zur Tablette (BfArM)</i> Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der Psoriasis arthropathica	
Ciclosporin [30]	1993	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	Ciclosporin hemmt auf zellulärer Ebene die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF).  blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen.
Acitretin [31] <sup>d</sup>	2011 (1992) <sup>e</sup>	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis Acicutan sollte nur von Ärzten, vorzugsweise Dermatologen, verordnet werden, die über Erfahrung in der Anwendung von systemischen Retinoiden verfügen und das mit der Therapie mit Acitretin verbundene Risiko der Teratogenität richtig einschätzen können.	Acitretin (...) ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure (...) In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle führt (...) Die Wirkung von Acicutan ist rein symptomatisch: Ihr Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt.
<b>Phototherapie (hier: Beispiel PUVA)</b>			
PUVA Methoxsalen <sup>f</sup> [32]	1992	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris	Die therapeutisch genutzte Wirkung von Methoxsalen beruht auf dessen photosensibilisierenden Eigenschaften. Methoxsalen wird daher im Rahmen der Photochemotherapie (PUVA) eingesetzt. (...)  PUVA bewirkt eine Hemmung der DNA Synthese, eine Erhöhung der Rate an sister-chromatid-exchanges und eine Vermehrung von Chromosomen-Aberrationen. Diese

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum der Zulassung	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus laut Fachinformation
			<p>Veränderungen persistieren zum Teil über den aktuellen Zellzyklus hinaus und inhibieren die Zell-Proliferation. PUVA bewirkt außerdem Veränderungen der Membranoberfläche und der Oberflächenantigene, wodurch (z. B. bei Mastzellen) Änderungen der Zellfunktion verursacht werden.</p> <p>PUVA vermindert die Anzahl der immunkompetenten Langerhans-Zellen in der Epidermis.</p>
<b>Biologika</b>			
<b>TNF-<math>\alpha</math>-Inhibitoren</b>			
Etanercept [33]	2000	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt	<p>Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.</p>
Adalimumab [34]	2003	indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	<p>TNF-<math>\alpha</math> Antikörper</p> <p>Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. beeinflusst weiterhin (...) Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 0,1 – 0,2 nM)</p>
Infliximab [35]	1999	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	<p>Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF<math>\alpha</math>, aber nicht an Lymphotoxin-<math>\alpha</math> (TNF<math>\beta</math>) bindet.</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum der Zulassung	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus laut Fachinformation
<b>IL-12/23-Inhibitor</b>			
Ustekinumab [36]	2009	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden	Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R $\beta$ 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Es wird angenommen, dass Ustekinumab (...) seine klinischen Effekte bei Psoriasis (...) durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade ausübt, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheiten spielen.
<b>IL-17-Inhibitoren</b>			
Secukinumab [37]	2015	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert.  (...) [Secukinumab] hemmt die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebsschädigung und reduziert den IL-17A-vermittelten Beitrag bei Autoimmunerkrankheiten und entzündlichen Erkrankungen.  (...) [Secukinumab führt] zu einer Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.  IL-17A spielt bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis (...) eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegensatz zu Hautarealen ohne Läsionen (...) hochreguliert.
Ixekizumab [38]	2016	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17AKonzentrationen wurden mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum der Zulassung	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus laut Fachinformation
			IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.
Brodalumab [39]	2017	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	Brodalumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an IL-17RA bindet und die biologische Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer und IL-25 blockiert, was zu einer Hemmung der mit Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptome führt. IL-17RA ist ein Protein, das auf der Zelloberfläche exprimiert wird und ein notwendiger Bestandteil der Rezeptorkomplexe ist, die von verschiedenen Zytokinen der IL-17-Familie genutzt werden.
<p><sup>a</sup> Die ursprüngliche Zulassung von Fumaderm<sup>®</sup> umfasste nur Patienten mit schwerer Psoriasis. Die Zulassung wurde 2008 auf Basis von retrospektiven Anwendungsdaten vom BfArM auf Patienten mit mittelschwerer Psoriasis erweitert [1, 40].</p> <p><sup>b</sup> Kortikosteroide werden gemäß S3-Leitlinie nur zur topischen Anwendung empfohlen. Die Leitlinie macht keine Angaben zum systemischen Einsatz der Kortikosteroide [1].</p> <p><sup>c</sup> Bei einem Referenztext handelt es sich um einen Text der Fachinformation, der über ein Zulassungs- oder Folgeverfahren vom BfArM oder der EMA autorisiert wurde und sowohl vom Originator als auch von einem generischen Produkt stammen kann. Ein Referenztext hat in der Regel ein Harmonierungsverfahren auf europäischer Ebene durchlaufen. Gemäß § 28 Absatz 2 Nummer 3 Arzneimittelgesetz (AMG) verfolgt das BfArM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationellen Arbeitsweise einen einheitlichen Wortlaut in den Fachinformationen bei wirkstoffgleichen Arzneimitteln. Um diese Vereinheitlichung der Textinhalte der Fachinformationen für wirkstoffgleiche Arzneimittel zu gewährleisten, werden Referenztexte – wie oben beschrieben – für bestimmte Arzneimittel auf den Seiten des BfArMs in einer Datenbank zur Verfügung gestellt und sollen bei Neuzulassungen genutzt werden. Die Textinhalte der Referenztexte für Methotrexat werden daher als valide Quelle auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung angesehen.</p> <p><sup>d</sup> Gemäß S3-Leitlinie nicht zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen [1].</p> <p><sup>e</sup> Datum der Erstzulassung in Deutschland</p> <p><sup>f</sup> Alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine<sup>®</sup>) wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland derzeit kein Fertigarzneimittel mehr für die orale PUVA verfügbar.</p>			

### Abgrenzung von Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) zu weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet

Der Wirkstoff Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) weist umfassende anti-inflammatorische und immunmodulatorische Effekte auf. Im Vergleich zu den in Tabelle 2-3 dargestellten systemischen Therapieoptionen (Ausnahme: Fumarsäureester) und Biologika bietet Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) einen anderen Wirkansatz über die Interaktion mit GSH. Da das Krankheitsbild der Psoriasis vulgaris patientenindividuell unterschiedlich ist, sollte für jeden Patienten die geeignete Therapieoption individuell gewählt werden [1]. Daher kann mit Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) als zusätzliche Behandlungsalternative eine Verbesserung des Therapieerfolges für Patienten mit Psoriasis vulgaris ermöglicht werden. Skilarence<sup>®</sup> weist mit Dimethylfumarat die gleiche Wirkkomponente wie das bereits 1994 zugelassene Fumarsäureester-haltige Präparat Fumaderm<sup>®</sup> auf; es wird somit auf ein bestehendes, langjährig erfolgreiches Wirkprinzip zurückgegriffen. Skilarence<sup>®</sup> ist eine Weiterentwicklung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der Fumarsäureester-Therapie. Erstmals steht ein Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung, das die entscheidende Fumarsäureesterkomponente (Dimethylfumarat) als alleinigen Wirkstoff enthält.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Skilarence <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.	nein	23.06.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet entspricht den Angaben der Fachinformation von Skilarence<sup>®</sup> [41].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>1</sup>	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Angabe des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) herangezogen. Diese Quelle wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Dimethylfumarat verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen.

Weitere in Deutschland im Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) zugelassene Arzneimittel wurden anhand der Roten Liste<sup>®</sup> Online (<http://online.rote-liste.de>) und der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) identifiziert. Diese Informationen wurden mit den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie von Nast et al. abgeglichen. Zur näheren Beschreibung der allgemeinen Wirkweise der verschiedenen Wirkstoffgruppen wurden die entsprechenden Fachinformationen und Referenztexte verwendet. Hiermit wurde auch die Abgrenzung von Dimethylfumarat (Skilarence<sup>®</sup>) gegenüber den anderen Therapien zur Behandlung der Psoriasis durchgeführt.

---

<sup>1</sup> Die Arzneimittel Skilarence<sup>®</sup> und Tecfidera<sup>®</sup> weisen zwar mit Dimethylfumarat die gleiche wirksame Komponente auf, sind aber unterschiedliche Arzneimittel mit eigenständigen Zulassungen. Das Anwendungsgebiet des 2014 von Biogen Idec zugelassenen Arzneimittels Tecfidera lautet: „Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).“



## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nast A (2011): Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011 AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0011\\_S3\\_Psoriasis\\_vulgaris\\_Therapie\\_01\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf).
2. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K (2016): Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*; 67(6):422-31.
3. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016): Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*; 38(1):11-27.
4. Guenther LC, Ortonne JP (2002): Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *Journal of cutaneous medicine and surgery*; 6(3 Suppl):2-7.
5. Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, et al. (2003): Elevated rate of Thelper1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gamma levels in psoriatic patients. *Immunology letters*; 86(3):277-80.
6. Johansen C, Flindt E, Kragballe K, Henningsen J, Westergaard M, Kristiansen K, et al. (2005): Inverse regulation of the nuclear factor-kappaB binding to the p53 and interleukin-8 kappaB response elements in lesional psoriatic skin. *The Journal of investigative dermatology*; 124(6):1284-92.
7. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*; 129(6):1339-50.
8. Steinman L (2007): A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*; 13(2):139-45.
9. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S (2014): Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(1):141-50.
10. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, et al. (2017): Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm(R) and placebo-controlled trial (BRIDGE). *British Journal of Dermatology*; 176(3):615-23.
11. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R (2012): Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*; 10(11):793-801.
12. Ghoreschi K, Bruck J, Kellerer C, Deng C, Peng H, Rothfuss O, et al. (2011): Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine*; 208(11):2291-303.
13. Mrowietz U, Altmeyer P, Augustin M, Boehncke WH, Bonnekoh B, Frambach Y, et al. (2012): Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm): Ergebnisse des 2. Experten-Workshops (Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm(R)): Ergebnisse des 2. Experten-Workshops.). *Journal der Deutschen Dermatologischen*

- Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 10 Suppl 8:1-15.
14. Nelson KC, Carlson JL, Newman ML, Sternberg P, Jr., Jones DP, Kavanagh TJ, et al. (1999): Effect of dietary inducer dimethylfumarate on glutathione in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*; 40(9):1927-35.
  15. Lehmann JC, Listopad JJ, Rentzsch CU, Igney FH, von Bonin A, Hennekes HH, et al. (2007): Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *The Journal of investigative dermatology*; 127(4):835-45.
  16. Mrowietz U, Asadullah K (2005): Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends in molecular medicine*; 11(1):43-8.
  17. Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J (1997): Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*; 234(1):19-23.
  18. Wallbrecht K, Drick N, Hund AC, Schon MP (2011): Downregulation of endothelial adhesion molecules by dimethylfumarate, but not monomethylfumarate, and impairment of dynamic lymphocyte-endothelial cell interactions. *Experimental dermatology*; 20(12):980-5.
  19. Asadullah K, Schmid H, Friedrich M, Randow F, Volk HD, Sterry W, et al. (1997): Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation--explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Archives of dermatological research*; 289(11):623-30.
  20. de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijsk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH (1996): Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *European journal of immunology*; 26(9):2067-74.
  21. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, Goos M (1998): The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *The British journal of dermatology*; 139(3):390-5.
  22. Litjens NHR, Burggraaf J, Van Strijen E, Van Gulpen C, Mattie H, Schoemaker RC, et al. (2004): Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 58(4):429-32.
  23. Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, Schinor D, Mrowietz U (2009): Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *The Journal of investigative dermatology*; 129(1):231-4.
  24. Dibbert S, Clement B, Skak-Nielsen T, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M (2013): Detection of fumarate-glutathione adducts in the portal vein blood of rats: evidence for rapid dimethylfumarate metabolism. *Archives of dermatological research*; 305(5):447-51.
  25. Biogen Idec Ltd (1994): Fumaderm® initial, Fumaderm® Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  26. Celgene (2015): Otezla® Filmtabletten (Apremilast); Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  27. Merck Serono GmbH (1989): Decortin® H Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Medac (2012): Metex® PEN Methotrexat; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Pfizer (1985): Methotrexat "Lederle" Tabletten (Referenztext), Stand: Januar 2014. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/node.html>.
30. Novartis (1993): Sandimmun® Weichkapseln (Ciclosporin); Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Dermapharm (2011): Acicutan 10 mg Hartkapseln Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Galderma (1992): Meladinine® 10 mg Tabletten Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Pfizer (2000): Enbrel® 25 mg (Etanercept); Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Abbvie (2003): Humira® 40 mg (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. MSD (1999): REMICADE® 100 mg (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Janssen (2009): STELARA® 45 mg (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Novartis (2015): Cosentyx® 150 mg (Secukinumab); Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Lilly Deutschland GmbH (2016): Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2016 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. European Medicines Agency (2017): Kyntheum: EPAR - Product Information. [Zugriff: 31.08.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003959/WC500232913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf).
40. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T (2009): Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG; 7(7):603-10.
41. Almirall Hermal GmbH (2017): Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.