

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte

**Skilarence® 30 mg/120 mg magensaftresistente
Tabletten (Dimethylfumarat)**

Über diesen Leitfaden

Dieser Leitfaden zur Anwendung von Skilarence® (Dimethylfumarat) ist ein behördlich vorgeschriebenes Schulungsmaterial und damit Teil der Zulassungsaufgaben. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemassnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Massnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dimethylfumarat zu erhöhen.

Dieser Leitfaden soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Dimethylfumarat verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen von Skilarence kennen und berücksichtigen.

Durch diesen Leitfaden soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) in Verbindung mit der Anwendung von Skilarence® informiert werden. Er dient zudem als Anleitung, wie das Risiko durch eine geeignete **Überwachung von Lymphozyten- und Leukozytenzahlen** minimiert werden soll.

Skilarence® ist zur ausschliesslichen Behandlung von Hautmanifestationen bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Weitere Informationen zu Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® finden Sie in der Fachinformation (www.swissmedinfo.ch).

Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine seltene opportunistische virale Infektion des zentralen Nervensystems¹, die durch das fortschreitende Auftreten von Entmarkungsherden in der weissen Substanz des Gehirns gekennzeichnet ist.² Die PML tritt durch Reaktivierung des John Cunningham-Virus (JC-Virus) auf, einem humanen Polyomavirus¹. Die meisten Menschen haben im Laufe ihres Lebens Kontakt mit dem JC-Virus, und die Infektion tritt im Normalfall in den ersten Lebensjahrzehnten auf. Ungefähr 50–80 % der Erwachsenen weisen einen serologischen Nachweis einer vorherigen Exposition mit dem JC-Virus auf.^{5,6}

Ernsthaftigkeit, Schweregrad und Reversibilität der PML

Die PML ist eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung. Bei erfolgreicher Wiederherstellung der Immunkompetenz verbessert sich die Prognose deutlich, aber erhebliche dauerhafte neurologische Defizite sind dennoch wahrscheinlich.⁴

Risikofaktoren für PML

Die PML wird durch eine Kombination von Faktoren verursacht. Eine frühere JCV-Infektion wird als Voraussetzung für die Entwicklung der PML angesehen. Risikofaktoren sind unter anderem:

- Frühere immunsuppressive Behandlung³
- Persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie^{3,16}
- Begleiterkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, indem sie dessen Leistungsfähigkeit verändern oder eine Immunsuppression hervorrufen (einschliesslich HIV/AIDS, maligne hämatologische Erkrankungen und bestimmte immunvermittelte Erkrankungen wie z. B. Sarkoidose, systemischer Lupus erythematodes oder Tuberkulose)^{2,17}
- Genetische Faktoren³
- Umweltfaktoren

Häufigkeit und Beginn der Erkrankung

Bei gesunden Erwachsenen liegt die Inzidenz der PML unter 3 Fällen pro Million Personenjahre.⁷ Die PML ist eine opportunistische Infektion, die sich fast immer bei immunsupprimierten/immungeschwächten Patienten entwickelt. Obwohl die JCV-Seroprävalenz mit dem Alter ansteigt und bei Erwachsenen 90 % erreicht, ist PML eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,2 Fällen pro 100.000 Personen in der Allgemeinbevölkerung.^{18,19}

Bei Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, juvenile idiopathische Arthritis, ankylosierende Spondylitis und entzündliche Darmerkrankungen) und ohne zusätzliche Risikofaktoren für PML (z. B. HIV/AIDS oder Malignität) beträgt die gemeldete Inzidenz ungefähr 0,2 Fälle pro 100.000 Patienten.² In den gefährdeten Populationen ist die Inzidenz bei HIV-infizierten Patienten mit berichteten 0,8 Fällen pro 1.000 Personenjahre am höchsten.²⁰ In anderen gefährdeten Populationen ist die Inzidenz deutlich niedriger.⁸

Ein erhöhtes PML-Risiko wurde mit einer Reihe verschiedener Medikamente in Verbindung gebracht.^{9,10}

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Skilarence® waren noch keine PML-Fälle in klinischen Studien¹¹ mit Skilarence® berichtet worden. Fälle von PML sind jedoch während der Behandlung mit anderen FAEs gegen Psoriasis¹ oder multiple Sklerose (MS, mit einer geschätzten Rate von 1,07 Fällen pro 100.000 Personenjahre nach dem Inverkehrbringen) aufgetreten.^{12,13,14,15,21}

Veröffentlichten Daten zufolge hatten Patienten, die während einer Behandlung mit Fumarsäureestern (FAEs) gegen Psoriasis eine PML entwickelten, vor der Entwicklung der PML mindestens 1,5 Jahre lang FAEs erhalten; die mediane Dauer der FAE-Behandlung betrug 3 Jahre, und die mediane Dauer der Lymphopenie lag bei 2 Jahren.¹⁶

Nach der Zulassung sind zwei isolierte PML-Fälle bei Patienten aufgetreten, die älter als 70 Jahre waren und mit Skilarence behandelt wurden, einer davon mit begleitender moderater Lymphopenie und vorheriger Therapie mit FAEs über 8 Jahre.¹⁹

Patientenüberwachung

Empfehlungen zu Laborwertkontrollen bei Skilarence®

Skilarence® kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl reduzieren.³ Um das Risiko schwerer Infektionen und einer PML zu minimieren, muss vor Beginn der Behandlung mit Skilarence® ein aktuelles grosses Blutbild (einschliesslich Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen.

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn eine Leukopenie von < 3.000 Leukozyten/Mikroliter (entspricht einer Leukozytenzahl von $< 3,0 \times 10^9/l$), eine Lymphopenie von < 1.000 Lymphozyten/Mikroliter (entspricht einer Lymphozytenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$) oder sonstige pathologische Werte festgestellt werden.

Erstellen Sie während der Behandlung **in den ersten 4 Monaten alle 4 Wochen und danach alle 8 Wochen ein grosses Blutbild mit Differenzialblutbild**. Bei

Vorliegen der nachfolgend genannten Blutwerte sollte die Häufigkeit der Blutbildkontrolle erhöht werden bzw. ist die Behandlung abzubrechen:



	Erste 4 Monate: Alle 4 Wochen. Danach alle 8 Wochen	Laborwertveränderung	Massnahme
Lymphozyten		< 1.000 Zellen/Mikroliter und ≥ 700 Zellen/Mikroliter	Monatliche Kontrolle sowie keine weitere Dosissteigerung in der Aufsättigungsphase (bis Werte in zwei aufeinanderfolgenden Tests wieder auf ≥ 1.000 Zellen/Mikroliter ansteigen)
		< 700 Zellen/Mikroliter	Behandlungsstopp (wenn der Laborwert durch einen zweiten Test bestätigt ist)
Leukozyten		< 3.000 Zellen/Mikroliter	Behandlungsstopp

Tabelle 1. Untersuchung der Lymphozyten- und Leukozytenwerte während der Behandlung

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation. Lymphozyten- und Leukozytenzahlen werden anhand eines grossen Blutbildes einschliesslich Differenzialblutbild kontrolliert.

Überwachen Sie Patienten, die eine Lymphopenie, Leukopenie oder eine andere hämatologische Erkrankung entwickeln, nach dem Absetzen der Behandlung bis ihre Blutwerte wieder im Normbereich liegen.³

Neurologische Patientenüberwachung

Überwachen Sie Patienten, die eine Lymphopenie oder Leukopenie entwickeln, auf Anzeichen und Symptome opportunistischer Infektionen, insbesondere auf Symptome, die auf eine PML hindeuten. Typische Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig und umfassen Sprachstörungen, voranschreitende Schwäche auf einer Körperseite, Schwerfälligkeit der Gliedmassen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens oder des Gedächtnisses und der Orientierung, wodurch es zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen kommen kann.³

Was Sie Ihren Patienten sagen

Informieren Sie den Patienten darüber, dass bei einzelnen Patienten, die Skilarence® oder ähnliche Produkte angewendet hatten, eine schwere Hirninfektion namens PML aufgetreten ist.

Weisen Sie die Patienten an, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine PML hinweisen könnten.

Machen Sie deutlich, dass Blutuntersuchungen während der Behandlung regelmässig durchgeführt werden müssen und erinnern Sie daran, dass ein Erscheinen zu allen vorgesehenen Terminen wichtig ist.

Was ist zu tun, wenn der Verdacht einer PML besteht?

Brechen Sie bei Verdacht auf eine PML die Behandlung mit Skilarence® sofort ab. Überweisen Sie den Patienten an einen Neurologen oder einen anderen Spezialisten, damit weitere geeignete neurologische und bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden können.³

Was ist zu tun, wenn andere opportunistische Infektionen auftreten?

Andere opportunistische Infektionen können ebenfalls während einer Skilarence-Therapie auftreten. Wenn ein Patient eine ernste Infektion entwickelt, ist ein Aussetzen der Behandlung mit Skilarence® zu erwägen, und Nutzen und Risiken sollten vor Wiederbeginn der Therapie erneut beurteilt werden.³

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Medizinische Fachpersonen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung anzuzeigen, vorzugsweise elektronisch über das online Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) oder alternativ durch Verwendung des gelben Formulars. Website: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html>

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können zudem an Almirall AG gemeldet werden unter der Telefonnummer +41 44 834 90 00 oder per E-Mail an drugsafety-ch@almirall.com.

Referenzen

1. Balak DMW, Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann MHA and Thio HB. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017.
2. Bharat A, Xie F, Baddley JW et al. Incidence and Risk Factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Among Patients With Selected Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2012; 64: 612-615.
3. Almirall S.A .Skilarence gastro-resistant tablets Summary of Product Characteristics (April 2017)
4. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):667-79. doi: 10.1038/nrneurol.2010.164. PMID: 21131916.
5. Khalili K, White MK, Lublin F, Ferrante P, Berger JR. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:985-990.
6. Egli A, Infanti L, et.al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-46.
7. Van Schependom J, Gielen J, Laton J, Nagels G. Assessing PML risk under immunotherapy: if all you have is a hammer, everything looks like a nail. *Mult Scler* 1352458515596458, first published on July 21, 2015.
8. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332
9. Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *Journal of Neurology*. 2016;263(10):2004-2021
10. Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. *CNS Drugs*. 2015;29(10):879-91. doi: 10.1007/s40263-015-0286-3
11. Mrowietz U, Szepietowski J, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm® and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2016.
12. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Korálnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with Multiple Sclerosis treated with Dimethyl Fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e274.
13. Hughes S. Fourth PML Case with Tecfidera in MS calls for vigilance. *Medscape Medical News*. 2015 Dec 17. http://www.medscape.com/viewarticle/856148#vp_1
14. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurol* 2016;87(4):e-pub ahead of print.
15. Rosenkranz T, Novas M, Terbord C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *NEJM*. 2015;372:1476-78.
16. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M and Luger T.Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – A retrospective study (FUTURE). 2009. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 7: 603–610
17. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Sep 25;6(6): e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
18. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy, and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jan;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y. Epub 2020 Nov 20.
19. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019 Dec 2; 9:109-121. doi: 10.2147/DNND.S203405.
20. Casado JL, Corral I, García J, et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:2. doi: 10.1007/s10096-013-1941-6.
21. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, Jiang X, Lyons J, Kapadia S, Miller C. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):801-816. doi: 10.1177/13524585211037909. Epub 2021 Sep 1.
22. Dimethyl fumarate_PSUR_2021-03-24 to 2023-03-23

Almirall AG
Alte Winterthurerstrasse 14
8304 Wallisellen - Schweiz
Tel.: +41 44 834 90 00
E-mail: info.switzerland@almirall.com
www.almirall.ch

