

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstraße 3  
21465 Reinbek  
Tel.: +49 (0)40 727 04 0  
Fax: +49 (0)40 727 04 329  
info@almirall.de  
www.almirall.de



<http://www.bfarm.de/schulungsmaterial>

# Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Patientenüber- wachung im Zusammenhang mit der Verordnung von Skilarence®

## 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 ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Dimethylfumarat verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen 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 Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen zugelassen, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Weitere Informationen zu Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® finden Sie in der Fachinformation.

## Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine seltene opportunistische virale Infektion des zentralen Nervensystems<sup>1</sup>, die durch das fortschreitende Auftreten von Entmarkungsherden in der weißen Substanz des Gehirns gekennzeichnet ist<sup>2</sup>. Die PML tritt durch Reaktivierung des John Cunningham-Virus (JC-Virus) auf, einem humanen Polyomavirus<sup>1</sup>. 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<sup>5,6</sup>.

Die klinischen Symptome einer PML sind vielfältig. Typische Symptome können Sprachstörungen, voranschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen und Veränderungen des Denkens, des

Gedächtnisses und Orientierung, wodurch es zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen kommt, umfassen<sup>3</sup>.

## 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<sup>4</sup>.

## Risikofaktoren für PML

Die PML wird wahrscheinlich 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 Behandlung
- Persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie<sup>16</sup>
- Begleiterkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen und eine Immunsuppression hervorrufen oder die Leistungsfähigkeit des Immunsystems verändern (einschließlich HIV/AIDS, maligne hämatologische Erkrankungen und bestimmte immunvermittelte Erkrankungen wie z.B. Sarkoidose und systemischer Lupus erythematodes).
- Genetische Faktoren
- Umweltfaktoren

## Häufigkeit und Beginn der Erkrankung

Bei gesunden Erwachsenen liegt die Inzidenz der PML unter 3 Fällen pro Million Personenjahre<sup>7</sup>. Die PML ist eine opportunistische Infektion, die sich fast immer bei immunsupprimierten/immungeschwächten Patienten entwickelt. 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. humanes Immundefizienzvirus oder Malignität) beträgt die Inzidenz ungefähr 0,2 Fälle pro 100.000 Patienten<sup>2</sup>. In den gefährdeten Populationen ist die Inzidenz bei HIV-infizierten Patienten mit berichteten 1,3 Fällen pro 1.000 Personenjahre

am höchsten. In anderen gefährdeten Populationen ist die Inzidenz deutlich niedriger<sup>8</sup>.

Die PML wurde neben Fumarsäure-Estern (FAEs) mit einer Reihe weiterer Medikamente in Verbindung gebracht<sup>9,10</sup>. Das genaue Risiko der durch eine Behandlung mit FAEs bedingten PML ist noch nicht bekannt, da erst wenige Fälle berichtet wurden und keine Studien verfügbar sind, die die Inzidenz der PML bei diesen Patienten beurteilen.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Skilarence<sup>®</sup> sind noch keine PML-Fälle in klinischen Studien<sup>11</sup> mit Skilarence<sup>®</sup> berichtet worden. Fälle von PML sind jedoch während der Behandlung mit anderen FAEs gegen Psoriasis<sup>1</sup> oder multiple Sklerose (MS) aufgetreten<sup>12,13,14,15</sup>.

Nach veröffentlichten Daten hatten die Patienten, die unter der Behandlung mit FAEs gegen Psoriasis eine PML entwickelten, FAEs über einen Zeitraum von mindestens 1,5 Jahren vor der Entwicklung der PML erhalten: Die mediane Dauer der FAE-Behandlung betrug 3 Jahre und die mediane Dauer bis zum Auftreten der Lymphopenie betrug 2 Jahre<sup>1</sup>.

## Patientenüberwachung

### Empfehlungen zu Laborwertkontrollen bei Skilarence<sup>®</sup>

Skilarence<sup>®</sup> kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl reduzieren<sup>3</sup>. Um das Risiko schwerer Infektionen und einer PML zu minimieren, muss vor Beginn der Behandlung mit Skilarence<sup>®</sup> 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 x 10<sup>9</sup>/l), eine Lymphopenie von < 1.000 Lymphozyten/Mikroliter (entspricht einer Lymphozytenzahl von < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) oder sonstige pathologische Werte festgestellt werden.

Während der Behandlung **muss alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild erstellt werden**. Bei Vorliegen der nachfolgend genannten Blutwerte sollte die Häufigkeit der Blutbildkontrolle erhöht bzw. die Behandlung abgebrochen werden:

	Alle 3 Monate	Laborwertveränderung	Maßnahme
Lymphozyten	✔	< 1.000 Zellen/Mikroliter und ≥ 700 Zellen/Mikroliter	<b>Monatliche Kontrolle</b> (bis Werte in zwei aufeinanderfolgenden Tests wieder auf ≥ 1.000 Zellen/Mikroliter ansteigen)
		< 700 Zellen/Mikroliter	<b>Behandlungsstopp</b> (wenn der Laborwert durch einen zweiten Test bestätigt ist)
Leukozyten	✔	< 3.000 Zellen/Mikroliter	<b>Behandlungsstopp</b>

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

Patienten, die eine Lymphopenie, Leukopenie oder eine andere hämatologische Erkrankung entwickeln, sollten nach dem Absetzen der Behandlung überwacht werden, bis ihre Blutwerte wieder im Normalbereich liegen.

### Neurologische Patientenüberwachung

Patienten, die eine Lymphopenie oder Leukopenie entwickeln, sollten auf Zeichen und Symptome opportunistischer Infektionen überwacht werden, insbesondere auf Symptome, die auf eine PML hindeuten.

### Was Sie Ihren Patienten sagen

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

Weisen Sie den Patienten an, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine PML hinweisen könnten, wie zum Beispiel: Sprachstörungen, Schwäche einer Körperseite, Gedächtnisstörungen, Schwierigkeiten beim Denken, Schwierigkeiten beim Gehen und/oder Sehstörungen, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen.

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?

Bei Verdacht auf eine PML sollte die Behandlung mit Skilarence® sofort abgebrochen werden. Der Patient sollte an einen Neurologen oder einen anderen Spezialisten überwiesen werden, damit weitere geeignete neurologische und radiologische Untersuchungen durchgeführt werden können<sup>3</sup>.

## Was ist zu tun, wenn andere opportunistische Infektionen auftreten?

Andere opportunistische Infektionen können ebenfalls 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<sup>3</sup>.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können zudem an die Pharmakovigilanz von Amirall Hermal gemeldet werden unter der Telefonnummer 040 / 72 70 45 28 oder per E-Mail an [drugsafety-de@amirall.com](mailto:drugsafety-de@amirall.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. Amirall S.A. Skilarence gastro-resistant tablets Summary of Product Characteristics (April 2017)
4. Bruce Brew, Nicholas Davies, et. al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):673.
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, Foske4 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. Motola D. 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, Koralknik 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](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