

Retningslinje for helsepersonell

Sikkerhetsinformasjon for Skilarence[®] (dimetylfumarat)

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via meldeskjemaet på melde.no. I tillegg kan bivirkninger rapporteres inn til Almirall på tlf.: +45 70257575 eller via e-mail: info.nordic@almirall.com

Om denne retningslinjen

Denne retningslinjen skal informere helsepersonell om risikoen for alvorlige infeksjoner, hovedsakelig opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), forbundet med bruk av Skilarence og gi veiledning om hvordan slik risiko kan minimeres og håndteres gjennom egnet overvåkning av lymfocyt- og leukocyttall-avvik.

Skilarence (dimetylfumarat) er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.

Ytterligere informasjon om dosering, effekt og sikkerhet av Skilarence er tilgjengelig i preparatomtalen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en sjelden, opportunistisk virusinfeksjon i sentralnervesystemet¹ preget av progressiv betennelse og demyelinering av hjernens hvite substans på flere steder². PML oppstår på grunn av reaktivering av John Cunningham-viruset (JCV), et humant polyomavirus¹. Folk flest har blitt utsatt for JCV i løpet av livet, og infeksjon oppstår vanligvis i løpet av livets første tiår.

Typiske symptomer assosiert med PML kan inkludere progressiv svakhet på én side av kroppen eller klumsethet i lemmene, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, minne og orientering, noe som fører til forvirring og personlighetsforandringer³.

Alvorlighetsgrad, grad og reverserbarhet av PML

PML er en alvorlig livstruende sykdom. Prognosen forbedres merkbart i tilfeller der immunmodulering kan stoppes, selv om betydelige varige nevrologiske mangler fortsatt er sannsynlige⁴.

Risikofaktorer for PML

PML er sannsynligvis forårsaket av en kombinasjon av faktorer. En tidligere infeksjon med JCV regnes som en forutsetning for utvikling av PML. Risikofaktorer inkluderer følgende:

- Tidligere immunsuppressiv behandling³
- Vedvarende moderat eller alvorlig lymfopeni^{3,8}
- Samtidige sykdommer som påvirker immunsystemet og induserer immunsuppresjon eller modifierer immunsystemets evne til å fungere (inkludert HIV/AIDS, ondartede hematologiske tilstander og visse immunmedierte sykdommer, som sarkoidose og systemisk lupus erythematosus)^{2,9}
- Genetiske eller miljømessige faktorer³

Frekvens og tid til oppstart

PML er vanligvis en opportunistisk infeksjon som nesten alltid utvikles i sammenheng med en immunsupprimert/immunkompromittert pasient. Selv om seroprevalens for JCV øker med alder, og når 90 % hos voksne, er PML en sjelden tilstand^{10,11}. Hos pasienter med immunmedierte inflammatoriske tilstander (revmatoid artritt, psoriasisartritt, psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, ankyloserende spondylitt og inflammatorisk tarmsykdom) og uten tilleggsrisikofaktorer for PML (f.eks. humant immunsviktvirus eller malignitet) er forekomsten ca. 0,2 tilfeller per 100 000 pasienter². Blant risikopopulasjoner er forekomsten høyest hos pasienter infisert med HIV, med rapporter om 0,8 tilfeller per 1 000 personår¹². Økt risiko for PML har vært relatert til en rekke legemidler^{5,6}. I henhold til publiserte data hadde pasienter som utviklet PML under behandling med fumarsyreester (FAE er) mot psoriasis fått FAE er i minst 1,5 år før de utviklet PML. Median varighet for FAE-behandling var 3 år, og median varighet for lymfopeni var 2 år⁸.

På tidspunktet for godkjenning av Skilarence, hadde ingen tilfeller av PML blitt rapportert i kliniske studier¹¹ som involverte Skilarence⁷, men PML har forekommet under behandling med andre FAE-er mot psoriasis¹ og multippel sklerose (MS, med beregnet frekvens på 1,07 tilfeller per 100 000 personår for eksponering etter markedsføring)¹³.

Etter godkjenning har det vært mottatt to isolerte tilfeller av PML, hos pasienter eldre enn 70 år som ble behandlet med Skilarence, én med tilhørende moderat lymfopeni og tidligere behandlet med FAE er i 8 år¹¹.

Pasientovervåking

Spesifikke blodovervåkningsanbefalinger for Skilarence

Skilarence kan redusere leukocytt- og lymfocytallet⁹. For å minimere risikoen for alvorlige infeksjoner og PML, bør en ny fullstendig blodtelling (herunder differensieltelling) være tilgjengelig før oppstart av behandling med Skilarence. Behandlingen skal ikke initieres hvis leukopeni $<3,0 \times 10^9/l$, lymfopeni $<1,0 \times 10^9/l$ eller andre patologiske resultater identifiseres³.

Under behandling skal en fullstendig blodtelling med differensieltelling utføres hver 3. måned³. Blodovervåkningsfrekvensen bør økes, og behandlingen bør avbrytes under følgende forhold:

	Hver 3. måned	Dersom prøvesvar tilsvarer	Tiltak
Lymfocytter	☑	$\geq 0,7 \times 10^9$ celler/l men $< 1,0 \times 10^9$ celler/l	Månedlig overvåking (inntil verdier $\geq 1,0 \times 10^9$ celler/ ved 2 påfølgende prøver)
		$< 0,7 \times 10^9$ celler/l	Avbryt behandling hvis prøvesvar bekreftes ved neste prøve
Leukocytter	☑	$< 3,0 \times 10^9$ celler/l	Avbryt behandling

Ytterligere informasjon finnes i preparatomtale.

Lymfocytter og leukocytter overvåkes basert på full blodtelling, inkludert differensieltelling.

Pasienter som utvikler lymfopeni, leukopeni eller andre hematologiske lidelser, skal overvåkes etter å ha avsluttet behandlingen inntil blodtellingen har gått tilbake til normalområdet³.

Nevrologisk pasientovervåking

Pasienter som utvikler lymfopeni og leukopeni bør overvåkes for tegn og symptomer på opportunistiske infeksjoner, spesielt hvis de tyder på PML. Typiske tegn og symptomer assosiert med PML er mangfoldige og inkluderer progressiv svakhet på én side av kroppen eller klumsethet i lemmene, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, minne og orientering, noe som fører til forvirring og personlighetsforandringer³.

Hva skal man fortelle pasientene

- Informer pasienten om at i svært sjeldne tilfeller har enkelte pasienter som har tatt Skilarence eller lignende legemidler fått en alvorlig hjerneinfeksjon kalt PML.
- Informer pasientene om øyeblikkelig å kontakte sin lege dersom de opplever tegn eller symptomer som tyder på PML, for eksempel: minnetap, vanskeligheter med tankegang, vanskeligheter med å gå og/eller synstap.
- Forklar at blodprøver bør utføres før behandlingen og regelmessig under behandlingen og minn dem om viktigheten av å komme til alle planlagte avtaler.

Hva man skal gjøre hvis PML mistenkes

Hvis det mistenkes PML, skal behandlingen med Skilarence stoppes umiddelbart. Pasienten bør henvises til en nevrolog eller annen relevant spesialist slik at ytterligere egnede nevrologiske og radiologiske undersøkelser kan gjennomføres³.

Hva man skal gjøre hvis andre opportunistiske infeksjoner oppstår

Andre opportunistiske infeksjoner kan også oppstå. Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør utsettelse av behandling med Skilarence vurderes, og fordeler og risiko bør vurderes på nytt før behandlingen startes igjen³.

Referanser

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
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. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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