

Guide destiné aux médecins pour la réduction des risques liés au médicament et à son utilisation

**Skilarence® comprimés gastrorésistants de 30 mg/120 mg
(Diméthylfumarate)**

À propos de ce guide

Ce guide concernant l'administration de Skilarence® (diméthylfumarate) est un document de formation requis par les autorités et fait donc partie des annexes de l'autorisation. Dans le cadre du plan de gestion des risques, outre les mesures de routine, des mesures de minimisation des risques supplémentaires sont imposées avec l'autorisation du médicament, afin de réduire le risque d'apparition d'effets indésirables sévères et d'augmenter le rapport bénéfice risque du diméthylfumarate.

Ce guide est destiné à garantir que les professionnels de santé qui prescrivent et utilisent du diméthylfumarate connaissent et prennent en compte les exigences particulières de Skilarence® en matière de sécurité.

À travers ce guide, le personnel médical est informé concernant le risque d'infections graves, principalement les infections opportunistes, telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), en lien avec l'administration de Skilarence®. De plus, il donne des instructions pour savoir comment minimiser le risque grâce à une **surveillance** adaptée **du nombre de lymphocytes et de leucocytes**.

Skilarence® est autorisé pour le traitement exclusif de manifestations cutanées chez les adultes atteints de plaques de psoriasis d'intensité modérée à sévère nécessitant un traitement médicamenteux systémique.

Vous trouverez d'autres informations concernant le dosage, l'efficacité et la sécurité de Skilarence® dans l'information professionnelle (www.swissmedinfo.ch).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection virale opportuniste rare du système nerveux central¹, qui est caractérisée par l'apparition progressive de foyers de démyélinisation dans la substance blanche du cerveau.² La LEMP apparaît suite à la réactivation du virus de John Cunningham (virus JC), un polyomavirus humain.¹ La plupart des personnes ont un contact avec le virus JC au cours de leur vie et l'infection apparaît en règle générale au cours des dix premières années de la vie. Chez environ 50 à 80 % des adultes, des analyses sérologiques montrent la présence d'une exposition au virus JC antérieure.^{5,6}

Gravité, sévérité et réversibilité de la LEMP

La LEMP est une maladie sévère menaçant le pronostic vital. En cas de rétablissement des capacités immunitaires, le pronostic s'améliore nettement, mais des déficits neurologiques notables et durables sont cependant probables.⁴

Facteurs de risque de la LEMP

La LEMP est causée par une combinaison de facteurs. Une infection antérieure par le virus JC est considérée comme une condition pour le développement d'une LEMP. Les facteurs de risques sont notamment:

- Traitement immunosuppresseur antérieur³
- Lymphopénie persistante modérée ou sévère^{3,16}
- Comorbidités qui influencent le système immunitaire en modifiant ses capacités ou en déclenchant une immunosuppression (y compris le VIH/SIDA, les maladies hématologiques malignes et certaines maladies immunitaires telles que la sarcoïdose, le lupus érythémateux disséminé ou la tuberculose).^{2,17}
- Facteurs génétiques³
- Facteurs environnementaux

Fréquence et début de la maladie

Chez les adultes en bonne santé, l'incidence de la LEMP est inférieure à 3 cas par million de personnes-années.⁷ La LEMP est une infection opportuniste qui se développe presque toujours chez les personnes immunodéprimées. Bien que la séroprévalence du JCV augmente avec l'âge et atteigne 90 % chez les adultes, la LEMP est une affection rare dont la prévalence est de 0,2 cas pour 100 000 personnes dans la population générale.^{18,19}

Chez les patients présentant des maladies inflammatoires immunitaires (arthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, psoriasis, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite ankylosante et maladies inflammatoires intestinales) sans facteurs de risque supplémentaires pour la LEMP (p. ex. VIH/SIDA ou malignité), l'incidence signalée est environ de 0,2 cas pour 100 000 patients.² Dans les populations à risque, l'incidence la plus haute concerne les patients infectés par le VIH et est de 0,8 cas pour 1000 personnes-années.²⁰ Dans d'autres populations à risque, l'incidence est nettement plus faible.⁸

Un risque accru de LEMP a été associé à divers médicaments.^{9,10}

Au moment de l'autorisation de Skilarence®, aucun cas de LEMP n'avait été rapporté dans les études cliniques¹¹ portant sur Skilarence®. Des cas de LEMP sont cependant apparus pendant le traitement du psoriasis¹ ou de la sclérose en plaques (SEP, avec un taux estimé de 1,07 cas pour 100 000 personnes-années après la commercialisation)^{12,13,14,15,21} par d'autres EAF.

Il ressort des données publiées que les patients ayant développé une LEMP au cours d'un traitement par des esters de l'acide fumarique (EAF) contre le psoriasis avaient reçu des EAF pendant au moins 1,5 an avant le développement de la LEMP; la durée médiane du traitement par EAF était de 3 ans et la durée médiane de la lymphopénie était de 2 ans.¹⁶

Après l'autorisation de mise sur le marché, deux cas isolés de LEMP sont survenus chez des patients âgés de plus de 70 ans et ayant été traités par Skilarence®, l'un d'entre eux présentant une lymphopénie modérée et ayant reçu précédemment un traitement par EAF pendant 8 ans.¹⁹

Surveillance des patients

Recommandations pour le contrôle des valeurs de laboratoire sous Skilarence®

Skilarence® peut réduire les taux de leucocytes et de lymphocytes.³ Afin de minimiser le risque d'infections sévères et le risque d'une LEMP, un hémogramme complet (incluant une numération différentielle et le taux de thrombocytes) doit être réalisé avant l'instauration d'un traitement par Skilarence®.

Le traitement ne doit pas être initié si une leucopénie < 3'000 leucocytes/microlitre (correspondant à un taux de leucocytes < $3,0 \times 10^9/l$), une lymphopénie < 1000 lymphocytes/microlitre (correspondant à un taux de lymphocytes < $1,0 \times 10^9/l$) ou d'autres valeurs pathologiques sont détectées.

Pendant le traitement, veuillez réaliser **un hémogramme complet avec numération différentielle toutes les 4 semaines au cours des 4 premiers mois puis toutes les 8 semaines**. En cas de présence de valeurs sanguines

mentionnées ci-dessous, la fréquence du contrôle par hémogramme doit être augmentée ou le traitement doit être arrêté:

	4 premiers mois: Toutes les 4 semaines. Puis toutes les 8 semaines	Modification des valeurs de laboratoires	Mesure
Lymphocytes		< 1'000 cellules/microlitre et ≥ 700 cellules/microlitre	Contrôles mensuels et pas d'augmentation de la dose pendant la phase d'instauration du traitement (jusqu'à ce que les résultats de deux tests consécutifs augmentent à des valeurs ≥ 1'000 cellules /microlitre)
		< 700 cellules/microlitre	Arrêt du traitement (lorsque la valeur de laboratoire est confirmée par un deuxième test)
Leucocytes		< 3'000 cellules/microlitre	Arrêt du traitement

Tableau 1. Analyse des taux de lymphocytes et de leucocytes pendant le traitement

Vous trouverez de plus amples informations dans l'information professionnelle. Les numérations lymphocytaires et leucocytaires sont contrôlées à travers un hémogramme complet incluant la numération différentielle.

Surveillez les patients qui développent une lymphopénie, une leucopénie ou une autre maladie hématologique après l'arrêt du traitement jusqu'à ce que leurs valeurs sanguines se situent à nouveau dans la norme.

Surveillance neurologique des patients

Surveillez les patients qui développent une lymphopénie ou une leucopénie pour détecter l'apparition de tout signe et symptôme d'infection opportuniste, en particulier de symptômes indiquant une LEMP. Les signes et symptômes typiques en lien avec une LEMP sont multiples et comprennent des troubles du langage, une faiblesse progressive d'un côté du corps, une lourdeur des membres, des troubles visuels, des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation susceptibles d'entraîner une confusion et des modifications de la personnalité.³

Que dire à vos patients

Informez vos patients qu'une infection cérébrale sévère, nommée LEMP, est apparue chez certains patients ayant utilisé Skilarence® ou des produits semblables.

Recommandez à vos patients de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition de signes ou de symptômes pouvant évoquer une LEMP.

Expliquez-leur que des examens sanguins doivent régulièrement être réalisés pendant le traitement et qu'il est important de se rendre à tous les rendez-vous prévus.

Que faire lorsqu'il y a une suspicion de LEMP?

En cas de suspicion d'une LEMP, arrêtez immédiatement le traitement par Skilarence®. Adressez le patient à un neurologue ou à un autre spécialiste, afin que d'autres examens neurologiques et d'imagerie médicale puissent être réalisés.³

Que faire si d'autres infections opportunistes apparaissent?

D'autres infections opportunistes peuvent également apparaître pendant un traitement par Skilarence®. Si un patient développe une infection sévère, il faut envisager l'arrêt du traitement par Skilarence® et les risques et bénéfices doivent être à nouveau évalués avant la reprise du traitement.³

La notification de suspicion d'effets indésirables après autorisation est très importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfices-risques du médicament. Le personnel médical est tenu de notifier toute suspicion d'effet indésirable d'un médicament de préférence par voie électronique sur le portail en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System) ou alternativement en utilisant le formulaire jaune. Site internet: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home.html>

Par ailleurs, les cas de suspicion d'effets indésirables peuvent être notifiés à Almirall AG, par téléphone au +41 44 834 90 00 ou par e-mail à l'adresse drugsafety-ch@almirall.com.

Références

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. *Neuro 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? *Neuro* 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. *Neuro 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_P SUR_2021-03-24 to 2023-03-23

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

