

Linee guida per i medici sulla riduzione dei rischi associati al medicamento e al suo utilizzo

Skilarence® 30 mg/120 mg, compresse gastroresistenti (dimetilfumarato)

Indicazioni su queste linee guida

Queste linee guida sull'utilizzo di Skilarence® (dimetilfumarato) sono materiale per la formazione previsto dall'autorità competente e quindi parte delle condizioni per l'omologazione. Nel quadro del piano di gestione del rischio, oltre alle misure di routine, sono state concepite ulteriori misure di riduzione del rischio in relazione alla omologazione del medicamento, allo scopo di ridurre al minimo l'insorgenza di effetti collaterali gravi e migliorare il rapporto rischi-benefici del dimetilfumarato.

Queste linee guida intendono garantire che i professionisti sanitari che prescrivono e impiegano il dimetilfumarato siano messi a conoscenza dei requisiti di sicurezza di Skilarence® e ne tengano conto.

Queste linee guida consentono al personale medico specializzato di ricevere informazioni sul rischio di infezioni gravi, in particolare di infezioni opportunistiche quali la leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in relazione con l'impiego di Skilarence®. Le linee guida sono inoltre un orientamento su come ridurre al minimo il rischio grazie ad un attento **controllo della conta linfocitaria** e leucocitaria.

Skilarence® è omologato per il solo trattamento di manifestazioni cutanee in pazienti adulti con psoriasi a placche di grado moderatamente severo fino a severo che necessitano di una terapia farmacologica sistemica.

Potrà trovare ulteriori informazioni sul dosaggio, efficacia e sicurezza di Skilarence® nella rispettiva informazione professionale (www.swissmedicin.ch).

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)

La LMP è una infezione virale opportunistica rara del sistema nervoso centrale¹, caratterizzata dal progressivo insorgere di focolai demielinizzanti nella sostanza bianca del cervello.² La LMP insorge a seguito della riattivazione del virus di John Cunningham (virus JC), un poliomavirus umano.¹ La maggioranza delle persone entra in contatto con il virus JC nel corso della propria vita e l'infezione normalmente si attiva nel corso dei primi decenni di vita. I test sierologici hanno dimostrato che circa il 50–80% degli adulti è stato esposto in passato al virus JC.^{5,6}

Severità, gravità e reversibilità della LMP

La LMP è una malattia grave e letale. In caso di concreto ripristino dell'immuno-competenza la prognosi migliora sensibilmente, tuttavia esiste la possibilità di importanti deficit neurologici duraturi.⁴

Fattori di rischio della LMP

La LMP è scatenata da una combinazione di fattori. Il presupposto per lo sviluppo della LMP è una precedente infezione da virus JC. Gli altri fattori di rischio sono i seguenti:

- Precedente trattamento immunosoppressivo³
- Linfocitopenia persistente di grado moderato o severo^{3,16}
- Malattie concomitanti che influiscono sul sistema immunitario modificandone le capacità o scatenando una immunosoppressione (incluso HIV/AIDS, malattie ematologiche maligne e determinate malattie immuno-mediate quali p.es. sarcoidosi, il lupus eritematoso sistemico o la tubercolosi)^{2,17}
- Fattori genetici³
- Fattori ambientali

Frequenza e inizio della malattia

L'incidenza della LMP negli adulti sani è inferiore a 3 casi per milione di anni-persona.⁷ La LMP è una infezione opportunistica che insorge quasi sempre in pazienti immunosoppressi o immunocompromessi. Anche se la sieroprevalenza del JCV aumenta con l'età e raggiunge il 90% negli adulti, la LMP è una malattia rara con una prevalenza di 0,2 casi per 100'000 persone nella popolazione generale.^{18,19}

Nei pazienti con malattie infiammatorie immuno-mediate (artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante e malattie infiammatorie dell'intestino) e senza ulteriori fattori di rischio per la LMP (p.es. HIV/AIDS o malignità) l'incidenza segnalata è di circa 0,2 casi ogni 100'000 pazienti.² Nelle popolazioni a rischio l'incidenza nei casi di HIV è la più alta con 0,8 casi registrati per 1000 anni-persona.²⁰ Nelle altre popolazioni a rischio l'incidenza è sensibilmente inferiore.⁸

Un aumento del rischio di LMP è stato associato a una gamma di svariati medicinali.^{9,10}

Al momento dell'omologazione di Skilarence® non erano ancora stati comunicati casi di LMP da parte di studi clinici¹¹ con Skilarence®. Tuttavia sono insorti casi di LMP durante il trattamento con altri FAE per la psoriasi¹ o la sclerosi multipla (SM, con un tasso stimato a 1,07 casi per 100'000 anni-persona dopo l'immissione sul mercato).^{12,13,14,15, 21}

Stando ai dati pubblicati, i pazienti che avevano sviluppato una LMP durante un trattamento con esteri dell'acido fumarico (FAE) contro la psoriasi avevano assunto FAE per almeno 1,5 anni prima di sviluppare la LMP; la durata mediana del trattamento con FAE era pari a 3 anni, e la durata mediana della linfocitopenia era di 2 anni.¹⁶

Dopo l'omologazione si sono verificati due casi isolati di LMP, uno dei quali con concomitante linfocitopenia moderata e precedente terapia con FAE per 8 anni, in pazienti che avevano più di 70 anni ed erano stati trattati con Skilarence®.¹⁹

Monitoraggio dei pazienti

Raccomandazioni sui controlli dei valori di laboratorio con Skilarence®

Skilarence® può ridurre la conta dei leucociti e dei linfociti.³ Per ridurre al minimo il rischio di gravi infezioni e di una LMP, prima di iniziare il trattamento con Skilarence® è necessario eseguire un emocromo completo (incluso conta differenziale leucocitaria e conta piastrinica).

Il trattamento non deve iniziare se si evidenzia una leucocitopenia di < 3000 leucociti/microlitro (corrisponde a una conta leucocitaria di $< 3,0 \times 10^9/l$), una linfocitopenia di < 1000 linfociti/microlitro (corrisponde a una conta linfocitaria di $< 1,0 \times 10^9/l$) o altri valori patologici.

Durante il trattamento, effettui **un emocromo completo con conta differenziale leucocitaria ogni 4 settimane nei primi 4 mesi e poi ogni 8 settimane.**

In caso di comparsa dei seguenti valori ematici, si deve effettuare il monitoraggio dell'emocromo più frequentemente o interrompere il trattamento:

| | Primi 4 mesi: ogni 4 settimane. Poi ogni 8 settimane | Modifiche dei valori di laboratorio | Misura |
|-----------|---|---|---|
| Linfociti |  | < 1.000 cellule/microlitro e ≥ 700 cellule/microlitro | Controllo mensile nonché evitare ulteriori aumenti del dosaggio nella fase di saturazione (fino a che i valori dei test svolti per due volte successive aumentano nuovamente a ≥ 1.000 cellule/microlitro) |
| | | < 700 cellule/microlitro | Interruzione del trattamento (quando il valore di laboratorio è confermato da un secondo test) |
| Leucociti |  | < 3.000 cellule/microlitro | Interruzione del trattamento |

Tabella 1. Ricerca dei valori linfocitari e leucocitari durante il trattamento

Nell'informazione professionale sono riportate informazioni più dettagliate. La conta dei linfociti e dei leucociti viene monitorata mediante emocromo completo con conta differenziale leucocitaria.

Dopo l'interruzione della terapia, monitori i pazienti che sviluppano una linfocitopenia, una leucopenia o un'altra patologia ematologica fino a che i valori ematici ritornano nell'intervallo di normalità.³

Monitoraggio neurologico dei pazienti

Monitori i pazienti con una linfocitopenia o una leucopenia per identificare la presenza di segni e sintomi riconducibili a infezioni opportunistiche, in particolare sintomi riferibili a una LMP. Vi sono molteplici segni e sintomi tipici associati a una LMP; questi includono disturbi del linguaggio, una progressiva debolezza che interessa un lato del corpo, pesantezza degli arti, disturbi visivi, alterazioni del pensiero o della memoria e dell'orientamento, che possono portare a confusione e alterazioni della personalità.³

Cosa dire ai propri pazienti

Informi il paziente che è insorta una infezione cerebrale grave denominata LMP in alcuni pazienti che avevano impiegato Skilarence® o prodotti simili.

Avvisi i pazienti di contattare immediatamente un medico se dovessero insorgere segni o sintomi riconducibili a una LMP.

Riferisca chiaramente che gli esami del sangue durante il trattamento devono svolgersi con regolarità e ricordi al paziente che è importante presentarsi a tutti gli appuntamenti concordati.

Cosa bisogna fare se si sospetta una LMP in corso?

Se sospetta una LMP, interrompa immediatamente il trattamento con Skilarence®. Invi il paziente da uno specialista neurologo o da un altro specialista in modo tale da eseguire ulteriori e approfondite indagini neurologiche e di imaging.³

Cosa bisogna fare in caso di insorgenza di altre infezioni opportunistiche?

Possano insorgere anche altre infezioni opportunistiche durante la terapia con Skilarence®. Se il paziente sviluppa una grave infezione è necessario considerare una interruzione del trattamento con Skilarence® rivalutando nuovamente i rischi e i benefici prima di iniziare nuovamente la terapia.³

La notifica di sospetto di effetti collaterali a seguito dell'omologazione è di grande importanza. Consente infatti un monitoraggio costante del rapporto rischi-benefici del medicamento. Il personale medico specializzato è invitato a comunicare qualsiasi caso sospetto di azione indesiderata del medicamento possibilmente per via elettronica attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System) o in alternativa utilizzando il formulario giallo. Pagina web: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home.html>

I casi sospetti di effetti collaterali possono anche essere comunicati ad Almirall AG al numero +41 44 834 90 00 o via e-mail all'indirizzo drugsafety-ch@almirall.com.

Riferimenti

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_P SUR_2021-03-24 to 2023-03-23

Almirall AG
Alte Winterthurerstrasse 14
8304 Wallisellen - Svizzera
Tel.: +41 (0) 44 834 90 00
info.switzerland@almirall.com
<https://www.almirall.ch>

