

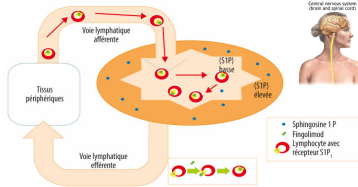
# Suivi national de pharmacovigilance de fingolimod (Gilenya®) par le CRPV de Nice

Fanny Rocher, Bernadette Baldin, Anne Spreux, Milou-Daniel Drici

CRPV Nice Alpes Côte d'Azur, CHU Nice 06003 NICE 1 FRANCE

## Introduction

Fingolimod (FTY) : anticorps monoclonal antagoniste fonctionnel des récepteurs sphingosine-1 phosphate (S1P) sur les lymphocytes. Fingolimod provoque ainsi la **séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques** et diminue l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans le système nerveux central, où ils seraient impliqués dans l'inflammation des nerfs et les lésions du tissu nerveux.



Fingolimod = **Gilenya®**, AMM européenne en 2011 après une procédure d'enregistrement centralisée.

Indication en monothérapie dans le traitement des **formes très actives de Sclérose en Plaques (SEP)**.

Commercialisation française le 16 décembre 2011 avec un Plan de Gestion des Risques (PGR) incluant un suivi **national de pharmacovigilance** effectué par le CRPV de Nice.

## Déroulement du suivi national

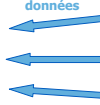
### Observations de pharmacovigilance issues

- > des CRPV et enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance
- > du Laboratoire
- > des cliniciens et patients

Analyse des cas



### Analyse des données



### Bilans nationaux de tolérance

- > Transmis mensuellement par le laboratoire

### Analyse de dossiers

- > PSURs, Variations, modifications du RCP...

### Revue de la littérature

- > Mensuelle : Pubmed®, Reactions®...

## Principaux résultats

- > Observations recueillies sur 16 mois (16/12/2011 au 29/03/2013)
- > ~ 3 000 patients en cours de traitement
- > 218 observations rapportées dont 194 cas graves

Système organe	Cas	Principaux Effets rapportés (Nombre de cas)
<b>Coeur</b>	62	Bradycardie (27) BAV (18) dont 12 de type II/I ou II/II HTA (13) dont 2 crises hypertensives Trouble du rythme (9) Hypotension (6)
<b>Infections</b>	34	VZV / HSV (10) dont 1 encéphalite herpétique LEMP (2)
<b>Vue</b>	23	Oedème maculaire (14) dont 5 bilatéraux
<b>Poussée de SEP</b>	26	Inefficacité et/ou poussée de SEP
<b>Sang</b>	34	Lymphopénie (27) Neutropénie (4)
<b>Foie</b>	26	Hépatite (15) Cytolyse hépatique (7)
<b>Cancers</b>	4	Lymphome (2) Sein (1), carcinome basocellulaire (1)
<b>Divers</b>	38	Oedème (5) Céphalée (5), fatigue (6), alopecie (3) Perte / prise de poids (5), Décès inexpliqué (1)

**Bradycardie**

**BAV**

**HTA**

**LEMP**

**Oedème maculaire**

**Poussée de SEP**

**Foie**

**Lymphome**

**Oedème**

Délai de 1 à 6h, nadir de 52 à 23 BPM (en moyenne 40 à 45 BPM), persistant qq heures à >3j, parfois symptomatique (BAV, hypotension, malaise, asthénie), arrêt du FTY dans 1/3 des cas (si signes cliniques, bradycardie profonde)

Délai de 3 à 6h, persistant qq heures à >3j, parfois symptomatique (bradycardie, hypotension, malaise, douleur thoracique), arrêt du FTY dans 50% des cas (signes cliniques, BAV II ou récidivant à la réintroduction)

Délai de 3h à 9M, avec ou sans antécédent, résolution après arrêt ou mise sous antihypertenseur

Patients ayant arrêté récemment natalizumab et mis sous FTY

Délai de qq jours à 9 mois, parfois associé à une baisse de la vision, FTY arrêté dans tous les cas. Evolution favorable (quand rapportée)

Le plus souvent lors du relais de natalizumab pour FTY

Bilan hépatique préalable perturbé dans 25% des cas. Survenue de 20j à 10 mois, surtout de type cytotylique. Pas d'hépatite fulminante ni d'insuffisance hépatique

Lymphome T et lymphome folliculaire, survenus 4 et 6M après le début de FTY

Plusieurs cas d'oedèmes généralisés sans étiologie retrouvée

## Discussion



> **Toxicité cardiaque** bien décrite, surveillance du patient au cours de l'initiation du traitement. Effets cardiaques probablement persistants.

> Peu d'**infections** sévères à ce jour au regard de l'effet lymphopéniant. Quelques cas internationaux sévères de syndrome hémolytique et urémique (1 français) et de syndrome d'activation macrophagique.

> **Toxicité oculaire** : essentiellement oedèmes maculaires, dépistés de façon systématique. Pas de séquelle sévère rapportée à ce jour.

> **Poussée de SEP** : nombreux cas en début de traitement : Syndrome de reconstitution immunitaire ? Rôle aggravant du FTY en début de traitement ?

> **Toxicité hématologique** : nombreuses lymphopénies attendues et quelques cas de neutropénies inexpliquées.

> **Toxicité hépatique** : attendue et gérée. Pas de cas fatal ou potentiellement sévère à ce jour.

> **Cancer** : incidence des lymphomes augmentée dans les essais cliniques : à surveiller. Cancers cutanés : dépistage des patients à prévoir ?

> **Divers** : Plusieurs cas d'oedèmes inexpliqués (ajout dans le RCP en cours de discussion). Quelques cas de convulsions préoccupants.

Très peu de réactions allergiques ou cutanées, pas de cas grave à ce jour.

## Conclusion

**Le profil de tolérance identifié dans ce suivi national est superposable à ce qui était déjà décrit.**

Quelques données supplémentaires identifiées notamment sur la toxicité cardiaque, les oedèmes, les convulsions.

Préoccupation concernant morts subites, cancers cutanés et lymphomes.



**Nécessité de poursuivre le suivi national de tolérance**