

Gilenya (fingolimod) : renforcement des mesures de surveillance cardiovasculaire

Gilenya est un médicament indiqué en monothérapie par voie orale, dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente (malgré un traitement par interféron bêta ou définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année). Il a été mis sur le marché français en décembre 2011. En raison d'un risque d'effets indésirables graves, en particulier sur le plan cardiaque, un plan de gestion des risques européen a été mis en place, ainsi qu'un suivi national de pharmacovigilance.

La remontée précoce de signalements d'effets secondaires cardiovasculaires a entraîné une réévaluation du rapport bénéfices/risques de ce produit par l'Agence européenne du médicament (EMA). Deux lettres d'information ont été successivement adressées aux prescripteurs par les laboratoires Novartis au mois de janvier puis d'avril 2012 dans un objectif de sécurisation de l'emploi de ce médicament et en accord avec l'ANSM.

De nouvelles données de pharmacologie clinique incitent aujourd'hui à renforcer la surveillance sur le plan cardiovasculaire du Gilenya, notamment en cas de nouvelle utilisation de ce traitement après une période d'arrêt et lorsque les patients ont déjà présenté une bradyarythmie¹ à son instauration. Elles font donc l'objet d'une nouvelle lettre d'information aux prescripteurs concernés.

Rappels de contexte : envoi de deux lettres d'information aux prescripteurs en vue de renforcer la surveillance cardiovasculaire de Gilenya

La notification d'événements indésirables cardiovasculaires chez des patients traités par Gilenya, en particulier le décès d'une patiente aux Etats-Unis dans les 24 heures suivant la première administration du produit, a entraîné la réévaluation de son rapport bénéfices/risques par l'EMA².

Une première information aux professionnels de santé (neurologues de ville et hospitaliers, cardiologues hospitaliers, pharmaciens de ville et hospitaliers) sur le renforcement de la surveillance cardiovasculaire lors de l'instauration du traitement avait été adressée de manière transitoire par les laboratoires Novartis en janvier 2012, dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfices/risques de Gilenya. Etait ainsi précisé que la première administration de Gilenya devait être accompagnée d'un monitoring cardiaque de 6h et que cette durée de surveillance devrait être prolongée jusqu'à complète résolution chez les patients ayant présenté des troubles cardiaques cliniquement significatifs³.

L'évaluation du rapport bénéfices/risques de Gilenya par l'EMA a par la suite débouché sur de nouvelles recommandations sur le plan cardiaque, via une nouvelle lettre aux prescripteurs adressée au mois d'avril 2012. Ce médicament est dorénavant déconseillé chez des patients :

- Présentant certains troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire⁴ du second degré - Mobitz II- ou de degré supérieur, maladie du sinus ou bloc sino-auriculaire) ou un allongement significatif de l'intervalle QT,
- Présentant des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, une cardiopathie ischémique connue, une maladie cérébrovasculaire, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère.
- Recevant les médicaments antiarythmiques ou bradycardisants tels que des antiarythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide) ou de classe III (amiodarone, sotalol), des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem, ivabradine) ou d'autres

¹ Irrégularité du rythme cardiaque avec des séries de contractions cardiaques très lentes dans le cadre d'un rythme toujours ralenti. A différencier de la bradycardie (ralentissement de la fréquence cardiaque à moins de 60 battements/minute).

² Le risque de bradycardie associé au traitement par Gilenya, en particulier dans les heures suivant la première administration, avait déjà été identifié dans les essais cliniques ayant conduit à l'obtention de l'AMM.

³ Voir le point d'information du 20 janvier 2012 (rubrique « lire aussi »). L'Agence avait toutefois recommandé, dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfices/risques, la mise en place d'une surveillance élargie par rapport aux recommandations susmentionnées (hospitalisation de tous les patients pendant les 24 heures suivant la première administration de ce produit).

⁴ Trouble du rythme cardiaque caractérisé par le ralentissement ou l'arrêt de la conduction de l'onde d'excitation entre oreillettes et ventricules cardiaques.

médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (digoxine, anticholinestérasiques ou pilocarpine).

Ces nouvelles recommandations précisent que le traitement par Gilenya ne doit être envisagé chez ces patients que si les bénéfices attendus restent supérieurs aux risques potentiels et si l'avis d'un cardiologue a été requis pour évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant. Si l'initiation d'un traitement par Gilenya est toutefois décidée, une surveillance prolongée de ces patients, jusqu'au lendemain au moins, doit être instaurée.

Chez tous les patients traités, une surveillance cardiaque doit être effectuée pendant 6 heures. Elle repose sur la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et d'une mesure de la pression artérielle (PA) avant l'administration de la première dose et 6 heures après, et de la mesure de la PA et de la fréquence cardiaque toutes les heures suivant l'administration de la première dose. Si la fréquence cardiaque du patient à la fin de cette observation de 6 heures est à sa valeur la plus basse, la période de surveillance doit être prolongée d'au moins 2 heures et ce jusqu'à l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Des critères de prolongation de la surveillance cardiaque (au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à complète résolution) sont également précisés dans cette lettre pour les patients ayant présenté des troubles cardiaque cliniquement importants au cours de cette période d'observation. Ils concernent :

- Les patients chez qui sont apparus un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré à tout moment de la durée de surveillance après la première administration de Gilenya
- Les patients chez qui persistent à la fin de cette période de surveillance : une fréquence cardiaque < 45 battements/minute, un intervalle QT≥500 ms, un bloc auriculo ventriculaire du second degré d'apparition récente ou d'un bloc auriculo ventriculaire de degré supérieur.

De nouvelles données de pharmacologie clinique incitent en janvier 2013 à renforcer la surveillance cardiovasculaire de Gilenya dans d'autres circonstances

L'objet de ce nouveau courrier adressé par les Laboratoires Novartis aux professionnels de santé concernés en janvier 2013 est de les informer de la nécessité de répéter la surveillance cardiovasculaire pratiquée lors de l'administration de la première dose de Gilenya dans les cas suivants :

- en cas de réintroduction après une interruption de traitement :

Selon la durée d'interruption du traitement⁵, une surveillance identique à celle pratiquée lors de l'administration de la première dose doit alors être réitérée (sur une durée de 6 heures, conformément à la dernière version du résumé des caractéristiques du produit -RCP-).

- chez les patients ayant du être traités pharmacologiquement pour corriger des symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration du traitement et qui doivent être surveillés en milieu hospitalier jusqu'au lendemain, cette même surveillance devra être réitérée au décours de l'administration de la deuxième dose de Gilenya.

Ces nouvelles recommandations, basées sur des investigations reposant sur des modèles de pharmacocinétique et de pharmacodynamie⁶, ont été intégrées dans le RCP et la notice pour les patients et sont, par conséquence, immédiatement applicables chez les patients traités par Gilenya.

Lire aussi :

- [Lettre aux professionnels de santé sur la mise à jour des recommandations sur les circonstances nécessitant des mesures de surveillance identiques à celles pratiquées lors de la première administration de Gilenya® \(fingolimod\) \(20/12/12\)](#)
- [Surveillance cardio-vasculaire lors de l'instauration du traitement par GILENYA \(fingolimod\) : Information de pharmacovigilance -Lettre aux professionnels de santé \(03/05/12\)](#)
- [Gilenya® \(fingolimod\) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise - Point d'information du 20 janvier 2012](#)

⁵ Un jour ou plus lors des 2 premières semaines de traitement, plus de 7 jours au cours des 3^{ème} et 4^{ème} semaines de traitement, ou plus de deux semaines après un mois de traitement.

⁶ Elles sont sous-tendues par l'obtention d'analyses supplémentaires de données de pharmacologie clinique et de titration ayant montré que le risque d'apparition des effets du Gilenya sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire est fonction de la durée de l'interruption de traitement et de la durée de traitement par Gilenya après son instauration.