



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

fingolimod

GILENYA 0,5 mg, gélule

GILENYA 0,25 mg, gélule

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques.

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités GILENYA, gélule (fingolimod) suite à la réévaluation par l'EMA lors du renouvellement de l'AMM et à l'évolution du profil de sécurité défini par les PSUR (periodic safety update report).

Ont été notamment rapportés par l'ANSM :

- le 2 septembre 2019¹ : l'ajout d'une nouvelle contre-indication à l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace en raison du risque de malformations congénitales chez le fœtus exposé au fingolimod
- le 10 novembre 2020² : des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives sous fingolimod

Des lettres aux professionnels de santé précisant la conduite à tenir en cas de prescription chez la femme enceinte/en âge de procréer et les recommandations pour la surveillance de la fonction hépatique et les critères d'arrêt de traitement afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse ont été diffusées par l'ANSM^{1,2}.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les principales rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatifs en date du 17 décembre 2018, 3 septembre et 16 décembre 2019 et 16 novembre et 14 décembre 2020) :

- ▶ « 4.3. Contre-indications » : ajout de la contre-indication pour les femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajouts :
 - de cas graves rapportés d'encéphalite, de méningite ou de méningo-encéphalite causés par les virus herpès simplex et varicelle-zona sous fingolimod
 - des cas de Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportées (rubrique 4.8 du RCP disponible à partir du site de l'ANSM)
 - des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives rapportés
 - des cas graves de lymphomes rapportés dans les études cliniques et après commercialisation
 - de précisions sur l'effet rebond de la maladie suite à l'arrêt du traitement
- ▶ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de la contre-indication pour les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace
- ▶ « 4.8. Effets indésirables » : ajout des effets indésirables à fréquence indéterminée suivants : « Insuffisance hépatique aiguë » « Exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod », « Anémie hémolytique auto-immune » et de l'effet indésirable fréquent de « Perte de poids »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

¹ <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/gilenya-r-fingolimod-nouvelle-contre-indication-chez-la-femme-enceinte-et-en-age-de-procreer-nutilisant-pas-une-contraception-efficace> [accédé le 21/04/2021]

² <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/gilenya-r-fingolimod-mise-a-jour-des-recommandations-afin-de-reduire-lede-reduction-du-risque-datteinte-hepatique-medicamenteuse> [accédé le 21/04/2021]

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 20 juillet 2011).

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 mai 2021
Présentations concernées	<u>GILENYA 0,5 mg, gélule</u> plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 28 gélules (CIP : 34009 417 787 6 6) <u>GILENYA 0,25 mg, gélule</u> plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 28 gélules (CIP : 34009 301 659 4 2)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 mars 2011 Date des rectificatifs faisant l'objet du présent avis : 17 décembre 2018 ; 3 septembre 2019 ; 16 décembre 2019 ; 7 août 2020 ; 16 novembre 2020 ; 14 décembre 2020
Code ATC	L04AA27

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE GILENYA 0,5 MG ET 0,25 MG (FINGOLIMOD) SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

	Ancien libellé (RCP du 22/11/2018)	Nouveau libellé (du 14/12/2020)
4.3 Contre-indications	<p>Syndrome d'immunodéficience connu.</p> <p>Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).</p> <p>Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).</p> <p>Cancers diagnostiqués en évolution.</p> <p>Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).</p> <p>Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Patients présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III (voir rubrique 4.4).</p> <p>Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du second degré de type Mobitz II ou un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ou une maladie du sinus, en l'absence de port d'un pacemaker (voir rubrique 4.4).</p> <p>Patients présentant un intervalle QTc initial ≥ 500 msec (voir rubrique 4.4).</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'immunodéficience connu. - Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur). - Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose). - Cancers en évolution. - Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). - Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA) (voir rubrique 4.4). - Patients présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III (voir rubrique 4.4). - Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du second degré de type Mobitz II ou un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ou une maladie du sinus, en l'absence de port d'un pacemaker (voir rubrique 4.4). - Patients présentant un intervalle QTc initial ≥ 500 msec (voir rubrique 4.4). - Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6). - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Infections</u> Un effet pharmacodynamique majeur de Gilenya est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant aller jusqu'à 20 à 30% de sa valeur initiale. Cela est dû à une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (voir rubrique 5.1).</p> <p>Avant d'instaurer le traitement par Gilenya, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés régulièrement sous traitement, à 3 mois de traitement puis au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$, s'il est confirmé, doit entraîner une interruption du traitement jusqu'à normalisation, étant donné qu'au cours des études cliniques, le traitement par fingolimod était interrompu chez les patients présentant un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$.</p> <p>Chez les patients présentant une infection active sévère, l'instauration du traitement par Gilenya doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.</p> <p>L'immunité des patients vis à vis de la varicelle doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Gilenya. Il est recommandé que les patients sans antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou sans documentation d'une vaccination complète contre le virus de la varicelle réalisent une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) avant l'instauration du traitement par Gilenya. Chez les patients ayant une sérologie négative, le respect du calendrier vaccinal est recommandé avant le début du traitement par Gilenya (voir rubrique 4.8). L'instauration du traitement par Gilenya doit être différée d'un mois afin d'obtenir une efficacité totale de la vaccination.</p>	<p><u>Infections</u> Un effet pharmacodynamique majeur du fingolimod est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant aller jusqu'à 20 à 30% de sa valeur initiale. Cela est dû à une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (voir rubrique 5.1).</p> <p>Avant d'instaurer le traitement par Gilenya, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés régulièrement sous traitement, à 3 mois de traitement puis au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$, s'il est confirmé, doit entraîner une interruption du traitement jusqu'à normalisation, étant donné qu'au cours des études cliniques, le traitement par fingolimod était interrompu chez les patients présentant un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$.</p> <p>Chez les patients présentant une infection active sévère, l'instauration du traitement par Gilenya doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.</p> <p><u>Infection par le virus de l'herpès</u> Des cas graves, engageant le pronostic vital, et parfois avec une issue fatale d'encéphalite, de méningite ou de méningo-encéphalite causés par les virus herpès simplex et varicelle-zona ont été rapportés avec Gilenya à n'importe quel moment du traitement. Si une encéphalite, une méningite ou une méningo-encéphalite herpétique survient, Gilenya doit être arrêté et un traitement approprié de l'infection doit être administré.</p> <p>L'immunité des patients vis à vis de la varicelle doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Gilenya. Il est recommandé que les patients sans antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou sans documentation d'une vaccination complète contre le virus de la varicelle réalisent une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) avant l'instauration du traitement par fingolimod. Chez les patients ayant une sérologie négative, le respect du calendrier vaccinal est recommandé avant le début du traitement par Gilenya (voir rubrique 4.8). L'instauration du traitement par fingolimod doit être différée d'un mois afin d'obtenir une efficacité totale de la vaccination.</p>
--	--	---

Les effets de Gilenya sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir rubrique 4.8). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Lors d'une suspicion d'infection grave chez un patient, l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections doit être envisagé. Les patients traités par Gilenya doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

L'arrêt temporaire du traitement par Gilenya doit être envisagé chez un patient qui développe une infection grave et le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant la reprise du traitement.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Des cas de LEMP ont été rapportés après approximativement 2-3 ans de traitement en monothérapie sans exposition préalable au natalizumab, il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue. D'autres cas de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant été préalablement traités par natalizumab, traitement connu pour être associé à un risque accru de LEMP. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La

Les effets de Gilenya sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir rubrique 4.8). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Lors d'une suspicion d'infection grave chez un patient, l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections doit être envisagé. Les patients traités par Gilenya doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

L'arrêt temporaire du traitement par Gilenya doit être envisagé chez un patient qui développe une infection grave et le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant la reprise du traitement.

Après l'arrêt du traitement, l'élimination du fingolimod peut prendre jusqu'à deux mois et il convient de rester vigilant quant à l'apparition d'éventuelles infections pendant cette période. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Des cas de LEMP ont été rapportés après approximativement 2-3 ans de traitement en monothérapie sans exposition préalable au natalizumab. **Bien que le risque estimé semble augmenter avec une exposition cumulée dans le temps**, la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue. D'autres cas de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant été préalablement traités par natalizumab, traitement connu pour être associé à un risque accru de LEMP. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. **La mise en évidence à l'IRM peut précéder les symptômes et les signes**

réalisation d'une IRM supplémentaire peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.

Fonction hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) mais également la gamma glutamyltransférase (GGT) et l'aspartate aminotransaminase (ASAT), ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par Gilenya.

Dans les essais cliniques, 8,0 % des patients adultes traités par fingolimod 0,5 mg *versus* 1,9 % des patients recevant le placebo ont présenté une élévation des ALAT au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par fingolimod et 0,9 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques, le traitement par fingolimod était arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN. Chez certains patients, l'élévation des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement ce qui corrobore une relation avec le fingolimod. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du fingolimod.

cliniques. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La réalisation d'une IRM supplémentaire peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. **Des cas de LEMP asymptomatiques reposant sur les résultats de l'IRM et la présence d'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod.** En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.

Atteinte hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) mais également la gamma glutamyltransférase (GGT) et l'aspartate aminotransaminase (ASAT), ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par **fingolimod. Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives ont également été rapportés. Des signes d'atteinte hépatique, comprenant une élévation marquée des enzymes hépatiques sériques et une élévation de la bilirubine totale, sont survenus dès le dixième jour après la première dose et ont également été rapportés après une utilisation prolongée.** Dans les essais cliniques, 8,0 % des patients adultes traités **par fingolimod** 0,5 mg *versus* 1,9 % des patients recevant le placebo ont présenté une élévation des ALAT au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par fingolimod et 0,9 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques, le traitement par fingolimod était arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN. Chez certains patients, l'élévation des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement ce qui corrobore une relation avec le fingolimod. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du fingolimod.

Gilenya n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une hépatite virale active, l'instauration du traitement doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection, en raison des effets immunosuppresseurs du fingolimod.

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement par Gilenya. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente doit être réalisée en cas d'élévation des transaminases hépatiques au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, incluant des dosages de la bilirubine sérique et des phosphatases alcalines (PAL). Devant une élévation des transaminases hépatiques, confirmée par une répétition du dosage, au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement par Gilenya doit être interrompu et réintroduit seulement après normalisation des valeurs des transaminases hépatiques.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme par exemple des nausées inexpliquées, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par Gilenya arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée (par exemple taux de transaminases hépatiques supérieur à 5 fois la LSN et/ou élévation de la bilirubinémie). La décision de reprendre le traitement doit être fondée sur la détection ou non d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur les bénéfices de la reprise du traitement pour le patient par rapport aux risques de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une hépatite virale active, l'instauration du traitement doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection, en raison des effets immunosuppresseurs du fingolimod.

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques **et la bilirubine sérique** doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite **jusqu'à deux mois après l'arrêt de Gilenya.**

En l'absence de symptômes cliniques, si les transaminases hépatiques sont supérieures à 3 fois inférieures à 5 fois la LSN sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente incluant un dosage de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (PAL) doit être instaurée pour déceler toute nouvelle augmentation et chercher une étiologie alternative du dysfonctionnement hépatique. Si les transaminases hépatiques atteignent au moins 5 fois la LSN ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique, Gilenya doit être arrêté. La surveillance hépatique doit être poursuivie. Si les taux sériques reviennent à la normale (y compris si une autre cause du dysfonctionnement hépatique est découverte), Gilenya peut être réintroduit sur la base d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour le patient.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme par exemple des nausées inexpliquées, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques **et de bilirubine** doivent être contrôlés **rapidement** et le traitement arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée. **Le traitement ne doit pas être repris à moins qu'une étiologie alternative plausible des signes et symptômes d'atteinte hépatique ne puisse être établie.**

<p>Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients présentant une hépatopathie préexistante aient un risque accru de développer une élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement par Gilenya, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative. [...]</p>	<p>Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients présentant une hépatopathie préexistante aient un risque accru de développer une élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement par Gilenya, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative. [...]</p>
<p><u>Néoplasmes cutanés</u></p> <p>Des cas de carcinome basocellulaire et autres néoplasmes cutanés, incluant mélanome malin, carcinome spino-cellulaire, sarcome de Kaposi et carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de surveiller l'apparition des lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.</p> <p>En raison du risque potentiel de développement d'un cancer cutané, les patients traités par fingolimod doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photochimiothérapie par UVA (PUVA).</p>	<p><u>Cancers cutanés</u></p> <p>Des cas de carcinome basocellulaire et autres néoplasmes cutanés, incluant mélanome malin, carcinome spino-cellulaire, sarcome de Kaposi et carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de surveiller l'apparition des lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.</p> <p>En raison du risque potentiel de développement d'un cancer cutané, les patients traités par fingolimod doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photochimiothérapie par UVA (PUVA).</p> <p><u>Lymphomes</u> Des cas de lymphomes ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces cas étaient de nature hétérogène, principalement des lymphomes non-Hodgkinien, incluant des lymphomes à cellules B et T. Des cas de lymphomes cutanés à cellules T (mycosis fongoïde) ont été observés. Un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV) a également été observé. En cas de suspicion de lymphome, le traitement doit être arrêté.</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> En raison du risque pour le fœtus, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque pour le fœtus, doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement</p>

	<p>Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») Depuis la commercialisation, une exacerbation sévère de la maladie a été observée rarement chez des patients ayant arrêté le fingolimod. L'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée (voir « Arrêt du traitement » ci-dessous).</p> <p>[...]</p>	<p>(voir rubrique 4.3 et 4.6 ainsi que les informations présentées dans le kit d'information médicale).</p> <p>Lésions pseudo-tumorales De rares cas de lésions pseudo-tumorales associées à une poussée de SEP ont été rapportés depuis la commercialisation. En cas de poussées sévères, une IRM doit être réalisée pour exclure la présence de lésions pseudo-tumorales. Le médecin devra envisager l'arrêt du traitement au cas par cas en prenant en compte les risques et bénéfices pour le patient.</p> <p>Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») après l'arrêt du fingolimod Depuis la commercialisation, une exacerbation sévère de la maladie a été observée rarement chez des patients ayant arrêté le fingolimod. Cela a principalement été observé pendant les 12 semaines suivant l'arrêt du fingolimod, mais a également été rapporté jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. La prudence est donc requise lors de l'arrêt du fingolimod. Si l'arrêt du fingolimod est jugé nécessaire, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée et les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes évocateurs et initier si besoin un traitement adapté (voir « Arrêt du traitement » ci-dessous).</p>
<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p>	<p><u>Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes</u></p> <p>Avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées de la possibilité de risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya. Le fingolimod étant éliminé de l'organisme en deux mois environ après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), le risque potentiel pour le fœtus peut persister et la contraception doit être poursuivie pendant cette période.</p>	<p><u>Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes</u></p> <p>Le fingolimod est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées du risque grave pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya et pendant les 2 mois suivant son arrêt car le fingolimod est éliminé de l'organisme en 2 mois environ après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), Des mesures spécifiques sont également incluses dans le kit d'information médicale. Ces mesures doivent être appliquées avant que le fingolimod ne soit prescrit et pendant le traitement.</p>

	<p><u>Grossesse</u> Les patientes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement et une contraception efficace est recommandée. Si une femme débute une grossesse sous traitement par Gilenya, l'arrêt du traitement est recommandé.</p> <p>Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant pertes fœtales et malformations des organes, notamment persistance du canal artériel et malformation du septum interventriculaire (voir rubrique 5.3). Il est de plus connu que le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans la formation du système vasculaire au cours de l'embryogenèse. Il existe des données très limitées sur l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte.</p> <p>Il n'existe pas de données sur les effets du fingolimod sur le travail et l'accouchement.</p>	<p>Quand le traitement est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Grossesse</u> Les données rapportées chez l'homme après la commercialisation suggèrent que l'utilisation du fingolimod pendant la grossesse est associé à un risque de malformations congénitales deux fois plus élevé chez les nourrissons nés de mères exposées au fingolimod pendant la grossesse en comparaison au taux observé dans la population générale (2-3%; EUROCAT). Les malformations majeures fréquemment rapportées étant les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathies congénitales, telles que anomalies du septum auriculaire et ventriculaire, tétralogie de Fallot - Anomalies rénales - Anomalies musculo-squelettiques <p>Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant pertes fœtales et malformations des organes, notamment persistance du canal artériel et malformation du septum interventriculaire (voir rubrique 5.3). Il est de plus connu que le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans la formation du système vasculaire au cours de l'embryogenèse.</p> <p>Par conséquent, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le fingolimod doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse (voir rubrique 4.4). Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le fingolimod doit être arrêté. Un avis médical doit être pris concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement, et des échographies doivent être effectuées.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p>	<p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et issus de l'expérience après commercialisation via la notification spontanée ou la littérature sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000),</p>

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Liste tabulée des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent :	Grippe Sinusite
Fréquent :	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor
Peu fréquent :	Pneumonie
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent :	Carcinome basocellulaire
Peu fréquent :	Mélanome malin****
Rare :	Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****
Très rare :	Sarcome de Kaposi****
Fréquence indéterminée :	Carcinome à cellules de Merkel***
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Lymphopénie Leucopénie
Peu fréquent :	Thrombopénie
Fréquence indéterminée :	Cédème périphérique***
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement***
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensation vertigineuse Migraine
Peu fréquent :	Crise épileptique
Rare :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*
Affections oculaires	

Infections et infestations	
Très fréquent :	Grippe Sinusite
Fréquent :	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor
Peu fréquent :	Pneumonie
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent :	Carcinome basocellulaire
Peu fréquent :	Mélanome malin****
Rare :	Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****
Très rare :	Sarcome de Kaposi****
Fréquence indéterminée :	Carcinome à cellules de Merkel***
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Lymphopénie Leucopénie
Peu fréquent :	Thrombopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie hémolytique auto-immune*** Cédème périphérique***
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement***
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensation vertigineuse Migraine
Peu fréquent :	Crise épileptique

Fréquent :	Vision trouble
Peu fréquent :	Cédème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent :	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare :	Inversion de l'onde T***
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent :	Nausées***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Eczéma Alopécie Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Dorsalgies
Fréquent :	Myalgies Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Asthénie
Investigations	
Très fréquent :	Elévation des enzymes hépatiques (élévation des ALAT, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
Fréquent :	Hypertriglycémie
Peu fréquent :	Diminution du taux de neutrophiles
* Non rapporté dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée au fingolimod d'approximativement 10 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.	
** LEMP et infections à cryptocoques (dont des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).	
*** Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.	
**** La catégorie de fréquence et l'évaluation du risque sont basées sur une exposition au fingolimod 0,5 mg estimée à plus de 24 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.	

Rare :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*
Fréquence indéterminée :	Exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod***
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision trouble
Peu fréquent :	Cédème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent :	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare :	Inversion de l'onde T***
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent :	Nausées***
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique aiguë***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Eczéma Alopécie Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Dorsalgies
Fréquent :	Myalgies Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Asthénie
Investigations	
Très fréquent :	Elévation des enzymes hépatiques (élévation de l'alanine transaminase, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
Fréquent :	Perte de poids*** Hypertriglycémie
Peu fréquent :	Diminution du taux de neutrophiles
* Non rapporté dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée au fingolimod d'approximativement 10 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.	

		<p>** LEMP et infections à cryptocoques (dont des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).</p> <p>*** Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.</p> <p>**** La catégorie de fréquence et l'évaluation du risque sont basées sur une exposition au fingolimod 0,5 mg estimée à plus de 24 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.</p>
--	--	--