



LE GILENYA TRAITEMENT ORAL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Document rédigé par l'équipe de coordination du réseau SEP-Bretagne : V.
Deburghgraeve neurologue et I. Brunet infirmière en ETP,
validé par le comité de pilotage le 10/06/2015

(Document à l'usage des patients et de leur entourage)

Madame, Monsieur,

Votre neurologue vous a prescrit un traitement oral pour votre sclérose en plaques : le Gilenya®.

Ce document vous présente ce médicament, vous explique les bénéfices que vous pouvez en attendre, comment gérer les effets secondaires que vous pourriez rencontrer et comment vivre au quotidien avec ce traitement.

Si toutefois, vous avez d'autres interrogations, n'hésitez pas à contacter votre neurologue ou l'infirmière d'éducation.

CONNAITRE LE GILENYA

Ce traitement a fait l'objet d'études internationales. Nous disposons aujourd'hui d'un recul de 8 ans pour les données d'efficacité et de tolérance.

1-Présentation

Le **Gilenya®**, nom commercial du Fingolimod (FTY720) est le premier traitement de fond oral de la SEP ayant obtenu une AMM (Autorisation de mise sur le marché)

La boîte contient 28 gélules de 0.5mg. Le produit est à conserver à température ambiante (< à 25°), à l'abri de l'humidité. Coût : 1905€ la boîte (prise en charge à 100% en ALD)



2-Prscription et prise du médicament

A scan of a French 'Violet 1' prescription form for exceptional drugs. The form is titled 'ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS D'EXCEPTION' and 'VIOLET 1 à remplir par l'ordonnancier'. It contains several sections for patient information, medical history, and medication details. A large 'SPECIMEN' watermark is overlaid diagonally across the form. The form includes fields for patient name, address, date of birth, and a section for the prescriber's signature and qualifications. The bottom of the form has a section for the pharmacist's name and address.

La prescription se fait sur ordonnance d'exception, la première prescription est hospitalière.

L'ANSM souhaite un renouvellement hospitalier tous les 6 mois.

La posologie est d'une gélule de 0.5mg par jour par voie orale à prendre pendant ou en dehors des repas. Il est préférable de le prendre à peu près toujours au même moment pour éviter les oublis.

Le pharmacien dispense le produit pour 1 mois, il n'en a pas en réserve donc attention à ne pas attendre le dernier moment pour aller le chercher afin d'éviter les ruptures dans le traitement.

Remarques :

Le médecin traitant ne peut pas faire la prescription.

La première prise nécessite une hospitalisation de plusieurs heures, de même que la réintroduction de traitement après 14 jours et plus d'arrêt.



Une surveillance cardiaque de 6h identique à celle de l'administration de la 1^{ère} dose doit être renouvelée lorsque :
le traitement est interrompu pendant :

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement
- Plus de 7 jours au cours des 3^{èmes} et 4^{èmes} semaines de traitement
- Plus de 2 semaines après 1 mois de traitement

3- Mode d'action

Le Gilenya® séquestre les lymphocytes dans les ganglions et dans la rate, les empêchant ainsi d'atteindre le cerveau et la moelle épinière.

Il s'agit d'un processus réversible à l'arrêt du traitement (en 6 semaines environ), le taux de lymphocytes revient à la normale en 2 mois environ.

Les autres globules blancs restent actifs.

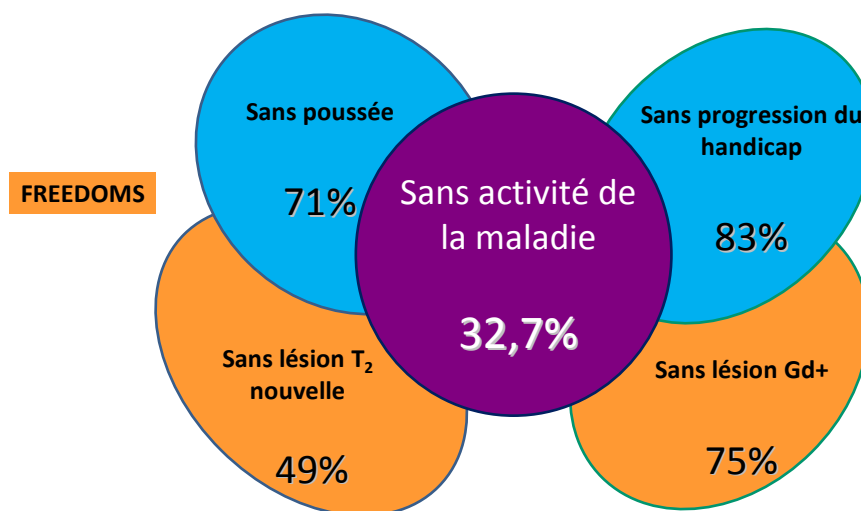
L'INTERÊT DU TRAITEMENT

➤ L' EFFICACITE ATTENDUE :

- Le Gilenya® réduit le taux annuel de poussées de 54% par rapport à un placebo et de 52% par rapport à un Interféron Béta 1a.
- Il diminue le risque de handicap
- Il permet une réduction du nombre de nouvelles lésions à l'IRM.

Effacité du Fingolimod

Patients sans activité de la maladie à 24 mois

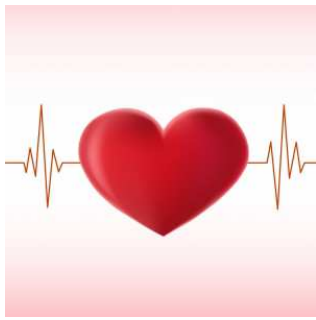


Patients considérés sans activité si aucune activité rapportée avant arrêt prématuré (13,2% des patients)

Kappas L. et al. Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis: results from a phase 3, placebo-controlled study (FREEDOMS) Poster PD6.002 AAN 2011

➤ QUALITE DE VIE

Il s'agit d'une prise orale donc moins de contraintes au quotidien



LES MODIFICATIONS CARDIAQUES

Bradycardie à l'instauration du traitement

L'initiation du traitement par Gilenya® peut provoquer un ralentissement passager du rythme cardiaque appelé aussi bradycardie. C'est pourquoi la première prise doit s'effectuer en milieu hospitalier avec :

- Un électrocardiogramme avant et 6 heures après la première prise
- Une surveillance du pouls et de la tension artérielle avant la première prise puis horaire pendant les 6 premières heures après la prise
- Une surveillance sous scope de 6 heures (recommandée)
- Une extension de la surveillance à 8 Heures dans certains cas.

Le ralentissement attendu du rythme cardiaque survient 1 à 2 h après la première prise. :

- Il est maximal 4 à 5 heures après la première prise
- S'améliore à 6 heures
- La diminution est en moyenne de 8 pulsations / min avec un retour au rythme de départ en 1 mois
- La plupart du temps, ce ralentissement connu est anodin. Plus rarement, il peut provoquer certains symptômes comme des sensations vertigineuses, palpitations

Conduite à tenir :

- Si vous ressentez des symptômes tels que vertiges, essoufflements, sensation d'oppression, consultez votre médecin traitant.
- Si vous prenez un traitement pouvant modifier le rythme cardiaque (comme un bêtabloquant), informez vos médecins car cela peut remettre en question la prescription du Gilenya®.



Une surveillance cardiaque de 6h identique à celle de l'administration de la 1^{ère} dose doit être renouvelée lorsque le traitement est interrompu pendant :

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement
- Plus de 7 jours au cours des 3^{èmes} et 4^{èmes} semaines de traitement
- Plus de 2 semaines après 1 mois de traitement.

Si l'arrêt du traitement est d'une durée inférieure à celles mentionnées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu.

Chez les patients ayant été traités pharmacologiquement pour corriger les symptômes de bradyarythmie lors de la prise du premier comprimé :

surveillance en milieu hospitalier jusqu'au lendemain puis renouvellement de la surveillance cardiovasculaire de 6h après l'administration de la 2^{ème} dose.

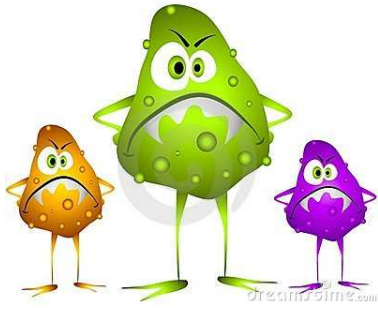
Augmentation de la tension artérielle

La Tension artérielle peut augmenter légèrement.

Cette augmentation apparaît alors environ 2 mois après le début du traitement et se stabilise par la suite (est donc persistante)

Conduite à tenir :

Surveiller votre tension régulièrement lors de la visite chez le médecin traitant, à la pharmacie, lors du passage de l'infirmier libéral Ou si vous ressentez des symptômes prolongés comme des céphalées ou des vertiges.



LES INFECTIONS

La diminution des lymphocytes

Le Gilenya® entraîne une baisse rapide des lymphocytes qui se stabilise à 2 semaines.

A un mois de traitement, le taux moyen des lymphocytes baisse aux alentours de 400-500/mm³ (Taux normal : 1500 à 4000)

Le taux de lymphocytes revient à la normale environ 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Cette baisse des lymphocytes pourrait favoriser la survenue de certaines infections notamment des voies respiratoires inférieures (bronchites) ; elle peut aussi aggraver certaines infections banales comme l'herpès.

Conduite à tenir:

En cas de fièvre > à 38°, consultez votre médecin traitant.

Si vous avez un zona ou un herpès, n'attendez pas pour le traiter.

Une infection herpétique est un bouton de fièvre (bouton à la lèvre avec sensation de brûlure).

Evitez les contacts avec des personnes ayant un zona, un herpès, une varicelle.

Une prise de sang pour contrôler les globules notamment les lymphocytes est à faire à 1 mois, 3 mois et 6 mois après le début du traitement puis régulièrement et en cas d'infection sévères.

Informez votre médecin que vous prenez un traitement qui diminue le taux de lymphocytes.

Si les **lymphocytes sont $< 200/mm^3$** (confirmé avec un 2^{ième} dosage), l'interruption du Gilenya® s'impose.

Des contrôles de la numération formule sanguine avec formule leucocytaire seront effectués mensuellement jusqu'à normalisation; la réintroduction de Gilenya® pourra alors être envisagée avec une surveillance appropriée et uniquement en l'absence de signes infectieux.

Cas particulier de la varicelle :

La mise sous Gilenya® nécessite que vous ayez présenté la varicelle dans l'enfance ou que vous soyez vacciné.

En effet, dans les études, une personne qui a rencontré pour la première fois le virus de la varicelle, a présenté une forme grave mortelle de la maladie.

Il est donc nécessaire, avant le début du traitement, de vérifier si vous avez fait la varicelle.

Si la sérologie contre la varicelle (VZV) est négative, vous devez être vacciné puis attendre 1 mois après la dernière injection avant de commencer le Gilenya®.

Cas particulier de la LEMP :

Une infection virale grave du cerveau, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, a été rapportée chez des patients traités par Gilenya®.

Il s'agit d'une infection liée à un virus (JC virus) ; ce virus n'est responsable d'infection qu'en cas de diminution des défenses immunitaires.

Outils :

Savoir lire les résultats de la prise de sang :

HEMATOLOGIE		
Hématies	4.31 T/L	(3.80–4.80)
Hémoglobine	13.7 g/d	(11.5-16.0)
VGM	95.0 fL	(82.0-98.0)
Leucocytes	2.80 G/L	(4.00-10.00)
Polynucléaires neutrophiles	1.85 G/L	(2.00-7.50)
Polynucléaires Eosinophiles	0.08 G/L	(<0.50)
Polynucléaires Basophiles	0.02 G/L	(0.00-0.20)
Lymphocytes	0.56 G/L	(1.00-4.00)
<u>ou</u>		
Lymphocytes	560 /mm³	(1000-4000)
Numération des Plaquettes	249 G/L	(150-450)

Résultats attendus des lymphocytes : autour de 0.50 G/L ou 500 /mm³

Si le résultat des lymphocytes est inférieur ou égal à 0.20 G/L ou 200/mm³ : appeler le neurologue

ENZYMOLOGIE		
Transaminases GOT (ASAT)	12 UI/L	(<31)
Transaminases GPT (ALAT)	12 UI/L	(< 34)

Si l'augmentation des transaminases est de 3 à 5 fois la normale, appeler le neurologue



LES MODIFICATIONS HEPATIQUES

Modifications possibles du bilan hépatique :

Il peut y avoir une élévation des enzymes du foie le plus souvent sans symptômes. Cette élévation survient le plus souvent dans les 3 ou 4 premiers mois de traitement.

Les enzymes hépatiques reflètent le fonctionnement du foie.

En cas d'**augmentation comprise entre 3 et 5 fois** la limite supérieure de la normale, la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement (tous les 15 jours).

En cas d'augmentation des **transaminases au dessus de 5 fois** la limite supérieure de la normale (confirmée par un 2^{ième} dosage), le traitement est arrêté jusqu'à normalisation. La réintroduction du traitement se fait après la normalisation des valeurs.

Conduite à tenir:

Faire une prise de sang à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 1 an puis régulièrement pour contrôler les transaminases.

Consulter votre médecin traitant si vous ressentez des symptômes tels que des nausées, vomissements, douleurs abdominales, jaunisse, perte d'appétit, amaigrissement.

Outil :

Savoir lire les résultats de la prise de sang (voir page 10)



LES TROUBLES VISUELS

L'œdème maculaire (0.6% des patients traités)

La macula est l'aire centrale de la vision sur la rétine.

L'œdème ne peut se détecter que lors d'un fond d'œil fait par l'ophtalmologiste.

Ce trouble n'est pas ressenti dans la majorité des cas et découvert à l'examen ophtalmologique systématique, il peut être uni ou bilatéral. Il est détecté dans les 3 à 4 premiers mois de traitement

Evolution : résolution dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement

Le risque est augmenté en cas d'antécédents d'uvéite et de diabète. N'oubliez pas d'en informer votre neurologue et votre ophtalmologiste.

[Conduite à tenir :](#)

Prendre rendez vous pour un examen OPH **3 à 4 mois** après le début du traitement.

En cas de vision trouble et ou baisse de l'acuité visuelle, vous devez être vu en urgence par un ophtalmologiste.

Au besoin, appelez votre neurologue pour faciliter l'obtention d'un rendez-vous rapide.



LES TROUBLES CUTANES

Des cas de carcinomes baso-cellulaires ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya® ; il s'agit de cancers cutanés à malignité locale. Il est nécessaire de surveiller les lésions cutanées et recommandé de réaliser un examen dermatologique avant l'initiation du traitement, après au moins un an de traitement puis une fois par an .



AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Des cas de fatigue, céphalées, diarrhées, essoufflements ont été décrits par les patients en début de traitement.

GILENYA AU QUOTIDIEN : LA FOIRE AUX QUESTIONS

Quand dois-je prendre le traitement ?

La gélule de Gilenya® se prend une fois par jour, pendant ou à distance des repas. Afin d'éviter les oublis, il est préconisé de le prendre à peu près toujours au même moment.

Que faire en cas d'oubli ?

Si l'oubli se fait dans la journée, il est possible de prendre le traitement en cours de journée. Par contre, il ne faut pas en prendre 2 le jour suivant.

Un décalage horaire est possible dans la journée.

Le traitement se conserve t-il au frais ?

La boîte de Gilenya® se conserve à température ambiante (température < à 25 degrés), à l'abri de l'humidité.

J'ai arrêté mon traitement, puis-je le reprendre seul (e)?

Lorsque le traitement est interrompu :

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement
- Plus de 7 jours au cours des 3^{èmes} et 4^{èmes} semaines de traitement
- Plus de 2 semaines après 1 mois de traitement

Une surveillance cardiaque de 6 heures identique à celle de l'administration de la 1^{ère} dose doit être renouvelée. Il est nécessaire de contacter le neurologue pour organiser une nouvelle instauration du traitement.

Est-ce un traitement qui dure longtemps ?

Il s'agit d'un traitement à prendre en continu et non d'un traitement séquentiel comme les corticoïdes pour les poussées.

La durée du traitement est indéterminée, votre neurologue jugeant tous les 6 mois s'il doit être reconduit ou non selon la façon dont vous le tolérez et selon son efficacité. Pour l'instant il n'y a pas de données sur le traitement au-delà de 8 ans d'utilisation.

Quelle sera la surveillance du traitement ?

- Un suivi neurologique tous les 3 à 6 mois la première année. La prescription semestrielle de Gilenya® est hospitalière.
- Un suivi biologique : prise de sang à 1 mois, 3, 6, 9 et 12 mois puis régulièrement.

- Un bilan ophtalmologique à 3-4 mois de traitement et ultérieurement si vous ressentez une gêne visuelle.
- un bilan dermatologique avant le traitement puis annuel.

Est-ce que je peux fabriquer des anticorps contre le Gilenya® ?

Il n'y a pas de données en ce sens actuellement.

Je suis sous immunomodulateur et je vais passer au Gilenya®. Dois-je attendre après l'arrêt de mon traitement avant de commencer le Gilenya® ?

Il est préconisé de commencer le Gilenya® dès l'arrêt du traitement par immunomodulateurs (Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Rebif®, Copaxone®)

Je suis sous immunosuppresseur, mon neurologue m'a parlé de passer au Gilenya®. Dois-je attendre après l'arrêt de mon traitement avant de commencer le Gilenya®

Les études ont montré qu'il était préférable de reprendre rapidement un traitement lors de l'arrêt du Tysabri® ; Le Gilenya® sera initié 4 semaines après la dernière cure de Tysabri®

Pour les autres immunosuppresseurs, c'est votre neurologue qui décidera du délai à respecter.

Si je fais une poussée, pourrai je être traité par corticoïdes ?

Le traitement de la poussée de SEP reste toujours les corticoïdes. Il n'est pas nécessaire d'arrêter le Gilenya® pendant les cures.

Y a-t-il un effet rebond de la maladie après arrêt du traitement ?

Des aggravations de la sclérose en plaques ont été quelquefois observées lors de l'arrêt du Gilenya®

Puis je prendre d'autres médicaments avec le Gilenya® ?

Certains médicaments sont contre-indiqués avec le Gilenya®, il s'agit des traitements antimitotiques (traitements pour le cancer), des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs en raison du risque additif sur le système immunitaire.

La prudence est recommandée avec les traitements qui ralentissent le rythme cardiaque comme les bêtabloquants.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de certains antibiotiques (certains macrolides comme la Clarithromycine ou la Télithromycine) ou d'antifongiques azolés.

Il est nécessaire de bien informer votre médecin traitant que vous êtes sous Gilenya®

Dois-je avoir une contraception ?

Une contraception efficace est exigée pendant toute la durée du traitement puis jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. En effet, une conception sous Gilenya® pourrait exposer le fœtus à un risque de malformation, vasculaire notamment. Le Gilenya® ne diminue pas l'efficacité de votre contraception.

Pourrai-je avoir des enfants après le traitement ?

Les données des études précliniques ne semblent pas indiquer que le Gilenya® soit associé à un risque accru de diminution de la fécondité.

Et si je désire un enfant pendant le traitement ?

Si vous avez un désir de grossesse, il est important d'en parler avec votre neurologue.

Il sera nécessaire d'arrêter le traitement puis continuer la contraception pendant encore 2 mois car le Gilenya® est éliminé du corps en 2 mois.

La grossesse est contre-indiquée sous Gilenya®. Si vous êtes enceinte, vous devez en informer votre neurologue le plus rapidement possible.

Pourrai-je allaiter mon bébé avec le traitement ?

Le Gilenya® passe dans le lait maternel et donc est contre indiqué pendant l'allaitement

Mon mari est sous Gilenya®, nous souhaitons avoir un enfant. Doit-il arrêter son traitement ?

Il n'y a pas de recommandation particulière à faire dans ce cas.

A ce jour, aucune complication n'a été signalée en cas de grossesse chez les conjointes des patients traités ; il n'y a pas de modification attendue de la spermatogénèse ou de la qualité des spermatozoïdes.

Cependant, le nombre de cas documentés est limité.

Les grossesses survenant chez les conjointes des patients traités sont suivies en pharmacovigilance comme les grossesses des patientes traitées

Puis-je me faire vacciner avec ce traitement ?

Oui, les vaccins non vivants sont possibles comme par exemple, les vaccins contre la grippe ou contre le tétanos. Toutefois, la réponse vaccinale est amoindrie et donc la protection est susceptible d'être diminuée.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués: les défenses immunitaires sont diminuées par le Gylenia® et ceci pourrait exposer à un risque d'infection. Les vaccins vivants atténués : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune, zona. Le BCG, vaccin bactérien vivant, est aussi contre-indiqué.

Pour les patients n'ayant jamais fait la varicelle, la vaccination est nécessaire avant de commencer le traitement. Le début du traitement est alors reporté d' 1 mois après la dernière injection.

Dois-je éviter les contacts avec une personne ou un enfant malade

Évitez les contacts avec des personnes ayant un zona, un herpès, une varicelle.

Un régime alimentaire est-il nécessaire avec le traitement ?

Il n'y a pas de régime ni de restrictions alimentaires particulières.

Il est toujours recommandé d'avoir une alimentation équilibrée, d'éviter les carences sources de fatigue.

Vais-je prendre du poids avec ce traitement ?

Non

Je dois partir à l'étranger, il y a-t-il des précautions particulières ?

Pour tout voyage à l'étranger, il est recommandé d'avoir sur soi l'ordonnance et les comprimés dans l'emballage d'origine. Veillez à conserver les comprimés dans les conditions requises (à l'abri de l'humidité par exemple)

Avant de partir, pensez à vérifier si des vaccins sont nécessaires.

Pour tout voyage dans un pays dont la situation sanitaire est à risque, il est conseillé de discuter du projet avec le neurologue.

Si je pars plus d'un mois, comment je peux me réapprovisionner ?

Gilenia® est disponible dans les 27 pays de l'union européenne. En dehors de l'UE, il est disponible par exemple aux US, au Canada, en Suisse.