DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

GUIDE VYNDAQEL® (tafamidis)

À DESTINATION DES NEUROLOGUES ET CARDIOLOGUES

Vyndaqel® (tafamidis) | Pfizer

VYNDAQEL® (tafamidis méglumine) 20 mg, a été approuvé sous circonstances exceptionnelles le 16/11/2011 par la Commission Européenne dans « le traitement de l'amylose à transthyrétine (ATTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie (PN) symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique ».

Le 17/02/2020, la Commission européenne a autorisé VYNDAQEL® (tafamidis) 61 mg « dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) ».

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de VYNDAQEL®, suite à la nouvelle indication en cardiologie autorisée, la mesure additionnelle de réduction des risques liés à son usage a été renforcée au niveau européen, par la mise en place du présent guide élaboré à votre attention.

Ce guide, étendu aux cardiologues, regroupe les risques liés à l'usage de VYNDAQEL® et les mesures mises en œuvre pour les réduire.

- Il reprend les informations de la lettre aux neurologues, concernant l'importance de la déclaration des effets indésirables dans les différents registres mis en place : TESPO (programme de suivi des grossesses et de l'allaitement) et THAOS (programme de collecte des données à long terme pour les indications en neurologie et en cardiologie).
- Il comporte également une nouvelle section afin de sensibiliser les médecins à la nécessité de confirmer le diagnostic étiologique de l'amylose cardiaque à TTR avant toute prescription initiale de tafamidis dans cette nouvelle indication. Il s'agit en effet d'une pathologie peu connue pour laquelle il est nécessaire d'utiliser les critères cliniques recommandés pour le diagnostic, conformément au RCP, afin d'exclure toute administration à des patients non éligibles (patients âgés avec symptômes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou souffrant d'amylose AL par exemple).

Nous vous recommandons de le lire attentivement.

1. Critères cliniques pour le diagnostic de l'ATTR-CM

Il est indispensable de vérifier que les patients répondent à tous les critères cliniques du diagnostic de cardiomyopathie avec amylose à transthyrétine (ATTR-CM) avant de prescrire VYNDAQEL®, afin d'éviter toute administration à des patients non éligibles. Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients présentant une amylose à TTR ou une cardiomyopathie.

En effet, le tafamidis agit en inactivant la chaîne de production des fibrilles amyloïdes qui sont issus spécifiquement d'une protéine TTR. L'accumulation de ces fibrilles au niveau cardiaque altère le fonctionnement normal du cœur, responsable de l'atteinte cardiaque sévère. Cependant, le tafamidis n'a aucune action sur les insuffisances cardiaques, les cardiomyopathies ou les amyloses ayant une autre origine.

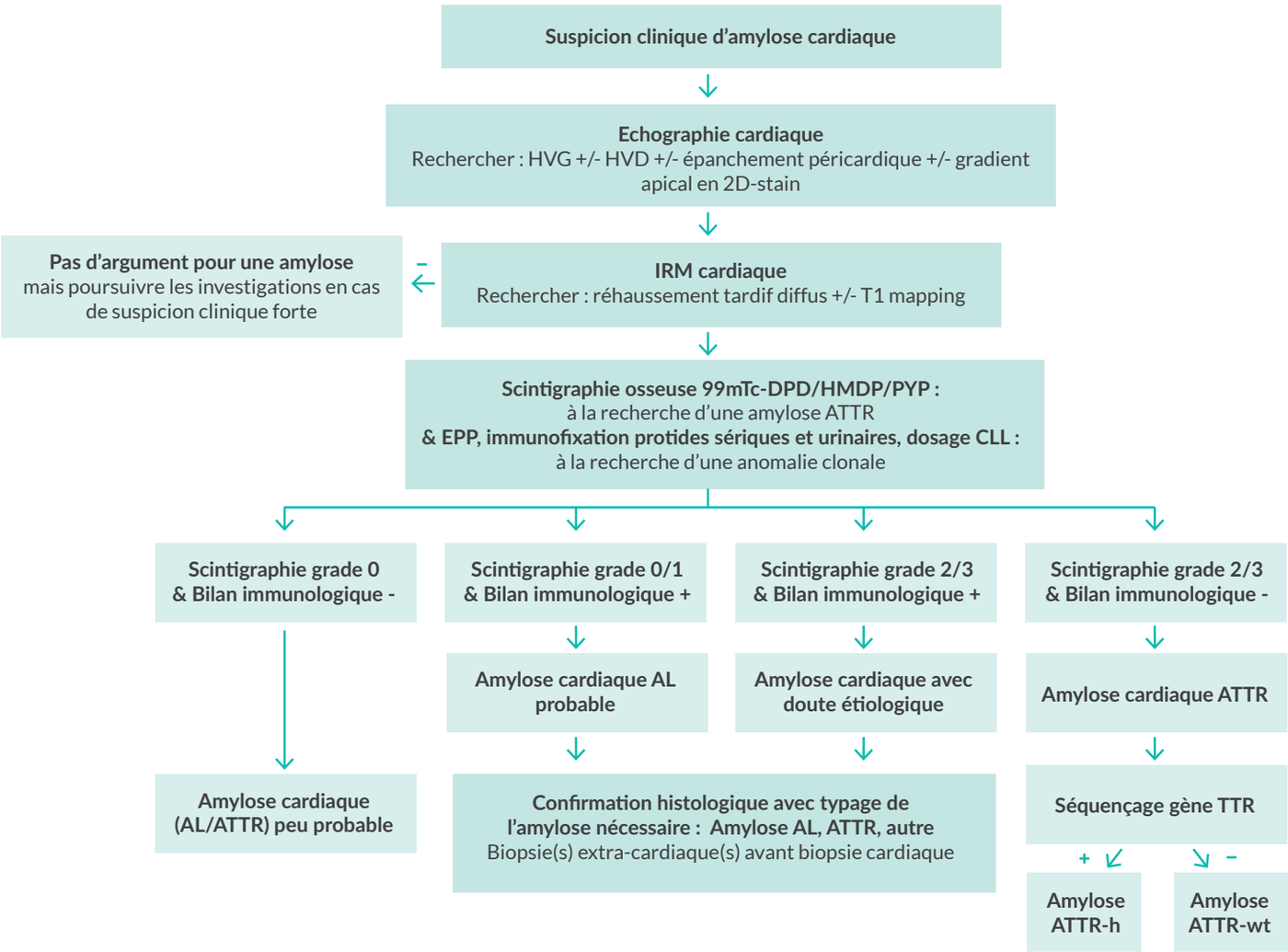
Les critères cliniques pour le diagnostic des patients atteints d'ATTR-CM sont décrits ci-dessous.

En cas de suspicion chez des patients présentant des antécédents médicaux spécifiques ou des signes d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie, le diagnostic étiologique doit être posé par un médecin connaissant bien la prise en charge de l'amylose à TTR ou de la cardiomyopathie.

Modalités de diagnostic :
Selon les données récentes de la littérature, il existe des algorithmes pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à TTR à partir de la combinaison de plusieurs éléments.

- signes d'insuffisance cardiaque restrictive à l'échocardiographie ou l'IRM cardiaque : Hypertrophie ventriculaire gauche concentrique (épaisseur septum >12mm), patients symptomatiques de classe NYHA II ou III, NT-proBNP élevée,
- scintigraphie osseuse (qui fixe au niveau cardiaque) au Tc99 positive confirmant l'atteinte cardiaque, couplée au dosage des chaines légères libres, à l'électrophorèse des protéines sériques et à la protéinurie de Bence Jones négatifs (afin d'écarter une amylose AL),
- test génétique permettant de caractériser une amylose à TTR héréditaire ou sénile,
- le recours à la biopsie extra-cardiaque (salivaire, tissus adipeux, …) ou cardiaque peut être nécessaire lorsque les résultats aux examens précédents ne permettent pas de conclure.

Exemple d'algorithme : **Bodez D. et al. Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge. Presse Med. 2016; 45: 845-855**



Légendes

- **99mTc-DPD/HMDP/PYP :** technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid/hydroxymethylene diphosphonate/pyrophosphate
- **AL :** amylose à chaînes légères
- **ATTR :** amylose à transthyrétine
- **ATTR-h :** amylose héréditaire à transthyrétine
- **ATTR-wt :** amylose à transthyrétine de type sauvage
- **CLL :** chaînes légères libres
- **EPP :** électrophorèse des protéines plasmatiques
- **HVD :** hypertrophie ventriculaire droite
- **HVG :** hypertrophie ventriculaire gauche
- **IRM :** Imagerie à résonnance magnétique
- **TTR :** transthyrétine

Tafamidis doit être ajouté à la prise en charge thérapeutique standard des patients atteints d'amylose à transthyrétine. Tafamidis doit être débuté le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, au moment où les bénéfices cliniques sur la progression de la maladie pourraient être les plus évidents. Inversement, lorsque les lésions cardiaques liées à l'amylose à TTR sont plus avancées, comme dans la classe III de la NYHA, la décision de débuter ou de poursuivre le traitement doit être prise à la discrétion d'un médecin compétent dans la prise en charge des patients atteints d'amylose à TTR ou de cardiomyopathie (voir rubrique 5.1 du RCP).

2. Eviter une grossesse

Vous devrez informer vos patients sur les risques potentiels importants associés au traitement par VYNDAQEL®, et notamment sur le fait que tafamidis n'est pas recommandé au cours de la grossesse ou de l'allaitement.
Il faudra avertir vos patientes de la nécessité d'une contraception efficace et des précautions à prendre lors de l'utilisation de tafamidis afin d'éviter toute grossesse au cours du traitement.
Vous conseillerez à vos patientes qui, malgré les précautions prises, débuteront une grossesse pendant leur traitement par VYNDAQEL® (ou dans le mois qui suit son arrêt) de vous contacter afin que la grossesse soit déclarée et que son évaluation ainsi que son suivi soient mis en place.

Il faudra encourager ces patientes à rejoindre le Programme de Suivi des Grossesses sous tafamidis **TESPO** (cf. § ci-dessous) conçu pour collecter des informations supplémentaires sur l'évolution des grossesses, l'état du nouveau-né/nourrisson à la naissance ainsi que le suivi de son développement sur 12 mois.
VYNDAQEL® n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.
En effet, il existe peu de données concernant l'utilisation de VYNDAQEL® chez la femme enceinte et les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par VYNDAQEL® et pendant un mois après l'arrêt du traitement, du fait de la longue demi-vie du médicament.

3. Programme de suivi des grossesses sous tafamidis – TESPO

Le programme TESPO est un moyen pour collecter des données de sécurité (incluant les malformations congénitales majeures et/ou les anomalies de développement chez les enfants nés vivants) chez les femmes ayant une amylose à TTR et exposées au VYNDAQEL® pendant ou dans le mois précédent leur grossesse.
Bien que les patientes traitées par VYNDAQEL® soient informées de ne pas débuter une grossesse sous VYNDAQEL® ou 1 mois après son arrêt, et d'utiliser une méthode de contraception efficace, des grossesses peuvent néanmoins survenir étant donné que la maladie peut apparaître chez de nombreuses patientes atteintes d'ATTR-PN et chez quelques patientes atteintes d'ATTR-CM, en âge de procréer.

Les professionnels de santé soignant des patientes qui débutent une grossesse, pendant le traitement par VYNDAQEL® ou dans le mois qui suit, sont priés de déclarer cette grossesse et de contacter Pfizer (voir les coordonnées de déclaration et de l'information médicale ci-dessous).
Des informations démographiques et sur la grossesse incluant la date prévue d'accouchement et les dates d'exposition au tafamidis seront collectées, à l'aide du formulaire d'exposition pendant la grossesse (EDP).
Des données de suivi sur l'évolution de la grossesse seront recueillies à la date estimée de l'accouchement de la patiente et des informations seront consignées sur le formulaire TESPO de suivi du nourrisson sur 12 mois (survie à la première année, étapes de développement atteintes en fonction de l'âge, malformations congénitales, anomalies génétiques, hospitalisation et maladies graves, vaccinations).

4. Registre de l'amylose à transthyrétine – THAOS

Il est également nécessaire d'inclure vos patients atteints d'amylose à transthyrétine (ATTR-PN/CM) et traités par VYNDAQEL® dans le registre de l'amylose à transthyrétine THAOS.

Ce registre, ouvert depuis 2007 à tous les patients ayant une amylose à TTR (PN/CM), a pour objectif de collecter de nom-

breuses données prospectives sur les différentes formes de la maladie (neurologique et/ou cardiologique, héréditaire, sauvage) et sur VYNDAQEL®, incluant, mais sans s'y limiter :

- l'hépatotoxicité,
- les modifications de la fonction thyroïdienne (en particulier chez les femmes enceintes),
- les patients présentant une insuffisance hépatique sévère,
- la sécurité et l'efficacité chez les patients présentant des mutations ATTR-PN autres que Val30Met,
- la sécurité chez les patients présentant une ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire,
- les données chez les patients NYHA de classe IV,
- l'usage hors AMM.

[Liste des centres participant au registre THAOS en Annexe 1 à la fin du document].

Votre participation à THAOS et TESPO est une **démarche volontaire**, que nous encourageons fortement puisqu'elle contribuera à augmenter l'information sur la sécurité de VYNDAQEL® ainsi que la connaissance médicale sur l'amylose à TTR.
Les informations recueillies à partir de THAOS et TESPO seront utilisées en support des activités de pharmacovigilance et de gestion du risque, pour garantir la sécurité du patient lors de l'utilisation de VYNDAQEL® en post-commercialisation.

Enfin, vous rappellerez à vos patients qu'ils doivent vous contacter ou contacter leur médecin traitant ou leur pharmacien immédiatement en cas d'effets indésirables lors de la prise de VYNDAQEL®, et leur indiquerez qu'ils peuvent aussi signaler eux-mêmes les effets indésirables directement via le système national de déclaration mentionné dans la notice destinée aux patients.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr .

Signalez tout cas d'exposition pendant la grossesse (quelle qu'en soit l'issue) à votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou auprès du laboratoire concerné.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou en flashant ce QR code :

Information médicale

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter notre département d'Information Médicale au 01.58.07.34.40.

ANNEXE 1 — Liste des centres européens participant à THAOS (B3461001)

Veuillez noter que les centres participant à THAOS sont susceptibles de changer. Une liste actualisée des centres participants peut être consultée à l'adresse suivante : https://clinicaltrials.gov/

PAYS	Nom du contact et adresse de l'organisation
BELGIQUE	**Dr. Van Cleemput** Afdeling Klinische Cardiologie, O&N I Herestraat 49 - bus 7003, Leuven, 3000
BULGARIE	**Prof. Tarnev** Alexandrovska University Hospital Clinic of Neurology, 1, St. Georgi Sofiiski St, Sofia, 1431
DANEMARK	**Prof. Moelgaard** Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, Aarhus, 8200
FRANCE	**Prof. Lairez** CHU de Toulouse - Hopital Rangueil, 1 avenue Jean Poulhes, Toulouse, cedex 09, 31059
FRANCE	**Prof. Plante-Bordeneuve** CHU Henri Mondor, Departement de Neurologie, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil 94000
FRANCE	**Prof. Adams** CHU de Bicetre, Departement de Neurologie, 78 rue de General Leclerc, Le Kremlin-Bicetre, Cedex 94275
FRANCE	**Dr. Inamo** Chu De Fort De France, Departement De Cardiologie, Hopital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique 97261

ALLEMAGNE	**Prof. Kristen** Medical University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, Heidelberg, D-69120
ALLEMAGNE	**Dr. Darstein** Johann-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, Mainz, 55131
ALLEMAGNE	**Dr. Gess** University Hospital of RWTH Aachen, Pauwelsstrasse 30, Aachen, North Rhinewestphali, 52074
ALLEMAGNE	**Prof. Schmidt** Universitatsklinikum Muenster - Transplant Hepatology, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gabaeude A1, Muenster, 48149
ITALIE	**Dr. Luigetti** Fondazione Policlinico Gemelli - Universita Cattolica del Sacro Cuore, Largo A.Gemelli 8, Roma, 00168
ITALIE	**Prof. Vita** Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario “G. Martino” Via Consolare Valeria, 1Messina, 98125
ITALIE	**Dr. Emdin** Fondazione Toscana Gabriele Monasterio per la Ricerca Medica e di Sanita’ Pubblica (Ftgm), Via Trieste, 41 Pisa, 56126
ITALIE	**Prof. Merlini** Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche IRCCS Policlinico S.Matteo, Viale Camillo Golgi, 19Pavia, 27100

ITALIE	**Dr. Cirami** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, Largo Brambilla 3, Firenze, 50134
ITALIE	**Prof. Rapezzi** Comitato Etico Indipendente di Area Vasta Emilia Centro (CE-AVEC) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Via Albertoni, 15 Bologna, 40138
PAYS-BAS	**Dr. Hans Nienhuis** University Medical Center Groningen, Hanzeplein 1, Groningen, 9713 GZ
PORTUGAL	**Dr. Coelho** Centro Hospitalar do Porto Hospital Santo António, Unidade Corino de Andrade R. D. Manuel II, Pavilhão 2 (Ex-CICAP) 4050 - 345 Porto
PORTUGAL	**Dr. Conceicao** Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte Hospital Santa Maria, Servico de Neurologia - Piso 7, 1649-035 Lisboa,
PORTUGAL	**Dr. Azevedo** Hospital Senhora Da Oliveira Guimarães, E.P.E. Rua Dos Cutileiros, Creixomil 4835-004 Guimarães,
ROUMANIE	**Dr. Sorina Baădelitață** Institutul Clinic Fundeni, Șos. Fundeni nr. 258 sector 2, București, 022328
ESPAGNE	**Dr. Fernandéz Torrón** Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación Biodonostia, Begiristain Doktorea Paseo, Gipuzkoa – San Sebastian, Donostia 20014

ESPAGNE	**Dr. Gonzalez Costello** Hospital Universitari de Bellvitge, Secretaria de Cardiología, Planta 4, C/Feixa Llarga SN, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 08907
ESPAGNE	**Dr. Garcia Pavia** Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 1 CP Madrid, 28220
ESPAGNE	**Dr. Munoz Beamud** Hospital Juan Ramon Jimenez, Ronda Norte s/n, Servicio de Medicina Interna, secretaria 1ª planta, Huelva 21005
ESPAGNE	**Dr. Galan Davila** Hospital Clinico San Carlos, Madrid, 28040
ESPAGNE	**Dr. Gonzalez Moreno** Hospital Son Llatzer, Carretera de Manacor Km 4, s/n 3a Planta, Palma de Mallorca, Mallorca, 07198
ESPAGNE	**Dr. Campistol Plana** Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, Escalera 12 Planta 5, Calle Villarroel 170, Barcelona, 08036
SUÈDE	**Dr. Wixner** Umeå University Hospital, Norrlands university hospital, Umeå, 901 85
SUÈDE	**Dr. Press** Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, 141 86

PP-VYN-FRA-0197- Juillet 2020 – Version 1 - Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €.
Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue -75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.