

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

GUIDE VYNDaqEL[®] (tafamidis)

À DESTINATION DES NEUROLOGUES ET CARDIOLOGUES



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 le registre mis en place : TESPO (programme de suivi des grossesses et de l'allaitement).
- 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 issues 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 chaînes 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 : Garcia-Pavia P et al. : **Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.** Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-68.

Schéma adapté de l'ESC - Garcia-Pavia P et al. **Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.** Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-68.

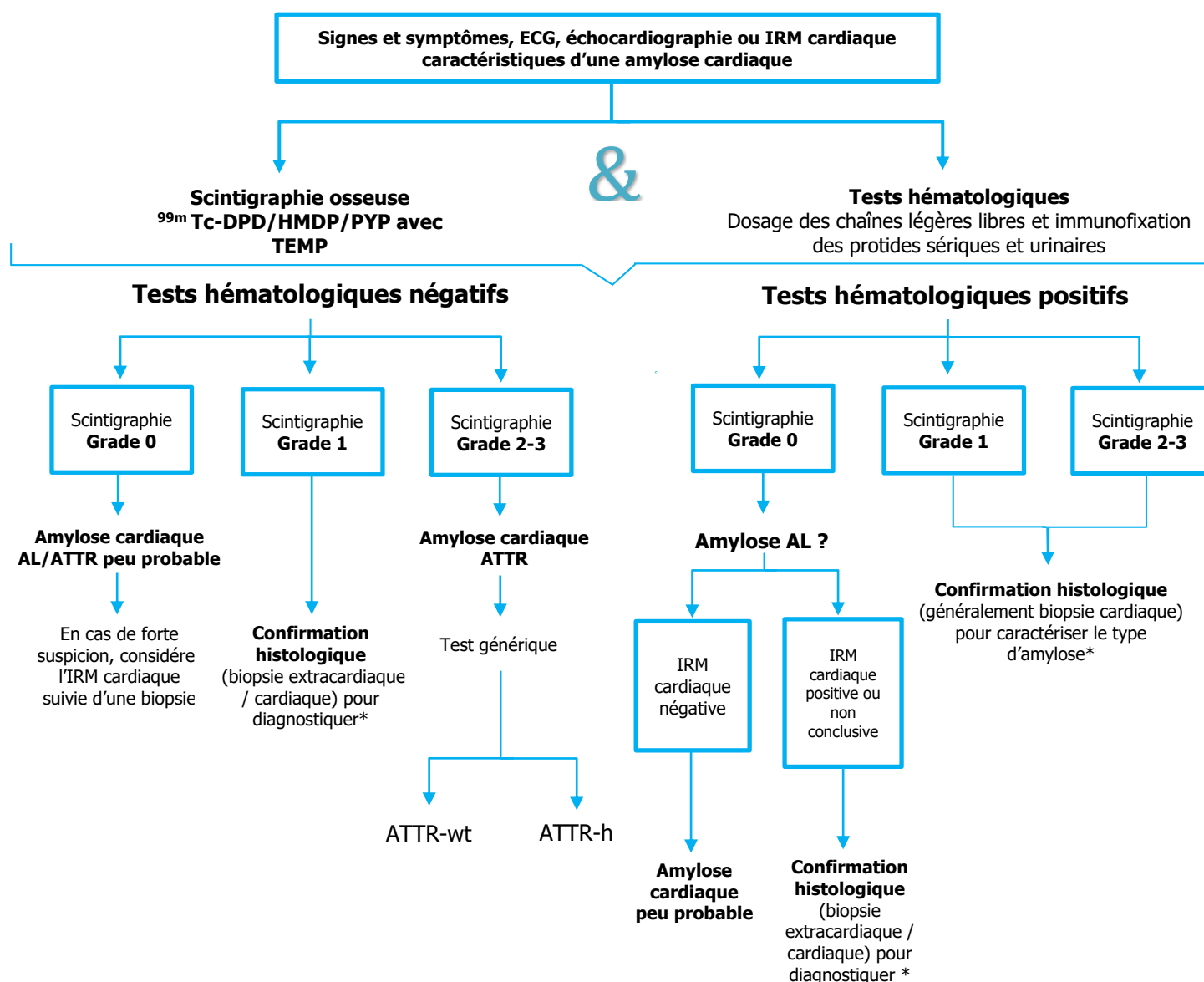


Schéma adapté de l'ESC-Garcia-Pavia P et al. **Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.** Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-68.

* Si un diagnostic d'amylose ATTR est confirmé, un test génétique devra être réalisé pour caractériser le type d'amylose ATTR.

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 résonance 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, débiteront 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/allaitement 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 débiter 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).

Votre participation à TESPO est une **démarche volontaire**.

Les informations recueillies à partir de 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.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement.social-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 <https://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 par téléphone au 01.58.03.34.40 ou sur le site internet www.pfizermedicalinformation.fr

