

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

VYNDAQEL 20 mg, capsule molle (tafamidis)

dans le

TRAITEMENT DE L'AMYLOSE CARDIAQUE A TRANSTHYRÉTINE

Novembre 2018

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 01 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire :</p> <p>PFIZER 23-25, avenue du Docteur LANNELONGUE 75014 PARIS</p> <p>Cellule RTU Vyndaqel</p> <ul style="list-style-type: none">• Site web dédié : www.rtu-vyndaqel.com <p>tel : 0800 821 734</p> <p>E-mail : rtu.vyndaqel@pfizer.com</p> <p>Fax : +33158075861</p>
---	--

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency
EPP	Electrophorèse des Protéines
IC	Intervalle de Confiance
NYHA	New York Heart Association
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TTR	Transthyrétine

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. LA SPECIALITE VYNDAQEL

Le médicament concerné par cette RTU est :

VYNDAQEL 20 mg, capsule molle, qui contient du tafamidis.

Le tafamidis est un stabilisateur spécifique de la transthyréine (TTR). Il agit en inhibant la dissociation des tétramères de TTR en monomères à l'origine de la polyneuropathie amyloïde à TTR. Dans le cadre de son AMM, le tafamidis méglumine est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. La posologie recommandée dans l'indication actuelle est de 20 mg de tafamidis méglumine, administré par voie orale en une prise journalière.

Dans cette indication, VYNDAQEL est soumis à prescription hospitalière et doit être prescrit par les neurologues uniquement.

L'ensemble de l'information relative au VYNDAQEL dans le cadre de son AMM est consultable sur la base de données publique des médicaments (cf. <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>).

2. LE TAFAMIDIS DANS LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE CARDIAQUE A TRANSTHYRÉTINE

L'ANSM a élaboré une RTU visant à permettre l'utilisation du tafamidis dans le traitement de l'amylose cardiaque à TTR. En effet, dans cette indication non couverte par l'AMM actuelle de VYNDAQEL et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du tafamidis est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles à ce jour (cf. argumentaire, Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du tafamidis dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>) notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables.

Indication de la RTU :

Traitement de l'amylose cardiaque à transthyréine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III.

Modalités de diagnostic : Selon les données récentes de la littérature^{1,2}, le **diagnostic** de l'amylose cardiaque à TTR repose sur la combinaison de plusieurs éléments :

- **des signes d'insuffisance cardiaque restrictive** à l'échocardiographie ou l'IRM cardiaque,

Les patients sont généralement âgés de plus de 60 ans, atteints d'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique et symptomatiques de classe NYHA II ou III.

¹ Gillmore et al. 2016. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016 Jun 14;133(24):2404-12

² <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/les-examens-complementaires-pour-le-diagnostic-des-amyloses> - consulté le 13 septembre 2018

- une **scintigraphie osseuse** 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),
 - un **test génétique** permettant de caractériser une amylose héréditaire ou sénile.
- En dernier lieu, une biopsie extra-cardiaque (salivaire, tissus adipeux,...) ou cardiaque peut confirmer la suspicion d'amylose TTR préétablie par scintigraphie osseuse.

Posologie :

La posologie recommandée est de 20 mg ou 80 mg (4 capsules de 20 mg) par jour, par voie orale, en 1 prise par jour.

En l'état actuel des données, les doses de 20 mg et de 80 mg ont un rapport bénéfice/risque présumé positif. Aucune des posologies recommandées n'a prouvé sa supériorité en matière de bénéfice et de risque par rapport à l'autre.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du tafamidis doit toujours être évalué au regard de l'optimisation des traitements standards de référence en cardiologie et des alternatives thérapeutiques possibles, notamment pour les patients candidats à la transplantation.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait VYNDAQEL dans le cadre de la RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM et notamment les contre-indications, mises en garde et effets indésirables.

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, VYNDAQEL est soumis à prescription hospitalière et réservé aux cardiologues spécialisés dans la prise en charge des amyloses cardiaques.

ANNEXES

- ANNEXE I :** Modalités de prescription et de recueil des données dans le cadre de la RTU
- ANNEXE II :** Fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement
- ANNEXE III :** Argumentaire pour l'utilisation du tafamidis dans l'amylose cardiaque à transthyrétine
- ANNEXE IVa :** Note d'information à l'attention des patients
- ANNEXE IVb :** Note d'information destinée aux professionnels de santé
- ANNEXE V :** Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
- ANNEXE VI :** Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Initiation :

Avant d'initier une RTU de VYNDAQEL dans la prise en charge d'une amylose cardiaque à transthyrétine

Le médecin prescripteur (cardiologue hospitalier) :

- Vérifie les critères de prescription. Un diagnostic précis de l'amylose cardiaque à TTR doit être établi, voir Indication de la RTU).
- Informe le patient (et/ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet la note d'information destinée au patient (cf. Annexe V).
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- Rédige une ordonnance pour une prescription de VYNDAQEL (tafamidis) incluant notamment la posologie et la mention « Prescription sous RTU ».
- Remplit la fiche d'initiation destinée au laboratoire (cf. Annexe II)
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Suivi :

Au cours de chacune des visites de suivi annuelles, le médecin prescripteur devra remplir la fiche de suivi destinée au laboratoire (cf. Annexe II), ainsi que rechercher l'apparition d'éventuels effets indésirables.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également remplie par le prescripteur.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi (voir Annexe II) qui seront adressées électroniquement via un portail eCRF dédié : www.rtu-vyndaqel.com.

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement peuvent être complétées sous format papier (voir Annexe II) et adressées :

- par fax au +33158075861
- ou par email à l'adresse suivante: rtu.vyndaqel@pfizer.com.

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des

données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II

RTU VYNDAQEL (Tafamidis) FICHE D'INITIATION
--

Date de la visite : __ __ / __ __ / __ __

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (2 premières lettres) : |__| |__| Prénom (première lettre) : |__|

Date de naissance : __ __ / __ __ __ __ Sexe : H F Poids :kg

PATHOLOGIE

Pour être éligible au traitement, le patient doit présenter les 4 critères suivants à cocher :

1. Diagnostic d'insuffisance cardiaque de type restrictif/infiltratif basé sur:
 Echocardiographie ou IRM cardiaque
2. Classe NYHA : I, II ou III
3. Caractère infiltratif assuré par scintigraphie osseuse: positif
4. Critère biologique (EPP, dosage des chaînes libres et protéinurie de Bence Jones): présence de chaînes légères écartée

Autres informations sur le patient:

- Age au moment du diagnostic :
- Test génétique permettant de classer l'amylose : héréditaire sénile non réalisé
- Confirmation du diagnostic par biopsie :
 Extra-cardiaque (préciser si Salivaire Tissus adipeux Autre)
 Cardiaque
 Non réalisée

TRAITEMENT PAR VYNDAQEL

Posologie prescrite :

- 20 mg / jour
- 80 mg / jour

Traitements associés :

Dénomination de la spécialité	Posologie	Date du début du traitement	En cours ou date de fin du traitement

Nom du Médecin : Spécialité :	Cachet / signature du Médecin:
---	---------------------------------------

Hôpital : Service : Adresse : Tel :	Date :
--	--------

Dans le cadre de la RTU VYNDAQEL, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec le RGPD la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi qu'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse rtu.vyndaqel@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU Vyndaqel. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-vyndaqel.com.

RTU VYNDAQEL (Tafamidis)
FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

Date de la visite : ___ / ___ / ___

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (2 premières lettres) : |__| |__| Prénom (première lettre) : |__|

Date de naissance : ___ / ___ / ___ Sexe : H F Poids :kg

TRAITEMENT PAR TAFAMIDIS

Posologie prescrite :

- 20 mg / jour
- 80 mg / jour

Y a-t-il eu une modification de la posologie depuis la dernière visite ? Oui Non

Si oui, raison du changement de posologie et posologie initiale :

Traitements associés :

Dénomination de la spécialité	Posologie	Date du début du traitement	En cours ou date de fin du traitement

EFFETS INDESIRABLES

Oui* Non

*Si oui, merci de procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

*Si oui : ont-ils causé l'arrêt du traitement ? Oui Non

Nom du Médecin : Spécialité : Hôpital : Service : Adresse : Tel :	Cachet et signature du Médecin : Date :
---	--

Dans le cadre de la RTU VYNDAQEL, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec le RGPD et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante :

privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse rtu.vyndaqel@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à

l'attention de la cellule RTU Vyndaqel. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-vyndaqel.com.

VYNDAQEL (Tafamidis)
FICHE DE FIN DE TRAITEMENT

Date de la visite : __/__/__

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (2 premières lettres) : |_|_| Prénom (la première lettre) : |_|

Date de naissance __/__/__ Sexe: M F Poids:.....kg

TRAITEMENT PAR TAFAMIDIS

Posologie prescrite :

20 mg/jour

80 mg/jour

Date d'arrêt du traitement : __/__/__

Motif de l'arrêt :

Evolution du stade NYHA

Nouveau stade : Stade I Stade II Stade III Stade IV

Effets indésirables

Décès

Si coché, Date de décès : |_|_|/|_|_|_|_|

Transplantation

Précisez : Cardiaque Cœur-foie Autre

Grossesse

autre :

Stade NYHA à l'arrêt de tafamidis ou à la date la plus proche

Classe I Classe II Classe III Classe IV Non Disponible Non Applicable

Traitements associés :

Dénomination de la spécialité	Posologie	Date du début du traitement	En cours ou date de fin du traitement

EFFETS INDESIRABLES

Oui* Non

*Si oui, merci de procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

*Si oui : ont-ils causé l'arrêt du traitement ? Oui Non

Nom du Médecin : _____ **Cachet et signature du Médecin :** _____

Spécialité : Hôpital : Service : Adresse : Tel:	Date :
---	--------

Dans le cadre de la RTU VYNDQEL, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec le RGPD et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse rtu.vyndaqel@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU Vyndaqel. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-vyndaqel.com.

Annexe III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE TAFAMIDIS DANS L'AMYLOSE CARDIAQUE A TRANSTHYRÉTINE

L'amylose cardiaque à transthyrétine (TTR) est une pathologie potentiellement mortelle caractérisée par l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans le myocarde. Ces dépôts induisent une cardiomyopathie ainsi que des symptômes d'insuffisance cardiaque tels que dyspnée, fatigue, hypotension orthostatique et syncope. Certaines infiltrations peuvent aussi entraîner des troubles de la conduction. L'amylose cardiaque est une pathologie du sujet âgé. Elle se manifeste principalement chez les individus de sexe masculin (ratio homme-femme de 20 :1), âgés de plus de 60 ans^{3,4}. Il existe des formes héréditaires ou mutées, liées à une mutation génétique, et des formes acquises, également appelées séniles ou sauvages.

C'est une maladie rare, désignée comme maladie orpheline et actuellement sous-diagnostiquée⁵. La prévalence de la forme cardiaque sénile (ou sauvage) en Europe a été estimée à moins de 3/10 000. Elle représenterait 5% des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique présumée⁶.

La transthyrétine est une protéine de structure tétramérique synthétisée dans le foie. La production de fibrilles amyloïdes (fibrillogénèse) se produit lorsque la structure tétramérique de la protéine TTR se dissocie en intermédiaires monomériques qui peuvent alors se réassembler en composés solubles, profilaments et fibrilles amyloïdes.

Le tafamidis est un composé de haute affinité et de forte sélectivité pour son site de liaison, qui inhibe la dissociation des tétramères de transthyrétine en monomères.

L'étude ATTR-ACT⁷ est un essai clinique de phase 3, multicentrique, international, randomisé, en bras parallèles, contrôlé, versus placebo, publié en août 2018 dans le NEJM, comparant l'effet du tafamidis méglumine à la posologie de 20 ou 80 mg par jour versus placebo sur la mortalité toutes causes et le nombre d'hospitalisations de causes cardiovasculaires après 30 mois de traitement.

La population de l'étude était composée de patients âgés en moyenne de 74 ans et d'environ 90% d'hommes. La répartition était d'environ 24% de formes mutées et d'environ 76% de formes séniles. Environ 90% des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III. Les résultats de l'analyse primaire d'efficacité montrent une supériorité du tafamidis par rapport au placebo à la fois sur les doses poolées ($p < 0.001$), le dosage 80 mg ($p = 0.003$) et le dosage 20 mg ($p = 0.005$), selon l'analyse de Finkelstein-Schoenfeld.

L'analyse des composantes du critère primaire d'efficacité montre une diminution de la mortalité toutes causes sous tafamidis de 30% (HR 0.70 ; 95%IC, 0.51-0.96) : 29.5% sous tafamidis 20mg/80mg vs 42.9% sous placebo, après 30 mois de traitement. Le nombre d'hospitalisations de

³ Falk et al. 2011. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*. 2011 Aug 30;124(9):1079-85

⁴ Grogan et al. 2016. Natural History of Wild type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1014-20

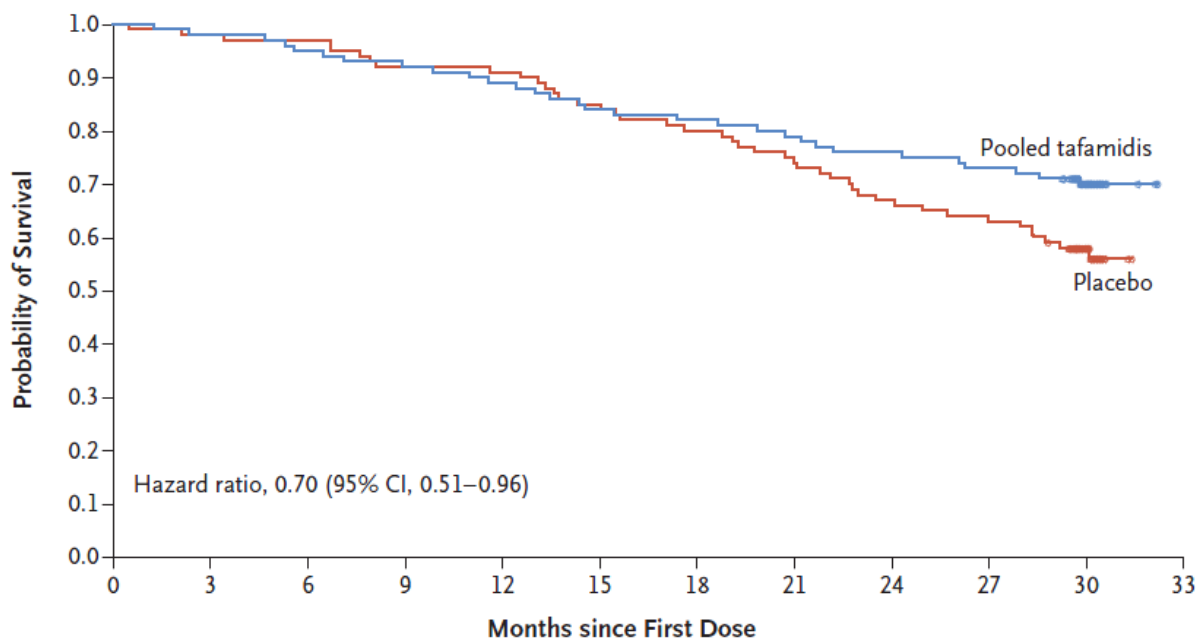
⁵ Gillmore et al. 2016. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016 Jun 14;133(24):2404-12.

⁶ Damy et al. 2016. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1826-34

⁷ Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007

causes cardiovasculaires a été diminué de 32% (RR 0.68 ; 95%IC, 0.56-0.81) : 0.48/an sous tafamidis 20mg/80mg vs 0.70/an sous placebo, après 30 mois de traitement.

Sur les courbes de survie de Kaplan-Meier, la différence entre les groupes tafamidis et placebo n'apparaît qu'à partir du 15^{ème} mois de traitement.



No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

Figure 1 : Mortalité toutes causes - Tafamidis poolés vs placebo (Étude ATTR-ACT)

Les analyses en sous-groupe en fonction de la forme de la maladie (héréditaire ou sauvage) et de la classe NYHA (classe I-II ou classe III) montrent une tendance à la réduction du critère primaire d'efficacité et de la mortalité dans le bras tafamidis par rapport au bras placebo. Concernant les hospitalisations cardiovasculaires, celles-ci sont également moins nombreuses dans le groupe tafamidis que dans le groupe placebo, excepté dans le sous-groupe des patients de la classe NYHA III.

A noter, l'étude n'a pas la puissance suffisante pour montrer une différence d'efficacité entre les doses de 20mg et de 80mg. Les analyses en sous-groupe en fonction de la dose montrent une tendance à la réduction du critère primaire d'efficacité, de la mortalité et des hospitalisations cardiovasculaires, avec les doses de 20mg et de 80mg par rapport au bras placebo.

Concernant les données de tolérance, la sécurité d'emploi du tafamidis à la dose de 20mg est évaluée dans le cadre de l'AMM conditionnelle depuis 2011. Les données de l'essai clinique ATTR-ACT semblent confirmer un faible niveau de risque pour le patient aux posologies de 20 mg/jour et de 80 mg/jour.

Compte tenu de l'AMM actuelle de VYNDAQEL dans les formes neurologiques de l'amylose TTR et des résultats de l'étude pivot de phase III présentés ci-dessus, l'ANSM estime que les données scientifiques disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice/risque du tafamidis à la dose de 20mg ou de 80mg en une prise par jour est présumé favorable dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine, dans l'attente de l'évaluation complète du dossier de demande d'extension d'indication au niveau européen.

Annexe IVa
Note d'information à l'attention des patients

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)
DE VYNDAQEL 20 mg, capsule molle (Tafamidis)

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par VYNDAQEL 20 mg, capsule molle dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient).

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, le VYNDAQEL est disponible pour le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du VYNDAQEL.

2) Informations sur le VYNDAQEL

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Le VYNDAQEL dispose d'une AMM pour le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du VYNDAQEL dans la situation de la RTU (l'amylose cardiaque à transthyrétine) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Ce médicament ne doit pas être pris :

Si vous êtes allergique au tafamidis méglumine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament

Posologie

La dose recommandée est de 20 à 80 mg par jour, en 1 prise par jour.

3) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de VYNDAQEL lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Pfizer, responsable de traitement, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433 623 550, locataire gérant de Pfizer Holding France et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec le RGPD et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de VYNDAQEL dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Votre médecin prescripteur devra compléter des informations vous concernant, relatives à votre état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie de VYNDAQEL et les traitements associés, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité.

Les destinataires

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant et pouvez les exercer auprès de votre médecin prescripteur. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez également définir des directives sur le sort de vos données après votre décès. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette autorisation temporaire d'utilisation.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, Pfizer ne dispose pas de votre identité.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer Pfizer. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de VYNDAQEL.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous

êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, rubrique « déclarer un effet indésirable ». En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IVb
Note d'information destinée aux professionnels de santé
intervenant dans le cadre de la RTU VYNDAQEL

1) Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation de VYNDAQEL, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données de suivi de vos patients devront être transmises à Pfizer, qui exploite ce médicament via une plateforme électronique de recueil des informations dédiée www.rtu-vyndaqel.com. A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par Pfizer, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433623550, locataire gérant de Pfizer Holding France, en qualité de responsable de traitement et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec le RGPD et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de VYNDAQEL dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Pfizer collectera des données permettant de vous identifier comprenant : nom, prénom, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

Pfizer collecte également votre adresse électronique afin de permettre l'envoi d'un courriel contenant un lien permettant d'activer votre compte professionnel de santé sur la plateforme dédiée et de vérifier que l'adresse saisie est valide.

En outre, Pfizer collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués via la plateforme dédiée. Pfizer n'accède en aucun cas à des données permettant d'identifier directement vos patients. Les patients pour lesquels le VYNDAQEL a été prescrit recevront une information adaptée à leur prise en charge et délivrée par le professionnel de santé. Une copie de cette note d'information aux patients (Annexe IVa) est disponible [ici](#).

Les destinataires

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance de VYNDAQEL dans le cadre de la présente RTU.

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent et qui font l'objet d'un traitement par Pfizer. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette autorisation temporaire d'utilisation.

Vous pourrez exercer vos droits auprès de PFIZER par email à l'adresse suivante : rtu.vyndaqel@pfizer.com ou par courrier à l'adresse suivante :

PFIZER

CELLULE RTU VYNDAQEL

23-25 Avenue du Docteur Lannelongue

75668 PARIS Cedex 14

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où Pfizer ne détient aucune donnée permettant d'identifier le patient.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer le Laboratoire. Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de VYNDAQEL.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Annexe V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle et de décès des patients.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfique/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire du tafamidis dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (Annexe I)

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche de fin de traitement dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).

- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du tafamidis dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation des médicaments à base de tafamidis en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).