

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amvuttra 25 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7 ; osmolalité 210 à 390 mOsm/kg).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Amvuttra est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité.

Posologie

La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois.

Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2500 UI à 3000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par Amvuttra (voir rubrique 4.4).

La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin, après évaluation globale des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, Amvuttra doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN et tout autre taux d'AST). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Amvuttra chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Amvuttra est destiné à une administration par voie sous-cutanée uniquement. Amvuttra doit être administré par un professionnel de la santé.

Ce médicament est prêt à l'emploi et à usage unique exclusivement.

Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules.

Avant l'administration, si elle est conservée au froid, la seringue préremplie doit être réchauffée en laissant le carton à température ambiante pendant environ 30 minutes.

- L'injection sous-cutanée doit être administrée dans l'un des sites suivants : l'abdomen, les cuisses ou les bras. Amvuttra ne doit pas être injecté dans du tissu cicatriciel ou dans des zones rouges, enflammées ou gonflées.
- En cas d'injection dans l'abdomen, la zone entourant le nombril doit être évitée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Carence en vitamine A

En réduisant le taux de la protéine transthyrétine (TTR) sérique, le traitement par Amvuttra entraîne une diminution des taux sériques de vitamine A (rétinol) (voir rubrique 5.1). Les taux sériques de vitamine A inférieurs à la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire dû à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement par Amvuttra.

Les patients traités par Amvuttra doivent prendre une supplémentation orale quotidienne de vitamine A d'environ 2500 UI à 3000 UI maximum, afin de réduire le risque potentiel de symptômes oculaires dus à une carence en vitamine A. Une consultation ophtalmologique est recommandée chez les patients présentant des symptômes oculaires pouvant indiquer une carence en vitamine A, notamment une vision nocturne réduite ou une cécité nocturne, une sécheresse oculaire persistante, une inflammation oculaire, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement ou une perforation de la cornée.

Au cours des 60 premiers jours de la grossesse, des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration d'un traitement par Amvuttra et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6). Si une femme planifie une grossesse, Amvuttra et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être surveillés et revenus à la normale avant la tentative de conception. Les taux sériques de vitamine A peuvent rester faibles pendant plus de 12 mois après la dernière dose d'Amvuttra.

En cas de grossesse non planifiée, le traitement par Amvuttra doit être interrompu (voir rubrique 4.6). Aucune recommandation ne peut être donnée concernant la poursuite ou l'interruption de la supplémentation en vitamine A au cours du premier trimestre d'une grossesse non planifiée. Si la supplémentation en vitamine A est poursuivie, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3000 UI par jour, en raison du manque de données justifiant des doses plus élevées. Par la suite, une supplémentation en vitamine A de 2500 UI à 3000 UI par jour devra être reprise aux deuxième et troisième trimestres si les taux sériques de vitamine A ne sont pas encore revenus à la normale, en raison du risque accru de carence en vitamine A au troisième trimestre.

On ignore si la supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sera suffisante pour prévenir le déficit en vitamine A si la femme enceinte continue de recevoir Amvuttra. Cependant, il n'est pas attendu que l'augmentation de la supplémentation en vitamine A à plus de 3000 UI par jour pendant la grossesse permette le rétablissement d'un taux plasmatique normal de rétinol en raison du mécanisme d'action d'Amvuttra. Une telle supplémentation peut être dangereuse pour la mère et le fœtus.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée. Le vutrisiran ne devrait pas causer d'interactions ni être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450, ni moduler l'activité des transporteurs. Par conséquent, le vutrisiran ne devrait pas avoir d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le traitement par Amvuttra diminue les taux sériques de vitamine A. Des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à une augmentation du risque de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si une femme envisage une grossesse, Amvuttra et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être contrôlés et revenus à la normale avant la tentative de conception (voir rubrique 4.4). Les taux sériques de vitamine A peuvent rester faibles pendant plus de 12 mois après la dernière dose du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Amvuttra chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison du risque de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, Amvuttra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Par mesure de précaution, les taux de vitamine A (voir rubrique 4.4) et d'hormone thyroïdienne stimulante ou thyroïdienne (TSH) doivent être mesurés au début de la grossesse. Une surveillance étroite du fœtus doit être effectuée en cas de grossesse non planifiée, en particulier durant le premier trimestre.

Allaitement

On ne sait pas si le vutrisiran est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du vutrisiran dans le lait animal (voir rubrique 5.3).

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Amvuttra doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Amvuttra sur la fertilité chez l'homme. Aucune incidence sur la fertilité mâle ou femelle n'a été détectée dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Amvuttra n'a aucune influence, ou une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Amvuttra étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Tableau 1 : Effets indésirables signalés pour Amvuttra

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^a	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	Extrémités douloureuses	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^b	Fréquent
Investigations	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent
^a Inclut dyspnée, dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique nocturne ^b Les symptômes rapportés comprenaient des bleus, un érythème, une douleur, un prurit et une chaleur. Les réactions au site d'injection étaient légères, transitoires et n'ont pas conduit à l'interruption du traitement.		

Description d'effets indésirables particuliers

Immunogénicité

Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, 4 (3,3 %) patients traités par Amvuttra ont développé des anticorps anti-médicament (ADA). Les titres d'ADA étaient faibles et transitoires et ne semblaient pas affecter l'efficacité clinique, le profil de sécurité, ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique du vutrisiran.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de suivre le patient, si cela est indiqué sur le plan médical, afin de déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique adapté, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX18

Mécanisme d'action

Amvuttra contient du vutrisiran, un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, stabilisé chimiquement, qui cible spécifiquement les ARN messagers (ARNm) mutés et sauvages de la transthyrétine (*TTR*) et qui est lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus de *N*-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant de délivrer le pARNi aux hépatocytes.

Grâce à un processus naturel appelé interférence par ARN (ARNi), le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la *TTR* dans le foie, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de protéine *TTR* mutée et sauvage.

Effets pharmacodynamiques

Le taux sérique moyen de TTR était réduit dès le jour 22, avec une réduction moyenne de la TTR de 73 %, proche de l'état d'équilibre, à la semaine 6. Avec des doses répétées de 25 mg tous les 3 mois, les réductions moyennes du taux sérique de TTR après 9 et 18 mois de traitement étaient de 83 % et 88 %, respectivement. Des réductions similaires de taux de TTR ont été observées indépendamment du génotype (V30M ou non V30M), de la prise antérieure d'un stabilisateur de TTR, du poids, du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique.

La TTR sérique est un transporteur de la protéine 4 de liaison au rétinol, qui est le principal transporteur de la vitamine A dans le sang. Amvuttra a réduit les taux de vitamine A avec des réductions moyennes maximales et minimales à l'état d'équilibre de 70 % et 63 %, respectivement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Amvuttra a été évaluée dans une étude clinique internationale, randomisée et en ouvert (HELIOS-A) chez des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie. Les patients ont été randomisés selon une proportion de 3:1 pour recevoir 25 mg d'Amvuttra (N = 122) par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois, ou 0,3 mg/kg de patisirane (N = 42) par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. La période de traitement de l'étude s'est déroulée sur 18 mois avec deux analyses, à 9 et 18 mois. Quatre-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients traités par Amvuttra ont terminé au moins 18 mois des traitements attribués (vutrisiran ou patisirane). Les évaluations de l'efficacité étaient basées sur une comparaison entre le bras vutrisiran de l'étude et un groupe placebo externe (bras placebo de l'étude de phase 3 APOLLO) composé d'une population similaire de patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie. L'évaluation de la non-infériorité de la réduction du taux sérique de TTR était basée sur la comparaison entre le bras vutrisiran et le bras patisirane au sein de l'étude.

Parmi les patients ayant reçu Amvuttra, l'âge médian des patients à l'entrée dans l'étude était de 60 ans (intervalle de 34 à 80 ans), 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 65 % des patients étaient des hommes. Vingt-deux (22) variants différents de la TTR étaient représentés : V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) et Autres (18 %). Vingt pour cent (20 %) des patients présentaient le génotype V30M et des symptômes d'apparition précoce (< 50 ans). À l'entrée dans l'étude, 69 % des patients étaient atteints d'une maladie de stade 1 (capacité ambulatoire non altérée ; neuropathie sensitive et motrice légère autonome des membres inférieurs) et 31 % étaient atteints d'une maladie de stade 2 (aide à la marche nécessaire, déficience modérée des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc). Il n'y avait pas de patients atteints d'une maladie de stade 3. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients avaient déjà été traités par des stabilisateurs de tétramère de TTR. Selon la classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA), 9 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe I et 35 % présentaient une insuffisance cardiaque de classe II. Trente-trois pour cent (33 %) des patients remplissaient les critères prédéfinis d'atteinte cardiaque (définie comme une épaisseur de la paroi du ventricule gauche (VG) ≥ 13 mm à l'entrée dans l'étude, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le changement à 18 mois par rapport à sa valeur initiale du score modifié de déficience neuropathique mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score). Ce critère d'évaluation est une mesure composite de la neuropathie motrice, sensitive et autonome comprenant des évaluations de la force motrice et des réflexes, des tests sensitifs quantitatifs, des études sur la conduction nerveuse, et de la tension artérielle orthostatique, avec un score allant de 0 à 304 points, où un score croissant indique une aggravation de la déficience.

Le changement, par rapport à sa valeur initiale, du score total au questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie dans la neuropathie diabétique (QdV-ND) a été évalué comme un critère secondaire. Le questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk (résultats déclarés par le patient) comprend des domaines relatifs aux petites fibres, aux grosses fibres, à la fonction nerveuse autonome, aux symptômes de

polyneuropathie et aux activités de la vie quotidienne, le score total allant de - 4 à 136, où un score croissant indique une détérioration de la qualité de vie.

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la vitesse de marche (test de marche de 10 mètres), l'état nutritionnel (IMCm) et l'aptitude à accomplir les activités de la vie quotidienne et à participer à la vie sociale (selon l'échelle d'incapacité globale de Rasch [R-ODS]), selon les déclarations des patients.

Le traitement par Amvuttra dans l'étude HELIOS-A a montré des améliorations statistiquement significatives de tous les critères d'évaluation (Tableau 2 et Figure 1) mesurés entre l'entrée dans l'étude et les 9^e et 18^e mois, par rapport au groupe placebo externe de l'étude APOLLO (tous $p < 0,0001$).

La réduction moyenne en pourcentage du taux de TTR jusqu'au 18^e mois était de 84,7 % pour le vutrisiran et de 80,6 % pour le patisiran. Le pourcentage de réduction des taux sériques de TTR dans le groupe vutrisiran était non inférieur (selon les critères prédéfinis) à celui du groupe patisiran au sein de l'étude jusqu'au 18^e mois, avec une différence médiane de 5,3 % (IC à 95 % : 1,2 %, 9,3 %).

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité clinique de l'étude HELIOS-A

Critère d'évaluation ^a	Référence, moyenne (E-T)		Évolution par rapport à la référence, moyenne des MC (ETM)		Amvuttra -placebo ^b Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
9 ^e mois						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8 ; -12,2)	<i>p</i> < 0,0001
QdV-ND de Norfolk ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7 ; -10,8)	<i>p</i> < 0,0001
Test de marche sur 10 mètres (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07 ; 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
18 ^e mois						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0 ; -23,1)	<i>p</i> < 0,0001
QdV-ND de Norfolk ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1 ; -14,9)	<i>p</i> < 0,0001
Test de marche sur 10 mètres (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15 ; 0,33)	<i>p</i> < 0,0001
IMCm ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4 ; 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5 ; 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; IMCm = indice de masse corporelle modifié ; mNIS = modified Neuropathy Impairment Score ; (score de déficience neuropathique modifié) ; QdV-ND = Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Qualité de vie – Neuropathie diabétique) ; E-T = écart type ; ETM = erreur type de la moyenne

^a Tous les critères d'évaluation du 9^e mois ont été analysés à l'aide de l'analyse de covariance (ANCOVA) avec la méthode d'imputation multiple (IM) et tous les critères d'évaluation du 18^e mois ont été analysés à l'aide du modèle à effets mixtes à mesures répétées (mixed effect model repeated measures, MMRM)

^b Groupe placebo externe de l'étude contrôlée randomisée APOLLO

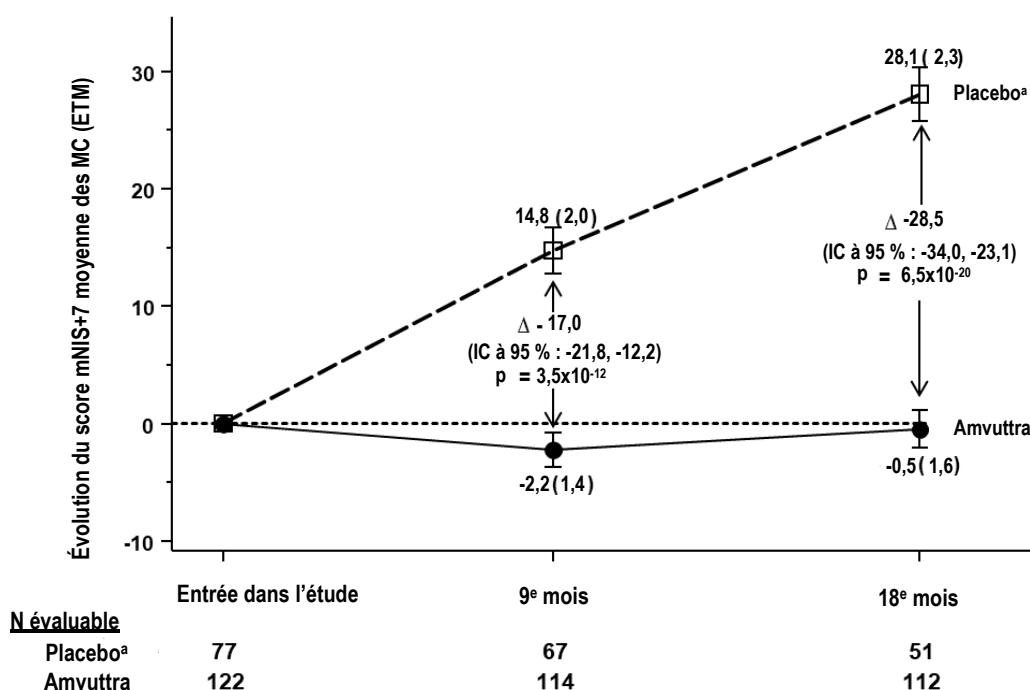
^c Un nombre moins élevé indique une déficience moindre/la présence de symptômes moins nombreux

^d Un nombre plus élevé indique une incapacité moindre/déficience moindre

^e IMCm : indice de masse corporelle (IMC ; kg/m²) multiplié par l'albumine sérique (g/L) ; un nombre plus élevé indique un meilleur état nutritionnel.

^f Un nombre plus élevé indique une incapacité moindre/déficience moindre.

Figure 1 : Évolution du score mNIS+7 par rapport à l'entrée dans l'étude (9^e et 18^e mois)



Une diminution du score mNIS+7 indique une amélioration

Δ indique la différence entre les groupes de traitement, représentée par la différence de moyenne des MC (IC à 95 %) pour AMVUTTRA - placebo externe.

Tous les critères d'évaluation du 9^e mois ont été analysés à l'aide de l'analyse de la covariance (ANCOVA) avec la méthode d'imputation multiple (IM) et tous les critères d'évaluation du 18^e mois ont été analysés à l'aide du modèle à effets mixtes à mesures répétées (MMRM)

^a Groupe placebo externe de l'étude contrôlée randomisée APOLLO

Par rapport au placebo, les patients recevant Amvuttra ont connu des bénéfices similaires au niveau du score total mNIS+7 et du questionnaire de qualité de vie QdV-ND de Norfolk aux 9^e et 18^e mois dans tous les sous-groupes, y compris pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'origine géographique, le score sur l'échelle de déficience neurologique NIS, le génotype V30M, la prise antérieure d'un stabilisateur de TTR, le stade de la maladie et les patients présentant ou non des critères prédéfinis d'atteinte cardiaque.

La fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) est un biomarqueur pronostique de dysfonction cardiaque. Les valeurs à l'entrée dans l'étude du NT-proBNP (moyenne géométrique) étaient de 273 ng/L et 531 ng/L chez les patients traités par Amvuttra et par le placebo, respectivement. Au 18^e mois, la moyenne géométrique des taux de NT-proBNP a diminué de 6 % chez les patients sous Amvuttra, alors qu'une augmentation de 96 % a été observée chez les patients sous placebo.

Les échocardiogrammes évalués de façon centralisée ont montré des modifications de l'épaisseur de la paroi du VG (différence de moyenne des MC : -0,18 mm [IC à 95 % : -0,74 ; 0,38]) et de la déformation longitudinale (différence de moyenne des MC : -0,4 % [IC à 95 % : -1,2 ; 0,4]) avec le traitement par Amvuttra par rapport au placebo.

Malgré les valeurs observées pour le NT-proBNP et l'épaisseur de la paroi du VG, un bénéfice clinique en ce qui concerne la cardiomyopathie reste à confirmer.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le vutrisiran dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'amylose hATTR (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques d'Amvuttra ont été caractérisées en mesurant les concentrations plasmatiques et urinaires de vutrisiran.

Absorption

Après administration sous-cutanée, le vutrisiran est rapidement absorbé avec un temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de 3,0 heures (intervalle : 2,0 à 6,5). Au schéma posologique recommandé de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée, les concentrations maximales moyennes (% coefficient de variation [% CV]) à l'état d'équilibre (C_{max}), et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre 0 et 24 heures (ASC_{0-24}) étaient respectivement de 0,12 µg/mL (64,3 %), et 0,80 µg·h/mL (35,0 %). Il n'y a pas eu d'accumulation de vutrisiran dans le plasma après des administrations trimestrielles répétées.

Distribution

Le vutrisiran se lie à plus de 80 % aux protéines plasmatiques dans la plage de concentrations observées chez l'homme à la dose de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée. La liaison du vutrisiran aux protéines plasmatiques était dépendante de la concentration et diminuait avec l'augmentation des concentrations de vutrisiran (de 78 % à 0,5 µg/mL à 19 % à 50 µg/mL). L'estimation de la population pour le volume apparent de distribution du compartiment central (V_d/F) du vutrisiran chez l'homme était de 10,2 L (% d'erreur standard relative [RSE] = 5,71 %). Le vutrisiran est principalement distribué dans le foie après l'administration sous-cutanée.

Biotransformation

Le vutrisiran est métabolisé par des endonucléases et des exonucléases en courts fragments nucléotidiques de taille variable dans le foie. Il n'y a pas de métabolites majeurs circulant chez l'homme. Des études *in vitro* indiquent que le vutrisiran n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie sous-cutanée, la clairance plasmatique apparente médiane était de 21,4 L/h (intervalle : 19,8 ; 30,0). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) médiane du vutrisiran était de 5,23 (intervalle : 2,24 ; 6,36) heures. Après l'administration d'une dose unique sous-cutanée de 5 à 300 mg, la fraction moyenne de substance active sous forme inchangée éliminée dans l'urine a varié de 15,4 à 25,4 % et la clairance rénale moyenne a varié de 4,45 à 5,74 L/h pour le vutrisiran.

Linéarité/non-linéarité

Après l'administration de doses sous-cutanées uniques comprises entre 5 et 300 mg, la C_{max} du vutrisiran s'est avérée proportionnelle à la dose, tandis que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à partir du moment de l'administration extrapolée à l'infini (ASC_{inf}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à partir du moment de l'administration jusqu'à la dernière concentration mesurable (ASC_{dern}) étaient légèrement plus que proportionnelles à la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population chez des sujets sains et des patients atteints d'amylose hATTR (n = 202) ont montré une relation dose-dépendante entre les concentrations hépatiques prédites de vutrisiran et les réductions du taux sérique de TTR. Les réductions médianes maximales, minimales et moyennes du taux de TTR prédites par le modèle à l'état d'équilibre étaient respectivement de 88 %, 86 % et 87 %, confirmant une variabilité minimale entre la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ pendant l'intervalle d'administration de 3 mois. L'analyse des covariables a indiqué une réduction similaire du taux de TTR chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère, ainsi que selon le sexe, l'origine ethnique, la prise antérieure de stabilisateurs de TTR, le génotype (V30M ou non V30M), l'âge et le poids.

Populations particulières

Sexe et origine ethnique

Les études cliniques n'ont pas permis d'identifier de différences significatives à l'état d'équilibre au niveau des paramètres pharmacocinétiques ou de la réduction du taux de TTR, en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

Patients âgés

Dans l'étude HELIOS-A, 46 patients (38 %) traités par vutrisiran étaient âgés de 65 ans ou plus et parmi ces patients, 7 (5,7 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Il n'y avait pas de différences significatives à l'état d'équilibre au niveau des paramètres pharmacocinétiques ou de la réduction du taux de TTR, entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times \text{LSN}$ et AST $> 1 \times \text{LSN}$, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times \text{LSN}$ et tout autre taux d'AST) sur l'exposition au vutrisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance rénale légère ou modérée ($\text{TFGe} \geq 30$ à $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sur l'exposition au vutrisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

L'administration sous-cutanée répétée une fois par mois de vutrisiran à $\geq 30 \text{ mg/kg}$ chez le singe a produit les réductions durables attendues du taux de TTR circulant (jusqu'à 99 %) et de la vitamine A (jusqu'à 89 %) sans aucune toxicité apparente.

Après l'administration répétée d'une dose mensuelle pendant une période allant jusqu'à 6 mois chez le rat et 9 mois chez le singe, les modifications histologiques légères et cohérentes non défavorables dans le foie (hépatocytes, cellules de Kupffer), les reins (tubules rénaux), les ganglions lymphatiques et les sites d'injection (macrophages) ont reflété la distribution et l'accumulation principales du vutrisiran. Cependant, aucune toxicité n'a été identifiée pour une ASC plasmatique jusqu'à 1000 et 3000 fois plus élevée, normalisée à la dose trimestrielle et comparée à l'exposition anticipée à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Génotoxicité / Carcinogénicité

Le vutrisiran n'a pas montré de potentiel génotoxique *in vitro* ou *in vivo*. Des études de carcinogénicité n'ont pas été menées.

Toxicité pour la reproduction

Le vutrisiran n'est pas pharmacologiquement actif chez le rat et le lapin, ce qui limite la prédictivité de ces études. Néanmoins, une dose unique d'un orthologue du vutrisiran spécifique au rat n'a pas eu d'impact sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce dans une étude combinée chez le rat.

Des administrations sous-cutanées hebdomadaires de vutrisiran n'ont pas eu d'effet sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à plus de 300 fois la DMRH normalisée. Dans une étude embryofœtale avec administration sous-cutanée quotidienne de vutrisiran chez des rates gravides, des effets indésirables sur le poids corporel maternel, la consommation alimentaire, l'augmentation des naissances prématurées et la perte post-implantation ont été observés avec une dose sans effet nocif observable (DSENO) maternelle de 10 mg/kg/jour qui était plus de 300 fois la DMRH normalisée de 0,005 mg/kg/jour. Sur la base d'une réduction défavorable du poids corporel et de variations squelettiques accrues des fœtus à ≥ 10 mg/kg/jour, la DSENO fœtale du vutrisiran était de 3 mg/kg/jour, soit 97 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez des lapines gravides, aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé à ≤ 30 mg/kg/jour de vutrisiran, soit plus de 1900 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude de développement pré-/post-natal, l'administration de vutrisiran par voie sous-cutanée tous les 6 jours n'a eu aucun effet sur la croissance et le développement de la progéniture avec une DSENO de 20 mg/kg, soit plus de 90 fois la DMRH normalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Seringue préremplie (en verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable de 29 Gauge dotée d’un protège-aiguille.

Amvuttra est disponible dans des emballages contenant une seringue préremplie à usage unique.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1681/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.