

▼ 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**

BEYONTTRA 356 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'acoramidis équivalent à 356 mg d'acoramidis.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés blancs, ovales d'environ 15 mm × 7,5 mm avec le logo de la société BridgeBio suivi de la mention « ACOR » imprimés à l'encre noire sur un côté.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

BEYONTTRA est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM).

#### Posologie

La dose recommandée d'acoramidis est de 712 mg (deux comprimés de 356 mg) par voie orale, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 1 424 mg.

Il n'y a pas de données d'efficacité chez les patients de classe IV de la « New York Heart Association » (NYHA) (voir rubrique 5.1).

#### Dose oubliée

Les patients ne doivent pas doubler les doses pour compenser les doses oubliées. Les doses suivantes doivent être administrées comme normalement.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé ( $\geq 65$  ans, voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

En raison de la faible clairance rénale de l'acoramidis, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées (voir les rubriques 4.4 et 5.2) et il n'y a pas de données pour les patients sous dialyse. Par conséquent, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### *Insuffisance hépatique*

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

L'utilisation de l'acoramidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique dans l'indication « traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie ».

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers. BEYONTTRA peut être pris avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Insuffisance hépatique

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Insuffisance rénale

Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées (voir les rubriques 4.2 et 5.2) et il n'existe pas de données concernant les patients sous dialyse. Par conséquent, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### Paramètres hémodynamiques rénaux

Au cours du premier mois du traitement, les patients traités par l'acoramidis ont présenté une diminution initiale du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et une augmentation correspondante de la créatinine sérique mesurée (voir rubrique 5.1). Cette modification du DFGe et de la créatinine sérique a été non évolutive, réversible chez les patients dont le traitement a été interrompu, et n'a pas été associée à des lésions rénales, ce qui concorde avec un effet hémodynamique rénal.

### Informations sur les excipients

#### *Sodium*

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

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

### Effet de l'acoramidis sur d'autres médicaments

#### *Systèmes de transporteurs*

D'après une étude clinique menée chez des volontaires adultes sains, l'inhibition des transporteurs d'anions organiques (OAT)-1 et -3 ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de l'OAT-1 et de l'OAT-3 (par exemple : anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

D'après une étude *in vitro*, aucune interaction médicamenteuse avec les substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) administrés en concomitance n'est attendue aux concentrations cliniquement pertinentes.

D'après des études *in vitro*, il est peu probable que l'acoramidis provoque des interactions cliniquement pertinentes dépendantes de l'uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronosyl transférase ou du cytochrome P450. Cependant, il a été démontré que l'acoramidis est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 *in vitro*. Aucune étude *in vivo* n'a été menée. Par conséquent, les substrats associés au CYP2C8 et au CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite doivent être utilisés avec prudence.

### Effet des autres médicaments sur l'acoramidis

#### *Diurétiques*

D'après une analyse pharmacocinétique (PK) de population, l'administration concomitante de diurétiques chez les patients n'affecte pas les concentrations plasmatiques d'acoramidis à l'état d'équilibre.

#### *Inhibiteurs de la BCRP*

L'acoramidis est un substrat de la protéine BCRP. D'après une étude *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs de la BCRP n'est attendue.

#### *Antiacides*

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse *in vivo* avec des antiacides n'a été conduite. Par conséquent, l'effet des antiacides sur la pharmacocinétique de l'acoramidis n'est pas connu. Bien que l'acoramidis présente une solubilité fortement dépendante du pH dans le milieu physiologique, aucune différence n'a été observée dans l'exposition systémique à l'acoramidis ou sur le marqueur pharmacodynamique (stabilisation de la TTR) entre les patients prenant des antiacides et ceux n'en prenant pas, lors de l'étude de phase 3.

### Effet sur les analyses biologiques

L'acoramidis peut diminuer les concentrations sériques de la thyroxine libre sans modification de l'hormone thyroïdienne (TSH). Aucun résultat clinique correspondant à un dysfonctionnement thyroïdien n'a été observé.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acoramidis chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement embryonnaire à une dose qui a également provoqué une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). L'acoramidis n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'acoramidis ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). L'acoramidis ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible. Aucune altération de la fertilité n'a été observée dans les études non cliniques à des expositions supratherapeutiques.

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

BEYONTTRA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Sur la base de l'étude clinique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (11,6 %) et la goutte (11,2 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données de sécurité reposent sur l'exposition de 421 patients atteints d'ATTR-CM à 712 mg d'acoramidis (sous forme de deux comprimés de 356 mg) administrés par voie orale deux fois par jour dans une étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de traitement fixe de 30 mois chez des patients diagnostiqués avec une ATTR-CM.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence, selon la convention standard : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont issus des données cliniques cumulées obtenues chez les patients atteints d'ATTR-CM.

**Tableau 1 : Liste des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte

#### Description de certains effets indésirables

La majorité des cas de diarrhée et de goutte étaient non graves et se sont résolus.

#### 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

## **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'expérience clinique concernant le surdosage.

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique d'appoint doit être proposé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments en cardiologie, autres médicaments en cardiologie.

Code ATC : C01EB25.

#### Mécanisme d'action

L'amylose cardiaque à transthyréine résulte de la dissociation du tétramère de la transthyréine (TTR) en ses monomères constitutifs. Ces derniers ne se replient pas correctement et s'agrègent sous forme de précurseurs amyloïdes oligomériques qui se déposent dans le cœur, où ils s'assemblent pour former des fibrilles amyloïdes.

L'acoramidis est un stabilisateur spécifique de la TTR. L'acoramidis a été conçu pour imiter la mutation génétique protectrice (T119M), en formant des liaisons hydrogène avec des résidus de sérine adjacents dans les deux sites de liaison thyroxine du tétramère. Cette interaction améliore la stabilité du tétramère, en inhibant sa dissociation en monomères, ralentissant ainsi le processus amyloïdogène à l'origine de l'ATTR-CM.

#### Effets pharmacodynamiques

Une stabilisation quasi-complète de la transthyréine a été observée avec l'acoramidis dans les génotypes de type sauvage et dans tous les génotypes héréditaires amyloïdogènes testés, y compris les génotypes les plus prévalents V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) et V122I (p.V142I). Dans l'étude ATTRibute-CM portant sur des patients (ATTR de types sauvage et héréditaire) traités par acoramidis (712 mg deux fois par jour), une stabilisation quasi complète ( $\geq 90\%$ ) de la TTR a été observée lors de la première évaluation post-dose (jour 28) et maintenue jusqu'au mois 30. Pour toutes les mesures post-inclusion (du jour 28 au mois 30), le taux de TTR était plus élevé dans le groupe acoramidis que dans le groupe placebo (au mois 30, variation moyenne par rapport à l'inclusion : 9,1 mg/dL avec l'acoramidis, contre 1,3 mg/dL avec le placebo).

Dans l'étude ATTRibute-CM, l'augmentation du propeptide natriurétique cérébral N-terminal (NT-proBNP) au mois 30 a favorisé l'acoramidis et correspondait à la moitié environ de l'augmentation observée avec le placebo. Une plus faible augmentation de la troponine I a également été observée avec l'acoramidis par rapport au placebo.

Dans l'étude ATTRibute-CM, la créatinine sérique moyenne (et le DFG estimé) à l'inclusion était de 110,0 µmol/L (DFGe : 60,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) dans le groupe acoramidis et de 109,0 µmol/L (DFGe : 61,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) dans le groupe placebo. Au jour 28, la variation de la créatinine sérique moyenne (et le DFGe) par rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe acoramidis (valeurs observées de la créatinine sérique le jour 28 : 129,3 µmol/L, DFGe : 52,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que dans le groupe placebo (valeurs observées de la créatinine sérique le jour 28 : 110,6 µmol/L, DFGe : 60,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Après le jour 28, la créatinine sérique (et le DFGe) est restée stable dans le groupe acoramidis pendant le reste de l'étude. Une augmentation progressive de la créatinine sérique et une diminution progressive correspondante du DFGe ont été observées dans le groupe placebo entre l'inclusion et le mois 30. Au mois 30, la créatinine sérique était de 123,4 µmol/L (DFGe : 55,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et de 117,2 µmol/L (DFGe : 57,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) pour l'acoramidis et le placebo, respectivement. L'augmentation observée de la créatinine sérique et la diminution correspondante du DFGe observées chez les patients traités par acoramidis étaient réversibles en cas d'interruption du traitement.

### *Électrophysiologie cardiaque*

La dose maximale d'acoramidis, 1 780 mg, étudiée en dose unique chez des volontaires adultes sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la conduction cardiaque ou la repolarisation (aucun effet concentration-QTc n'a été observé). Ces observations indiquent un faible risque de pro-arythmie.

### Efficacité clinique

L'étude ATTRibute-CM était une étude clinique multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo menée auprès de 632 participants atteints d'ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire et présentant une insuffisance cardiaque de classe I-III de la NYHA, avec présence actuelle ou antérieure de symptômes de l'insuffisance cardiaque. Les participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir 712 mg d'acoramidis (n = 421) ou un placebo correspondant (n = 211) deux fois par jour pendant 30 mois. L'attribution du traitement a été stratifiée selon que les participants présentaient une ATTR-CM héréditaire (ATTRv-CM) ou une ATTR-CM de type sauvage (ATTRwt-CM) et selon la sévérité de la maladie à l'inclusion, c'est-à-dire le taux de NT-proBNP et la fonction rénale telle que définie par le DFGe. Les patients dont le DFGe était < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été exclus de la participation à l'étude.

**Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion (population mITT<sup>1</sup>)**

<b>Caractéristique</b>	<b>Acoramidis N = 409</b>	<b>Placebo N = 202</b>
Âge — années		
Moyenne (écart-type)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sexe — nombre (%)		
Masculin	374 (91,4)	181 (89,6)
Féminin	35 (8,6)	21 (10,4)
Génotype de la TTR <sup>2</sup> — nombre (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Classe NYHA — nombre (%)		
Classe I NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Classe II NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)
Classe III NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)

<b>Caractéristique</b>	<b>Acoramidis N = 409</b>	<b>Placebo N = 202</b>
<b>DFGe<sup>2</sup> (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) – nombre (%)</b>		
DFGe ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
DFGe < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
<b>NT-proBNP<sup>2</sup> (pg/mL) – nombre (%)</b>		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
<b>Stade de l'ATTR selon le NAC<sup>3</sup> — nombre (%)</b>		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Antécédents de stimulateur cardiaque permanent – nombre (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Antécédents de fibrillation auriculaire – nombre (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abréviations : ATTRv = amylose à transthyréine héréditaire, ATTRwt = amylose à transthyréine de type sauvage, NAC = National Amyloidosis Center (Londres, Royaume-Uni), NYHA = New York Heart Association, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé, NT-proBNP = propeptide natriurétique cérébral N-terminal, TTR = transthyréine

<sup>1</sup> mITT = intention de traiter modifiée (DFGe initial ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>2</sup> Facteurs de stratification.

<sup>3</sup> Stade I du NAC (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), Stade II du NAC (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou NT-proBNP > 3 000 pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), Stade III du NAC (NT-proBNP > 3 000 pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Les participants étaient autorisés à commencer un traitement par tafamidis en ouvert s'il était prescrit en concomitance après 12 mois de participation à l'étude. Au total, 107 participants ont reçu du tafamidis, 61 (14,9 %) dans le groupe acoramidis et 46 (22,8 %) dans le groupe placebo.

L'objectif principal de l'étude était d'établir la supériorité de l'acoramidis par rapport au placebo sur la base d'un critère d'évaluation hiérarchique qui incluait la mortalité toutes causes confondues et la fréquence cumulative des hospitalisations d'origine cardiovasculaire. Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la mortalité toutes causes confondues, des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, du score au test de marche de 6 minutes (6MWD), du score résumé global au questionnaire KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; mesure de la qualité de vie), du taux sérique de TTR et du taux de NT-proBNP. Les principales analyses d'efficacité ont été réalisées chez les 611 participants de la population en intention de traiter modifiée (mITT) sans ajustement pour tenir compte de l'initiation du tafamidis en ouvert.

### *Analyse d'efficacité*

L'analyse d'efficacité a appliqué le test stratifié de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de manière hiérarchisée à la mortalité toutes causes confondues et aux hospitalisations d'origine cardiovasculaire au cours de l'étude de 30 mois. La méthode a comparé chaque patient à tous les autres patients de chaque strate à l'aide d'une technique de comparaison par paire. Dans cette approche hiérarchisée, les participants de chaque paire ont d'abord été comparés au niveau de la mortalité toutes causes confondues, puis au niveau des hospitalisations d'origine cardiovasculaire uniquement si la comparaison au niveau de la mortalité toutes causes confondues aboutissait à une égalité. Le résultat de cette analyse était statistiquement significatif (tableau 3).

Une mortalité toutes causes confondues a été rapportée chez 19,3 % et 25,7 % des participants des groupes acoramidis et placebo, respectivement. La majorité (79 %) des décès étaient d'origine cardiovasculaire, l'acoramidis démontrant une réduction relative du risque de mortalité cardiovasculaire de 30 % par rapport au placebo. Une mortalité cardiovasculaire a été signalée chez

14,9 % et 21,3 % des participants des groupes acoramidis et placebo, respectivement ; hazard ratio : 0,709 (IC à 95 % : 0,476 ; 1,054, p = 0,0889, modèle à risques proportionnels de Cox).

Une analyse de régression de Cox a indiqué une diminution de 35,5 % du critère composite de la mortalité toutes causes confondues ou de la première hospitalisation d'origine cardiovasculaire (hazard ratio : 0,645 [IC à 95 % : 0,500 ; 0,832 ; p = 0,0008]). Une séparation des courbes de Kaplan-Meier a été observée au mois 3, suivie par une divergence constante jusqu'au mois 30 (figure 1).

Les résultats d'efficacité concernant les composantes de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire démontrés dans la population mITT ont également été observés dans la population ITT (tous les sujets randomisés, indépendamment du DFGe à l'inclusion).

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'analyse de Finkelstein-Schoenfeld, mortalité toutes causes confondues et hospitalisations d'origine cardiovasculaire au mois 30 dans l'étude ATTRIBUTE-CM (population mITT)**

Paramètre	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Combinaison de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence cumulative des hospitalisations d'origine cardiovasculaire Taux de succès (IC à 95 %) Valeur p du test F-S <sup>1</sup>	1,464 (1,067 ; 2,009) p = 0,0182	
Nombre (%) de participants en vie au mois 30 <sup>2</sup>	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Nombre (%) de participants avec hospitalisations d'origine cardiovasculaire	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Nombre total d'événements hospitalisation d'origine cardiovasculaire	182	170
Fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire par an et par participant (moyenne) <sup>3</sup>	0,29	0,55
Ratio de risque relatif <sup>4</sup> Valeur p	0,496 p < 0,0001	

Abréviations : F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; mITT = intention de traiter modifiée ; IC = intervalle de confiance

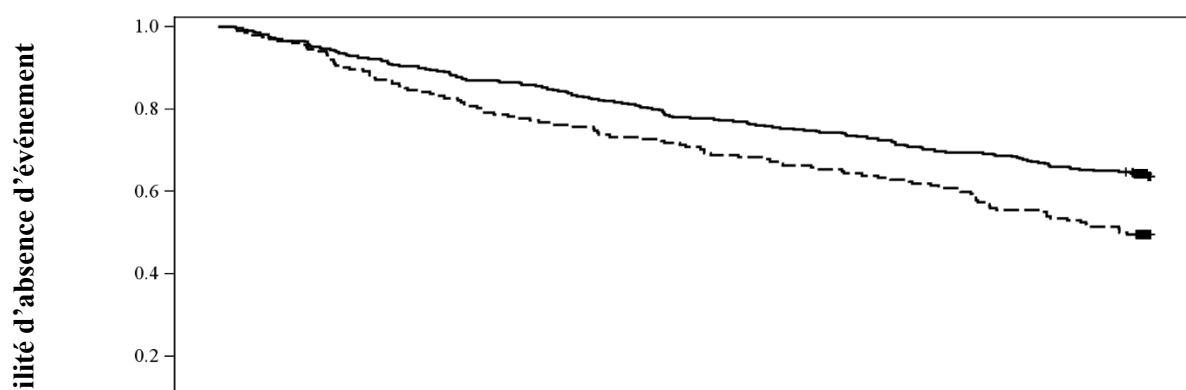
<sup>1</sup> La méthode F-S compare chaque paire de participants dans chaque strate de manière hiérarchique, en commençant par la composante de la mortalité toutes causes confondues. En cas d'égalité pour la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations d'origine cardiovasculaire sont ensuite évaluées.

<sup>2</sup> La transplantation cardiaque et l'implantation d'un dispositif d'assistance mécanique cardiaque sont considérées comme des indicateurs de stade terminal imminent. Ces événements sont donc traités dans l'analyse comme équivalents à des décès. Par conséquent, ces participants ne sont pas inclus dans le décompte du « Nombre de participants en vie au mois 30 », même s'ils sont en vie d'après l'évaluation de suivi du statut vital au mois 30. Le statut vital au mois 30 était connu pour tous les participants.

<sup>3</sup> Le nombre d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire par an pour chaque participant est calculé comme suit : (nombre total d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire observés pour le participant) / (durée du suivi en années) et comprend les événements d'intérêt clinique (EOCI). Les EOCl sont définis comme les visites médicales (par exemple : en services d'urgences, en service hospitalier, clinique de soins d'urgence, clinique de jour) de < 24 heures pour un traitement diurétique intraveineux pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque décompensée.

<sup>4</sup> À partir d'un modèle de régression binomial négatif.

**Figure 1 : Délai avant la mortalité toutes causes confondues ou la première hospitalisation d'origine cardiovasculaire**





### Test de marche de 6 minutes (6MWD) et KCCQ

L'effet du traitement par acoramidis sur la capacité fonctionnelle et l'état de santé a été évalué à l'aide du test 6MWD et du score résumé global du questionnaire KCCQ (KCCQ-OS ; composé des domaines de la limitation physique, des symptômes, de la limitation sociale et de la qualité de vie), respectivement (tableau 4). Un effet du traitement en faveur de l'acoramidis a été observé pour la première fois pour les scores 6MWD et KCCQ-OS au mois 18 et au mois 3, respectivement, et s'est maintenu jusqu'au mois 30.

**Tableau 4 : Scores 6MWD et KCCQ-OS**

Critères d'évaluation*	Moyenne à l'inclusion (ÉT)		Variation entre l'inclusion et le mois 30, moyenne des MC (ET)		Différence de traitement par rapport au placebo, moyenne des MC (IC à 96 %)	Valeur p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (mètres)	362,78 (103,50)	351,51 (93,83)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)	39,64 (20,18 ; 59,10)	< 0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,37)	70,48 (20,65)	-11,48 (1,18)	-21,42 (1,65)	9,94 (5,79 ; 14,10)	< 0,0001

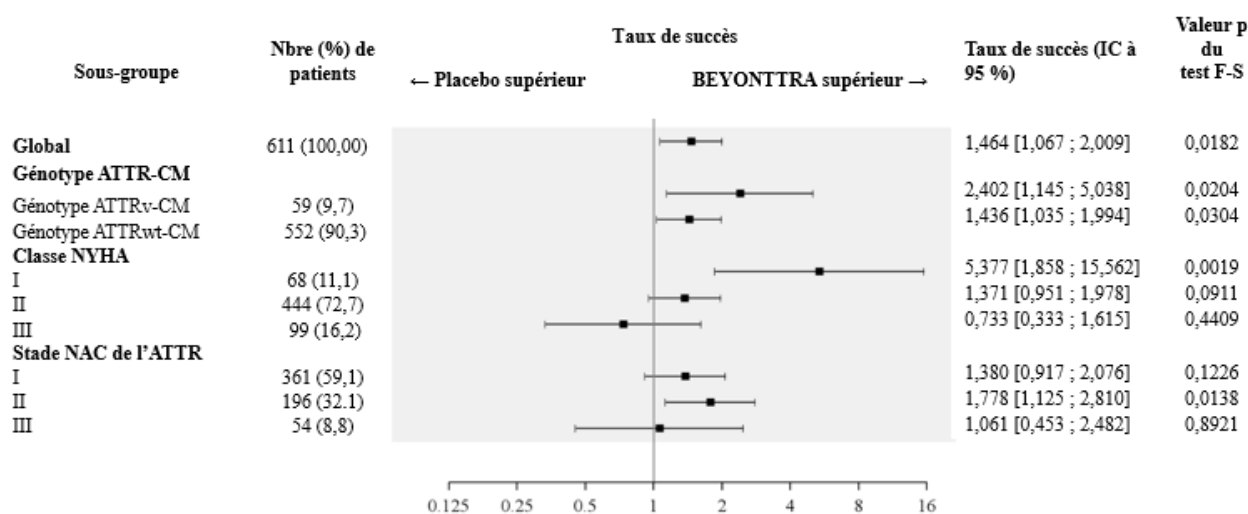
Abréviations : 6MWD = test de marche de 6 minutes ; IC = intervalle de confiance ; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary score (score résumé global du KCCQ), MC = moindres carrés, ÉT = écart-type, ET = erreur-type

\* Des valeurs plus élevées indiquent un meilleur état de santé.

### Analyse de sous-groupes

Les résultats du test F-S appliqué aux composantes de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire (complété par le taux de succès) ont constamment favorisé l'acoramidis par rapport au placebo au travers des sous-groupes : paramètres de stratification (type sauvage ou héréditaire), classe de la NYHA et stade du NAC (*National Amyloidosis Center*) (figure 2).

**Figure 2 : Combinaison hiérarchisée de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, résultats du test de Finkelstein-Schoenfeld et du taux de succès global et par sous-groupe (population en ITTm)<sup>1</sup>**



Abréviations : ATTRwt-CM = ATTR-CM de type sauvage ; ATTRv-CM = ATTR-CM héréditaire ; CVH = hospitalisation d'origine cardiovasculaire ; F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; NAC = National Amyloidosis Centre (Londres, Royaume-Uni) ; NYHA = New York Heart Association ; Stade I du NAC (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), Stade II du NAC (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou NT proBNP > 3 000 pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), Stade III du NAC (NT-proBNP > 3 000 pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

<sup>1</sup> Le taux de succès correspond au nombre de paires de participants traités avec « succès » par acoramidis divisé par le nombre de paires de participants traités avec « succès » par placebo.

## Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BEYONTTRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'ATTR-CM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'augmentation des paramètres d'exposition (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps [ASC] et concentration maximale [C<sub>max</sub>]) était moins que proportionnelle à la dose pour l'administration d'une dose unique (jusqu'à 1 780 mg) ou de doses multiples (jusqu'à 712 mg) deux fois par jour.

Après l'administration orale, l'acoramidis est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale d'acoramidis sous forme inchangé est généralement atteinte en 1 heure. Des augmentations de la concentration plasmatique ont été observées pour des doses d'acoramidis de 44,5 mg une fois par jour à 712 mg une fois par jour. Les expositions plasmatiques semblaient saturer à des doses d'acoramidis de plus de 712 mg à 1 068 mg. Un état d'équilibre est atteint 10 jours après l'administration de 712 mg deux fois par jour, et des doses répétées entraînent une accumulation mineure (environ 1,3 à 1,6 fois) d'acoramidis.

La biodisponibilité absolue n'est pas connue ; cependant, au moins 75 à 80 % d'une dose unique de 712 mg administrée par voie orale est absorbée sur la base d'une étude humaine ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion).

L'étendue globale de l'absorption de l'acoramidis n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture.

### Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 712 mg d'acoramidis administré deux fois par jour est de 654 litres. La liaison *in vitro* de l'acoramidis aux protéines plasmatiques humaines est de 96,4 %. L'acoramidis se lie principalement à la TTR.

### Biotransformation

Le métabolisme de l'acoramidis a été caractérisé après l'administration d'une dose orale unique de [<sup>14</sup>C]-acoramidis à des adultes volontaires sains. L'acoramidis est métabolisé principalement par glucuronidation, l'acoramidis-β-D-glucuronide (acoramidis-AG) étant le métabolite prédominant (7,6 % de la radioactivité totale en circulation). L'acoramidis-AG est environ 3 fois moins actif sur le plan pharmacologique que l'acoramidis, a un faible potentiel de liaison covalente et ne contribue pas de manière significative à l'activité pharmacologique.

### Élimination et excrétion

La demi-vie terminale de l'acoramidis est d'environ 27 heures après l'administration d'une dose unique. À l'état d'équilibre, la clairance orale apparente de l'acoramidis est de 15,6 L/h.

Après l'administration d'une dose orale unique de [<sup>14</sup>C]-acoramidis à des adultes volontaires sains, environ 34 % de la radioactivité de la dose a été récupérée dans les fèces (l'acoramidis étant le principal composant) et environ 68 % dans l'urine. Le pourcentage d'acoramidis sous forme inchangée dans l'urine était < 10 %.

### Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'acoramidis en fonction de l'âge (entre 18,0 et 89,3 ans), de l'origine ethnique (y compris japonaise et non japonaise), du sexe ou de l'insuffisance rénale (DFGe de 25,4 à 157 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique, l'ASC de l'acoramidis à l'état d'équilibre était 37 % plus élevée chez les sujets sains que dans la population de patients. De plus, par rapport aux sujets caucasiens, l'ASC à l'état d'équilibre était 23 % plus élevée chez les sujets noirs et 38 % plus élevée chez les sujets non caucasiens et non noirs. Ces effets se situent dans les limites de la variabilité interindividuelle (CV = 38 %). Le modèle a également prédit qu'il n'existait pas de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique de l'acoramidis en fonction du poids corporel, dans un intervalle de poids corporel entre 50,9 et 133 kg.

Aucune étude spécifique sur l'insuffisance rénale n'a été menée car l'acoramidis n'est pas éliminé de manière substantielle par voie rénale. Cependant, bien que le principal métabolite (acoramidis-AG) n'ait pas de contribution cliniquement pertinente à l'activité pharmacologique dans la population étudiée, les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées et il n'existe pas de données pour les patients sous dialyse. L'élimination du métabolite acoramidis-AG pourrait être affectée par une insuffisance rénale sévère, ce qui pourrait entraîner une exposition systémique plus élevée à l'acoramidis-AG. Bien qu'il ne soit pas attendu que cette augmentation potentielle de l'exposition à l'acoramidis-AG ait une contribution cliniquement significative à l'activité pharmacologique, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérigène, et des fonctions de reproduction et de développement (fertilité et développement embryo-fœtal), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans l'étude de développement prénatal et postnatal chez le rat avec l'acoramidis, une diminution de la survie et du poids des rats ainsi que des déficits d'apprentissage ont été observés après l'administration de la dose maternelle pendant la gestation et l'allaitement avec des doses d'acoramidis de 1 000 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle sévère, y compris des mortalités et une perte de poids pendant la période d'organogenèse, a également été observée à cette dose. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) dans l'étude de toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez le rat a été établie à la dose testée de 350 mg/kg/jour d'acoramidis. Les valeurs de l'ASC étaient environ 21 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose clinique d'acoramidis.

Aucune étude de transfert placentaire et d'excrétion dans le lait n'a été conduite chez les animaux.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)  
Croscarmellose sodique (E 468)  
Silice colloïdale hydratée (E 551)  
Stéarate de magnésium (E 470b)

#### Pelliculage

Copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de polyéthylène glycol (E 1209)  
Talc (E 553b)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Monocaprylocaprate de glycérol de type I (E 471)  
Alcool polyvinylique (E 1203)

#### Encre d'imprimerie

Oxyde de fer noir (E 172)  
Propylène glycol (E 1520)  
Hypromellose 2910 (E 464)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées à double cavité en PVC/PCTFE recouvertes d'une feuille d'aluminium

Conditionnements : 120 comprimés dans 6 plaquettes alvéolées, chacune avec 10 cavités  
(2 comprimés par cavité)

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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**

BridgeBio Europe B.V.  
Weerdestein 97  
Amsterdam, 1083 GG  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1906/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

02/2025

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