

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni penna preriempita contiene 45 mg di eplontersen (come eplontersen sodico) in 0,8 mL di soluzione.

Ogni mL contiene 56 mg di eplontersen (come eplontersen sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a gialla (pH di circa 7,4 e osmolalità tra 250 e 330 mOsm/kg).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Wainzua è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (*hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, ATTRv) in pazienti adulti con polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere prescritto e supervisionato da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina.

#### Posologia

La dose raccomandata di eplontersen è di 45 mg somministrati mensilmente.

Per i pazienti trattati con Wainzua si consiglia un'integrazione di vitamina A compresa approssimativamente tra 2 500 UI e 3 000 UI al giorno, ma non superiore (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi (vedere paragrafo 5.1).

La decisione di continuare il trattamento in quei pazienti la cui malattia progredisce allo stadio 3 della polineuropatia deve essere presa a discrezione del medico sulla base della valutazione complessiva del beneficio e del rischio.

#### *Dose dimenticata*

Se viene dimenticata una dose di Wainzua, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa a intervalli mensili a partire dalla data dell'ultima dose; non deve essere somministrata una dose doppia.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]  $\geq 45$  e  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Eplontersen non è stato studiato nei pazienti con eGFR  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2) e deve essere utilizzato in questi pazienti solo se il beneficio clinico atteso supera il potenziale rischio.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Eplontersen non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e deve essere utilizzato in questi pazienti solo se il beneficio clinico atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti sottoposti a trapianto di fegato*

La sicurezza e l'efficacia di Wainzua non sono state valutate nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Non ci sono dati disponibili.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Wainzua nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Wainzua è per uso sottocutaneo. Wainzua è una penna preriempita esclusivamente monouso.

La prima iniezione somministrata dal paziente o da chi lo assiste deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario adeguatamente qualificato. I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere formati alla somministrazione sottocutanea di Wainzua.

La penna preriempita deve essere estratta dal frigorifero almeno 30 minuti prima dell'uso, in modo che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Non devono essere utilizzati altri metodi di riscaldamento.

Ispezionare visivamente la soluzione prima dell'uso. La soluzione deve apparire da incolore a gialla. Non utilizzare se prima della somministrazione si osserva torbidezza, presenza di particolato o un'alterazione del colore.

In caso di autosomministrazione, Wainzua deve essere iniettato nell'addome o nella parte superiore della coscia. Se l'iniezione è somministrata da una persona che assiste il paziente, è possibile effettuarla anche nella parte posteriore del braccio.

Wainzua non deve essere iniettato nella cute contusa, dolente, arrossata o indurita, nelle cicatrici o nella cute lesionata e l'area attorno all'ombelico deve essere evitata.

Le istruzioni complete per la somministrazione con penna preriempita sono fornite nelle "Istruzioni per l'uso".

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Carenza di vitamina A

Sulla base del meccanismo d'azione, si prevede che Wainzua riduca i livelli sierici di vitamina A (retinolo) al di sotto dei valori normali (vedere paragrafo 5.1). I livelli sierici di vitamina A al di sotto del limite inferiore della norma devono essere corretti ed eventuali sintomi o segni oculari correlati a carenza di vitamina A devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con Wainzua.

I pazienti che ricevono Wainzua devono assumere un'integrazione di vitamina A per via orale, compresa tra 2 500 UI (donne) e 3 000 UI (uomini) al giorno, senza superare tali dosi, per ridurre il rischio potenziale di sintomi oculari dovuti a carenza di vitamina A. Si raccomanda di effettuare una valutazione oftalmologica se i pazienti sviluppano sintomi oculari compatibili con carenza di vitamina A, tra cui visione notturna ridotta o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento della cornea o perforazione della cornea.

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, sia livelli troppo alti che troppo bassi di vitamina A possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Se una donna intende iniziare una gravidanza, Wainzua e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti, e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e devono tornare alla normalità prima di tentare il concepimento.

In caso di gravidanza non programmata, Wainzua deve essere interrotto. A causa della lunga emivita di eplontersen (vedere paragrafo 5.2), può svilupparsi una carenza di vitamina A anche dopo la cessazione del trattamento. Non può essere data alcuna raccomandazione in merito alla prosecuzione o all'interruzione dell'integrazione con vitamina A durante il primo trimestre di una gravidanza non programmata. Se si continua l'integrazione con vitamina A, la dose giornaliera non deve superare le 3 000 UI al giorno, a causa della mancanza di dati che supportino dosi più elevate. Successivamente, l'integrazione con vitamina A da 2 500 UI a 3 000 UI al giorno deve essere ripresa nel secondo e terzo trimestre se i livelli sierici di vitamina A non sono ancora tornati alla normalità, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Non è noto se l'integrazione di vitamina A in gravidanza sia sufficiente a prevenire la carenza di vitamina A nel caso in cui la donna incinta continui a ricevere Wainzua. Tuttavia, è improbabile che l'aumento dell'integrazione di vitamina A al di sopra della dose giornaliera raccomandata durante la gravidanza possa correggere i livelli sierici di retinolo a causa del meccanismo d'azione di eplontersen, e questo aumento potrebbe essere dannoso per la madre e il feto.

##### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,8 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Studi *in vitro* indicano che eplontersen non è un substrato né un inibitore dei trasportatori, non interagisce con medicinali ad alta affinità di legame con le proteine plasmatiche e non è un inibitore né un induttore degli enzimi CYP.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Wainzua ridurrà i livelli plasmatici di vitamina A, una vitamina fondamentale per il normale sviluppo del feto. Non è noto se l'integrazione di vitamina A sia sufficiente a ridurre il rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4). Per questo motivo, prima di iniziare la terapia con Wainzua si deve escludere una gravidanza e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci.

Se una donna intende iniziare una gravidanza, il trattamento con Wainzua e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti; i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e devono tornare alla normalità prima di tentare il concepimento (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di vitamina A possono rimanere ridotti per più di 15 settimane dopo l'ultima dose di trattamento.

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di eplontersen nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio teratogeno derivante dallo sbilanciamento dei livelli di vitamina A, Wainzua non deve essere utilizzato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive efficaci. In caso di gravidanza, deve essere effettuato un attento monitoraggio del feto e dello stato della vitamina A, soprattutto durante il primo trimestre (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento

Non è noto se eplontersen o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il neonato allattato non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con Wainzua, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili informazioni relative agli effetti di eplontersen sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Eplontersen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti durante il trattamento con eplontersen sono state vitamina A diminuita (97% dei pazienti) e vomito (9% dei pazienti).

##### Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza rispecchiano l'esposizione a Wainzua in 144 pazienti con polineuropatia da ATTRv (ATTRv-PN) randomizzati a ricevere eplontersen e che hanno ricevuto almeno una dose di eplontersen. 130 pazienti hanno completato il trattamento con eplontersen fino alla Settimana 85. La durata media del trattamento è stata di 541 giorni (intervallo: 57-582 giorni).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti in ordine decrescente di frequenza e quindi in ordine decrescente di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); molto raro ( $< 1/10\,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate per Wainzua**

| Classificazione per sistemi e organi                                   | Reazione avversa             | Frequenza     |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|
| Patologie gastrointestinali                                            | Vomito                       | Comune        |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Eritema in sede di iniezione | Comune        |
|                                                                        | Dolore in sede di iniezione  | Comune        |
|                                                                        | Prurito in sede di iniezione | Comune        |
| Esami diagnostici                                                      | Vitamina A diminuita         | Molto comune* |

\* Sulla base dei risultati di laboratorio che indicano livelli di vitamina A al di sotto del limite inferiore della norma durante lo studio.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di eplontersen. In caso di sovradosaggio, devono essere fornite cure mediche di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX21.

#### Meccanismo d'azione

Eplontersen è un oligonucleotide antisense (ASO) gapmer chimerico, modificato con 2'-O-2-metossietile (2'-MOE) e coniugato con N-acetilgalattosamina (GalNAc), avente una struttura mista costituita da legami internucleotidici fosforotioati e fosfodiesteri. Il coniugato GalNAc consente il rilascio mirato dell'ASO agli epatociti. Il legame selettivo di eplontersen all'RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (TTR) all'interno degli epatociti provoca la degradazione sia dell'mRNA della TTR mutato sia dell'mRNA della TTR *wild type* (normale). Questo impedisce la sintesi epatica della proteina TTR, con conseguente riduzione significativa dei livelli di proteina TTR mutata e *wild type* secreta dal fegato nella circolazione.

## Effetti farmacodinamici

Nello studio clinico condotto su pazienti con ATTRv-PN trattati con eplontersen è stata osservata una riduzione delle concentrazioni sieriche di TTR già alla prima valutazione (Settimana 5), e la riduzione delle concentrazioni di TTR è proseguita fino alla Settimana 35. È stata osservata una riduzione sostenuta della concentrazione di TTR per l'intera durata del trattamento (85 settimane). Durante il trattamento con eplontersen, la media (DS) della riduzione percentuale della TTR sierica rispetto al basale è stata dell'82,1% (11,7) alla Settimana 35, dell'83,0% (10,4) alla Settimana 65 e dell'81,8% (13,4) alla Settimana 85. Una simile riduzione delle concentrazioni sieriche di TTR rispetto al basale è stata osservata, indipendentemente da sesso, etnia, età, regione, peso corporeo, stato di cardiomiopatia, terapia pregressa, stato della mutazione Val30Met, stadio della malattia e diagnosi clinica di cardiomiopatia amiloide familiare al basale.

La TTR è una proteina trasportatrice della proteina 4 legante il retinolo, che è la principale trasportatrice della vitamina A (retinolo). Pertanto, si prevede che una riduzione della TTR plasmatica comporti una riduzione dei livelli plasmatici di retinolo al di sotto del limite inferiore della norma.

## Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eplontersen sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto (NEURO-TTRansform) che ha incluso in totale 168 pazienti adulti con ATTRv-PN. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 6:1 a ricevere un'iniezione sottocutanea di eplontersen 45 mg ogni 4 settimane (N=144) o di inotersen 284 mg ogni settimana (N=24) come gruppo di riferimento. Dei 144 pazienti randomizzati a eplontersen, 140 (97,2%) hanno completato il trattamento fino alla Settimana 35, 135 (93,8%) hanno completato il trattamento fino alla Settimana 65.

Un controllo esterno con placebo consisteva in una coorte di pazienti trattati con placebo provenienti dallo studio registrativo di inotersen (NEURO-TTR): uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, condotto su pazienti adulti con ATTRv-PN. Questa coorte ha ricevuto iniezioni sottocutanee di placebo una volta alla settimana. Entrambi gli studi hanno impiegato identici criteri di eleggibilità.

Le caratteristiche del gruppo trattato con eplontersen e del gruppo esterno trattato con placebo erano generalmente simili, e nell'analisi statistica prespecificata sono state considerate le potenziali disuguaglianze nei principali parametri basali (stato della mutazione Val30Met, stadio della malattia e terapia pregressa).

Dei 144 pazienti randomizzati a eplontersen, l'età mediana dei pazienti al basale era di 51,5 anni (intervallo 24-82), il 30,6% aveva un'età  $\geq 65$  anni e il 69,4% dei pazienti era di sesso maschile. Erano rappresentate venti (20) diverse varianti di TTR: Val30Met (59,0%), Phe64Leu (3,5%), Leu58His (2,8%), Thr60Ala (2,8%), Val122Ile (2,8%), Ser77Tyr (2,1%), Ser50Arg (1,4%), Thr49Ala (0,7%), Glu89Gln (0,7%) e Altro (24,3%, che include Ala97Ser (15%)). Al basale, il 79,9% dei pazienti presentava una malattia di stadio 1 (deambulazione integra; neuropatia sensoriale, motoria e autonoma lieve agli arti inferiori) e il 20,1% aveva una malattia di stadio 2 (richiesta assistenza per la deambulazione; compromissione moderata degli arti inferiori, degli arti superiori e del tronco), mentre non vi erano pazienti con malattia in stadio 3. Il 69,4% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza un trattamento con tafamidis o diflunisal.

Nell'analisi alla Settimana 66, gli endpoint co-primari includevano la variazione percentuale rispetto al basale della concentrazione sierica di TTR alla Settimana 65, la variazione rispetto al basale nel punteggio mNIS+7 e la variazione rispetto al basale nel punteggio totale Norfolk QoL-DN alla Settimana 66, il tutto quando eplontersen è stato confrontato con il placebo.

L'mNIS+7 è una valutazione oggettiva della neuropatia e comprende i punteggi compositi NIS e Modified +7. Nella versione del punteggio mNIS+7 utilizzata nello studio, il NIS misura

oggettivamente i deficit della funzione dei nervi cranici, della forza muscolare, dei riflessi e della funzione sensitiva, mentre il Modified +7 valuta la risposta della frequenza cardiaca alla respirazione profonda, i test sensoriali quantitativi (pressione al tatto e dolore da calore) e l'elettrofisiologia dei nervi periferici. La versione validata del punteggio mNIS+7 utilizzata nello studio aveva un intervallo compreso tra -22,3 e 346,3 punti, dove a punteggi più alti corrispondeva una forma più severa della malattia.

La scala Norfolk QoL-DN è una valutazione riferita dal paziente che misura l'esperienza soggettiva della neuropatia nei seguenti domini: funzionamento fisico/neuropatia delle grandi fibre, attività della vita quotidiana, sintomi, neuropatia delle piccole fibre e neuropatia autonoma. La versione del Norfolk QoL-DN utilizzata nello studio aveva un intervallo compreso tra -4 e 136 punti, dove a punteggi più alti corrispondeva un grado di compromissione maggiore.

Altri endpoint secondari sono stati formalmente esaminati in modo gerarchico nell'analisi della Settimana 66 e hanno incluso: la variazione rispetto al basale dei sintomi della neuropatia e la variazione del punteggio, nel punteggio riassuntivo della componente fisica del questionario di salute a 36 voci (*Short Form 36-item Health Survey*) (versione 2), nel punteggio di disabilità della polineuropatia e nello stato nutrizionale (indice di massa corporea modificato).

Il trattamento con eplontersen nello studio NEURO-TTTransform ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint sia alla Settimana 35 che alla Settimana 66 (vedere Tabella 2) rispetto al gruppo placebo esterno (tutti i valori di  $p < 0,0001$ ).

**Tabella 2: Riassunto dei risultati clinici di efficacia dello studio NEURO-TTRansform**

| Analisi/Endpoint                                                                                  | Media (DS)    |                | Variazione LSM/Variazione Percentuale rispetto al basale, (ES stimato) [IC al 95%] |                                  | Eplontersen - Placebo* Differenza LSM [IC al 95%] | p-value    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                   | Placebo*      | Eplontersen    | Placebo*                                                                           | Eplontersen                      |                                                   |            |
| <b>Set di analisi della sicurezza</b>                                                             | <b>N = 60</b> | <b>N = 144</b> | <b>N = 60</b>                                                                      | <b>N = 144</b>                   |                                                   |            |
| <i>TTR sierica, g/L<sup>1</sup></i>                                                               |               |                |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Basale                                                                                            | 0,15 (0,04)   | 0,23 (0,08)    |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Settimana 35                                                                                      |               |                | -14,7% (2,2)<br>[-18,96; -10,44]                                                   | -81,3% (1,8)<br>[-84,83; -77,71] | -66,6%<br>[-71,61; -61,53]                        | p < 0,0001 |
| Settimana 65                                                                                      | 0,14 (0,04)   | 0,04 (0,02)    | -10,2% (2,2)<br>[-14,43; -5,87]                                                    | -80,2% (1,8)<br>[-83,75; -76,72] | -70,1%<br>[-75,02; -65,15]                        | p < 0,0001 |
| <i>Punteggio composito mNIS+7<sup>1</sup></i>                                                     |               |                |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Basale                                                                                            | 74,1 (39,0)   | 79,8 (42,3)    |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Settimana 35                                                                                      |               |                | 9,9 (1,9)<br>[6,29; 13,56]                                                         | 1,1 (1,8)<br>[-2,47; 4,77]       | -8,8<br>[-13,21; -4,34]                           | p = 0,0001 |
| Settimana 66                                                                                      | 96,6 (50,2)   | 79,7 (44,9)    | 26,3 (2,6)<br>[21,32; 31,38]                                                       | 3,2 (2,5)<br>[-1,75; 8,18]       | -23,1<br>[-29,26; -17,01]                         | p < 0,0001 |
| <i>Punteggio totale Norfolk QOL-DN<sup>1</sup></i>                                                |               |                |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Basale                                                                                            | 48,6 (27,0)   | 43,3 (26,2)    |                                                                                    |                                  |                                                   |            |
| Settimana 35                                                                                      |               |                | 8,4 (2,1)<br>[4,30; 12,58]                                                         | -2,8 (2,1)<br>[-6,87; 1,19]      | -11,3<br>[-16,26; -6,30]                          | p < 0,0001 |
| Settimana 66                                                                                      | 58,9 (32,0)   | 35,6 (26,3)    | 13,7 (2,4)<br>[8,92; 18,50]                                                        | -5,5 (2,4)<br>[-10,19; -0,91]    | -19,3<br>[-24,99; -13,53]                         | p < 0,0001 |
| <b>Set di analisi completa</b>                                                                    | <b>N = 59</b> | <b>N = 141</b> | <b>N = 59</b>                                                                      | <b>N = 141</b>                   |                                                   |            |
| Sintomi neuropatici e variazione del punteggio, Settimana 66 <sup>2</sup>                         |               |                | 8,2<br>[6,24; 10,12]                                                               | -0,0<br>[-1,92; 1,86]            | -8,2<br>[-10,65; -5,76]                           | p < 0,0001 |
| Punteggio della componente fisica del questionario di salute a 36 voci, Settimana 65 <sup>2</sup> |               |                | -4,46<br>[-6,139; -2,770]                                                          | 0,85<br>[-0,711; 2,412]          | 5,31<br>[3,195; 7,416]                            | p < 0,0001 |
| Indice di massa corporea modificato, Settimana 65 <sup>2</sup>                                    |               |                | -90,8<br>[112,84; -68,69]                                                          | -8,1<br>[-28,55; 12,42]          | 82,7<br>[54,64; 110,76]                           | p < 0,0001 |

\* Gruppo placebo esterno proveniente da un'altra sperimentazione randomizzata e controllata (NEURO-TTR).

<sup>1</sup> Dati basati su un ANCOVA con un approccio di imputazione multipla basato sui riferimenti per i dati mancanti aggiustati per pesi di punteggio di propensione con effetti categoriali fissi per trattamento, tempo, interazione trattamento-tempo, stadio della malattia, mutazione Val30M, terapia precedente, covariate fisse per il valore basale e l'interazione basale-tempo. Nell'approccio di imputazione basato sul riferimento, i dati mancanti nel gruppo placebo e i dati mancanti nel gruppo di trattamento eplontersen durante il trattamento sono imputati sotto un'assunzione di mancanza casuale all'interno del braccio di trattamento. Per un paziente nel gruppo di trattamento con eplontersen che ha interrotto il trattamento, i dati mancanti sono stati imputati al gruppo placebo.

<sup>2</sup> Basato su un modello MMRM aggiustato per pesi di punteggio di propensione, con effetti categoriali fissi per trattamento, tempo, interazione trattamento-tempo, stadio della malattia, mutazione Val30M, terapia pregressa, covariate fisse per il valore basale e l'interazione basale-tempo.

ANCOVA = analisi della covarianza; IC = intervallo di confidenza; LSM = media dei minimi quadrati; MMRM = modello a effetti misti per misure ripetute; mNIS+7 = punteggio di compromissione neuropatica modificato

+7; N = numero di partecipanti nel gruppo; Norfolk QoL-DN = questionario Norfolk sulla qualità della vita – neuropatia diabetica; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TTR = transtiretina.

L'endpoint secondario del cambiamento dal basale nel punteggio di disabilità da polineuropatia (PND) alla Settimana 65 è risultato statisticamente significativo a favore di eplontersen ( $p = 0,02$ ). Un numero maggiore di pazienti nel gruppo eplontersen ha mostrato un miglioramento rispetto al basale nel punteggio PND rispetto al gruppo placebo esterno (5,7% vs 3,4%) e un numero minore di pazienti nel gruppo eplontersen ha mostrato un peggioramento rispetto al basale rispetto al gruppo placebo esterno (12,8% vs 22,0%).

I pazienti trattati con eplontersen hanno mostrato miglioramenti simili rispetto al placebo nella riduzione della concentrazione sierica di TTR, del punteggio composito mNIS+7 e del punteggio totale Norfolk QoL-DN in tutti i sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, regione, stato della mutazione Val30Met, stato della cardiomiopatia, diagnosi clinica di cardiomiopatia amiloide familiare al basale e stadio della malattia.

Fino alla fine del trattamento con eplontersen alla Settimana 85, la riduzione della concentrazione di TTR e l'effetto osservato nel punteggio composito mNIS+7 sono stati mantenuti e il punteggio totale medio Norfolk QoL-DN è rimasto stabile.

### *Immunogenicità*

Nello studio clinico condotto su pazienti con ATTRv-PN, dopo un periodo di trattamento di 84 settimane (durata media del trattamento di 561 giorni (80 settimane), intervallo: 57-582 giorni), 58 pazienti (40,3%) hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento. Gli ADA contro eplontersen tendevano ad essere persistenti con insorgenza tardiva (insorgenza mediana di 223 giorni) e basso titolo (titolo di picco mediano di 200). Nei pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-eplontersen, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo sull'efficacia, sulla sicurezza, sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica di eplontersen.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con eplontersen in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di Wainzua sono state valutate misurando le concentrazioni plasmatiche di eplontersen dopo somministrazione sottocutanea di dosi singole e multiple (una volta ogni 4 settimane) in soggetti sani e di dosi multiple (una volta ogni 4 settimane) in pazienti con ATTRv-PN.

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, eplontersen viene assorbito rapidamente nella circolazione sistemica con un tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime di circa 2 ore, in base alle stime di popolazione. Le stime di popolazione delle concentrazioni massime allo stato stazionario ( $C_{max}$ ), delle concentrazioni minime ( $C_{trough}$ ) e dell'area sotto la curva ( $AUC_{\tau}$ ) erano rispettivamente di 0,218  $\mu\text{g/mL}$ , 0,0002  $\mu\text{g/mL}$  e 1,95  $\mu\text{g h/mL}$  dopo una dose di 45 mg somministrata una volta ogni 4 settimane nei pazienti con ATTRv-PN. Non è stato osservato alcun accumulo di eplontersen nel plasma per  $C_{max}$  e  $AUC$  dopo somministrazioni ripetute (una volta ogni 4 settimane). È stato osservato un accumulo per  $C_{trough}$  e lo stato stazionario è stato raggiunto dopo circa 17 settimane.

### Distribuzione

Eplontersen presenta un'alta affinità di legame con le proteine plasmatiche umane (> 98%). Secondo le stime di popolazione, il volume di distribuzione centrale apparente è pari a 12,9 L e il volume di distribuzione periferico apparente è 11 100 L. Si prevede che eplontersen si distribuisca principalmente nel fegato e nella corticale renale dopo somministrazione sottocutanea.

### Biotrasformazione

Eplontersen viene metabolizzato dalle endo- ed esonucleasi all'interno del fegato in corti frammenti oligonucleotidici di dimensioni variabili. Non sono stati osservati metaboliti circolanti principali negli esseri umani. I farmaci oligonucleotidici, incluso eplontersen, non vengono metabolizzati dagli enzimi CYP.

### Eliminazione

Eplontersen viene eliminato principalmente per via metabolica, seguita dall'escrezione renale dei metaboliti oligonucleotidici corti. La frazione media di ASO immodificata eliminata nelle urine è risultata inferiore all'1% della dose somministrata entro 24 ore. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 3 settimane, in base alle stime di popolazione.

### Linearità/Non linearità

Si è osservato che la  $C_{max}$  e l'AUC di eplontersen aumentano in modo leggermente superiore rispetto all'aumento proporzionale della dose, in seguito a dosi singole sottocutanee comprese tra 45 e 120 mg (ovvero da 1 a 2,7 volte la dose raccomandata) in volontari sani.

### Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, è improbabile che il peso corporeo, il sesso, l'etnia e lo stato della mutazione Val30Met abbiano effetti clinicamente significativi sull'esposizione a eplontersen. Tuttavia, le valutazioni definitive sono state limitate in quanto le covariate erano limitate da numeri complessivamente bassi.

#### *Pazienti anziani*

Non sono state osservate differenze complessive nella farmacocinetica tra pazienti adulti e pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni).

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di eplontersen. Un'analisi farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha mostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di eplontersen sulla base di una compromissione renale lieve e moderata ( $eGFR \geq 45$  e  $< 90$  mL/min). Eplontersen non è stato studiato in pazienti con  $eGFR < 45$  mL/min né in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione epatica su eplontersen. Un'analisi farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha mostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di eplontersen sulla base di una compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq 1 \times ULN$  e  $AST > 1 \times ULN$ , oppure bilirubina totale  $> 1,0$  a  $1,5 \times ULN$  e qualsiasi valore di AST). Eplontersen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale  $> 1,5$  a  $3 \times ULN$  e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina totale  $> 3$  a  $10 \times ULN$  e qualsiasi valore di AST), né in pazienti che hanno subito trapianto di fegato.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicologia generale

La somministrazione ripetuta di eplontersen a 24 mg/kg/settimana per 13 settimane oppure a 25 mg/kg/mese per 9 mesi nelle scimmie ha ridotto i livelli della proteina plasmatica TTR rispettivamente del 69% e del 52%. Non sono emersi risultati tossicologicamente rilevanti in relazione a questa inibizione farmacologica dell'espressione della TTR.

La maggior parte dei risultati osservati dopo somministrazioni ripetute per via sottocutanea fino a 6 mesi nei topi e 9 mesi nelle scimmie erano non avversi e correlati all'assorbimento e all'accumulo di eplontersen da parte di vari tipi di cellule in più organi di tutte le specie animali testate, inclusi monociti/macrofagi, epitelio dei tubuli prossimali renali, cellule di Kupffer nel fegato e infiltrati di cellule istiocitarie nei linfonodi e nelle sedi di iniezione.

In una singola scimmia nello studio di tossicità della durata di 13 settimane, è stata osservata una severa riduzione della conta piastrinica associata a emorragia spontanea, presentatasi come ematoma e petecchie, alla dose più alta esaminata (24 mg/kg/settimana). Non sono stati osservati simili risultati nelle scimmie trattate al NOAEL di 6 mg/kg/settimana, che corrisponde a più di 70 volte l'AUC umana alla dose terapeutica di eplontersen raccomandata.

#### Genotossicità/Cancerogenicità

Eplontersen non ha evidenziato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo* e non è risultato cancerogeno nei topi transgenici ras.H2.

#### Tossicità della riproduzione

Eplontersen non ha avuto effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale nei topi fino a 38 volte (in base alla dose equivalente umana) rispetto alla dose mensile raccomandata di 45 mg. Eplontersen non è farmacologicamente attivo nei topi. Di conseguenza, in questo studio è stato possibile rilevare soltanto gli effetti legati alla chimica di eplontersen. Tuttavia, nei topi non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale con un analogo di eplontersen specifico per topi, che è stato associato a un'inibizione > 90% dell'espressione dell'mRNA di TTR.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Disodio idrogeno fosfato anidro  
Sodio cloruro  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

Wainzua può essere conservato nell'imballaggio originale fuori dal frigorifero a temperatura inferiore a 30 °C fino a 6 settimane. Se non utilizzato entro 6 settimane, deve essere smaltito.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,8 mL di soluzione sterile in siringa monouso di vetro tipo I con ago in acciaio inossidabile 27 G da ½ pollice (12,7 mm), protezione rigida dell'ago e gommino in elastomero clorobutilico siliconato in una penna preriempita.

Confezione da una penna preriempita monouso.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1875/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06 marzo 2025

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

26 gennaio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.