

NOTES D'INFORMATION

**NOTE D'INFORMATION PRESCRIPTEUR
NOTICE PATIENT**

NOTE D'INFORMATION PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lumevoq 4,4 x 10¹² génomes de vecteur /mL, suspension injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Lenadogene nolparvovec est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, utilisant la capside d'un virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour transférer la séquence d'ADN nucléaire qui sera traduite en protéine NADH déshydrogénase humaine sauvage 4 (ND4). Lenadogene nolparvovec est dérivé d'un AAV sauvage de sérotype 2 et qui a été modifié grâce à des techniques d'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon de lenadogene nolparvovec contient un volume de 250 microlitres de suspension injectable contenant 1,1 x 10¹² génomes de vecteur (VG) (4,4 x 10¹² VG/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension limpide, incolore et iso-osmotique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit par un médecin qualifié et expérimenté dans la prise en charge de la NOHL et administré par un médecin qualifié et expérimenté dans l'administration d'injections intravitréennes (IVT).

Posologie

Les patients recevront une dose unique de 1.3 x 10¹¹ VG de lenadogene nolparvovec dans chaque œil, administrée par IVT, dans un volume total de 30 microlitres/œil.

Selon la posologie recommandée, chaque dose administrée de lenadogene nolparvovec contient 1.3 x 10¹¹ VG dans un volume à injecter de 30 microlitres.

L'administration peut être réalisée au cours d'une même visite (c'est-à-dire qu'un patient peut recevoir une IVT dans chaque œil au cours d'une même journée lors de deux procédures distinctes) ou successivement sur deux jours consécutifs.

Prémédication

Un traitement prophylactique par corticostéroïdes oraux et topiques peut être instauré avant l'IVT et poursuivi après l'IVT, sur décision du médecin, afin d'éviter la survenue d'une inflammation intraoculaire (voir rubrique 4.3).

Un agent réducteur de pression intraoculaire (PIO) peut être administré avant l'IVT à la discrétion du médecin, afin d'éviter une éventuelle augmentation de la PIO (voir rubrique 4.3).

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de lenadogene nolparavec chez les patients âgés de ≥ 75 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire pour les patients âgés.

Insuffisance hépatique et rénale

La sécurité et l'efficacité de lenadogene nolparavec n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune donnée n'est disponible. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de lenadogene nolparavec chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de lenadogene nolparavec chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'est pas justifiée dans l'indication perte de la vision due à la NOHL induite par une mutation m.11778G>A confirmée du gène mitochondrial *ND4*.

Mode d'administration

L'administration de lenadogene nolparavec par injection intravitréenne doit être réalisée en salle d'intervention dans des conditions d'asepsie contrôlées. Une anesthésie et une aseptie adéquates doivent être maintenues, notamment grâce à l'utilisation d'un microbicide topique à large spectre (par ex., povidone iodée appliquée sur la peau périoculaire, la paupière et la surface oculaire).

L'aiguille doit être introduite 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume d'injection de 30 microlitres est ensuite injecté. Immédiatement après l'IVT, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle augmentation de la PIO (voir rubrique 4.3). Une surveillance appropriée peut comprendre un contrôle de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie et un traitement doit être administré en cas de PIO élevée persistante nécessitant une intervention.

Après l'IVT, les patients doivent signaler immédiatement tout symptôme suggérant une endophtalmie (par exemple, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble) (voir rubriques 4.3 et 4.7).

Lenadogene nolparavec est présenté dans un flacon unidose pour administration unique dans un œil. Chaque œil à traiter reçoit le traitement par IVT, sous forme de deux procédures distinctes.

Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination du lenadogene nolparavec, voir la rubrique 6.6.

4.2. Contre-indications

- Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection oculaire ou périoculaire.
- Inflammation intraoculaire active.

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et l'identification du patient doivent être conservés pendant une période de 30 ans après l'expiration du produit.

Examen à la lampe à fente

Avant administration, un examen à la lampe à fente doit être réalisé pour s'assurer de l'absence de contre-indication à l'IVT. En cas d'infection oculaire ou périoculaire ou d'une inflammation intraoculaire active, le traitement doit être différé jusqu'à la résolution de l'infection ou de l'inflammation.

Réactions liées à l'injection intravitréenne

Les IVT peuvent être associées aux réactions suivantes : endophtalmie, décollement rhéomatogène de la rétine, déchirure rétinienne et cataracte traumatique iatrogène. Veiller à toujours utiliser des techniques adéquates d'asepsie lors de l'administration de lenadogene nolpharvec. En outre, les patients doivent être surveillés pendant la semaine qui suit l'injection afin de pouvoir traiter au plus vite une éventuelle infection. Demander aux patients de signaler immédiatement tout symptôme suggérant une endophtalmie ou l'un des événements mentionnés ci-dessus.

Surveillance et prise en charge de la PIO et de l'inflammation intraoculaire

L'inflammation intraoculaire, généralement d'intensité légère, est l'effet indésirable le plus fréquent de lenadogene nolpharvec et peut être accompagnée d'une augmentation de la PIO secondaire à l'inflammation intraoculaire (voir rubrique 4.7). Un autre effet indésirable possible lié à l'IVT est une élévation aiguë de la PIO en raison de l'augmentation du volume intraoculaire (voir rubrique 4.7). Un agent réducteur de PIO peut être administré avant l'IVT, afin d'éviter une éventuelle élévation aiguë de la PIO (voir rubrique 4.1).

La PIO et l'inflammation intraoculaire doivent être surveillées avant et après l'administration de lenadogene nolpharvec et prises en charge de manière adéquate.

- Avant l'administration, bien tenir compte des risques liés à l'IVT de lenadogene nolpharvec chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la PIO ou des facteurs de risque d'inflammation intraoculaire.
- Surveiller la PIO et la perfusion de la tête du nerf optique immédiatement après l'IVT et prévoir une prise en charge appropriée.
- Surveiller également les patients régulièrement afin de détecter une éventuelle inflammation intraoculaire pouvant être accompagnée d'une augmentation de la PIO.
- Les corticostéroïdes topiques (et les corticostéroïdes oraux si besoin) sont efficaces dans la prise en charge de l'inflammation intraoculaire associée à l'administration de lenadogene nolpharvec ; ces derniers doivent être administrés si cela est médicalement justifié.
- Les agents topiques réducteurs de PIO (et les agents oraux si besoin) sont efficaces pour réduire l'augmentation aiguë de la PIO associée à l'IVT, ainsi que l'augmentation de la PIO associée à l'inflammation intraoculaire.

Les risques attendus après administration de lenadogene nolpharvec peuvent être limités par des mesures telles que le suivi clinique rapproché et la déclaration immédiate des symptômes par le patient. Il est recommandé de surveiller les patients régulièrement et fréquemment avec des mesures de la PIO ainsi que des examens ophtalmologiques afin de détecter la survenue d'une éventuelle inflammation intraoculaire.

Corticostéroïdes

Il est recommandé d'administrer un traitement corticoïdes par voie orale pour prévenir la survenue d'une inflammation intraoculaire.

Le traitement corticoïdes par voie orale (Prednisone ou équivalent) est à administrer selon les modalités suivantes :

- 40 mg la veille de l'injection, puis
- 40 mg le jour de l'injection, puis
- • 40 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • 30 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • 20 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • 15 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • 10 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • 5 mg par jour pendant 1 semaine, puis
- • Arrêt.

Le médecin devra adapter la durée du traitement par corticostéroïdes à l'état ophtalmologique du patient.

Excrétion

Bien que le vecteur ne soit pas répliatif, une excrétion – transitoire et faible – du vecteur viral dans les larmes et le sang des patients est susceptible de survenir au maximum dans les 2 semaines suivant le traitement.

Au cours du mois suivant le traitement par lenadogene nolparvovec, il est conseillé aux patients et au personnel soignant de manipuler avec précaution tout matériel généré par les pansements, ou en contact avec les larmes, les sécrétions nasales ou le sang des patients, en portant des gants et en conservant le matériel dans des poches scellées jusqu'à son élimination (voir rubrique 6.6).

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par lenadogene nolparvovec ne doivent pas effectuer de don de sang, d'organe, de tissu et de cellules à des fins de greffe.

Teneur en sodium

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

Teneur en potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans potassium ».

4.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction entre lenadogene nolparvovec et les corticostéroïdes n'a été observée dans les études cliniques. Il n'existe aucune interaction cliniquement significative connue.

4.5. Fertilité, grossesse et allaitement

D'après les données des études non-cliniques et cliniques issues des essais sur les vecteurs AAV2, et compte tenu de la voie d'administration IVT de lenadogene nolparvovec, une transmission accidentelle de vecteurs AAV aux lignées germinales est très peu probable (voir rubrique 5.3).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace à partir du jour de l'IVT et jusqu'à au moins 6 mois après avoir reçu le traitement par lenadogene nolparvovec.

Hommes

Les hommes qui sont traités par lenadogene nolparvovec ou qui sont les partenaires sexuels de femmes traitées par lenadogene nolparvovec doivent utiliser des préservatifs à partir du jour de l'IVT et jusqu'à au moins 6 mois après avoir reçu le traitement.

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible concernant la sécurité de l'utilisation de lenadogene nolparvovec chez la femme enceinte.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal. Lenadogene nolparvovec n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Lenadogene nolparvovec n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si lenadogene nolparvovec est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Lenadogene nolparvovec n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de lenadogene nolparvovec sur la fertilité. Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas été évalués lors des études effectuées chez l'animal.

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

L'injection de lenadogene nolparvovec exerce un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison des troubles passagers de la vision associés à l'injection ou à l'examen oculaire, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines avant une récupération suffisante de leur fonction visuelle.

4.7. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'inflammation intraoculaire, généralement d'intensité légère, est l'effet indésirable le plus fréquent de lenadogene nolparvovec (rapporté dans 73.5% des yeux). Les événements d'inflammation intraoculaire sont traités et contrôlés par un corticostéroïde local (topique) seul ou associé à un corticostéroïde oral. Les événements d'inflammation intraoculaire consistent presque tous en une inflammation de la chambre antérieure et une inflammation intermédiaire (vitréenne) ; ils ont été observés dans le segment postérieur dans seulement 1.3% des yeux.

L'autre événement indésirable notable est l'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée. L'augmentation de la PIO peut être secondaire à l'inflammation intraoculaire et/ou au traitement par corticostéroïdes topiques, ou, de façon plus aigüe, causée par le volume injecté au moment de l'IVT. Les augmentations de la PIO ont été traitées et contrôlées par des agents réducteurs locaux (topiques) seuls ou associés à un traitement systémique (inhibiteur de l'anhydrase carbonique).

L'événement indésirable oculaire lié à l'IVT le plus fréquent était la kératite ponctuée superficielle (survenue dans 25% des yeux traités).

Tableau 1. Liste des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés pendant les études cliniques sont listés ci-dessous. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes	Terme préférentiel	Fréquence
Affections oculaires	Iridocyclite	Très fréquent
	Iritis	Très fréquent
	Précipités rétrocornéens	Très fréquent
	Uvéite	Très fréquent
	Inflammation vitréenne	Très fréquent
	Cellules dans la chambre antérieure	Fréquent
	Tyndall dans la chambre antérieure	Fréquent
	Inflammation de la chambre antérieure	Fréquent
	Cataracte	Fréquent
	Hyperhémie conjonctivale	Fréquent
	Œdème conjonctival	Fréquent
	Conjonctivite	Fréquent
	Douleur oculaire	Fréquent
	Augmentation de la pression intraoculaire	Fréquent
	Adhésions de l'iris	Fréquent
	Atrophie de l'iris	Fréquent
	Anomalie de la transillumination de l'iris	Fréquent
	Œdème maculaire	Fréquent
	Hypertension oculaire	Fréquent
	Photopsie	Fréquent
	Kératite ponctuée	Fréquent
	Vasculite rétinienne	Fréquent
	Trouble visuel	Fréquent
	Cellules dans le vitré	Fréquent
	Dégénération vitréenne	Fréquent
	Décollement vitréen	Fréquent
	Myodésopsies	Fréquent
	Trouble vitréen	Fréquent
	Anisocorie	Peu fréquent
	Dépôts pigmentaires dans la chambre antérieure	Peu fréquent
	Affection conjonctivale	Peu fréquent
	Corectopie	Peu fréquent

	Affection cornéenne	Peu fréquent
	Œdème cornéen	Peu fréquent
	Opacité cornéenne	Peu fréquent
	Pigmentation cornéenne	Peu fréquent
	Irritation oculaire	Peu fréquent
	Prurit oculaire	Peu fréquent
	Complication de l'injection intraoculaire	Peu fréquent
	Affection de l'iris	Peu fréquent
	Pigmentation du cristallin	Peu fréquent
	Fibrose maculaire	Peu fréquent
	Gêne oculaire	Peu fréquent
	Hyperhémie oculaire	Peu fréquent
	Photophobie	Peu fréquent
	Réflexe pupillaire altéré	Peu fréquent
	Kyste rétinien	Peu fréquent
	Dégénération rétinienne	Peu fréquent
	Déchirure rétinienne	Peu fréquent
	Affection sclérale	Peu fréquent
	Décollement séreux rétinien	Peu fréquent
	Affection vitréenne	Peu fréquent
	Opacités du vitré	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Peu fréquent
	Douleur dentaire	Peu fréquent
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de données (annexe 1 du PUT).

4.8. Surdosage

Aucune donnée clinique de surdosage de lenadogene nolparvovec n'est disponible.

Un traitement symptomatique et de soutien, tel que jugé nécessaire par le médecin (par ex. pour la survenue éventuelle d'une inflammation intraoculaire), est recommandé en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Lenadogene nolparvovec est un médicament de thérapie génique utilisant un vecteur recombinant de virus adéno-associé de sérotype 2 (rAAV2/2), contenant un ADN complémentaire (ADNc) codant pour la protéine mitochondriale humaine sauvage NADH déshydrogénase 4 (ND4). Lenadogene nolparvovec est supposé agir à vie. Lenadogene nolparvovec a été développé pour traiter la perte de vision liée à la NOHL due à la mutation mitochondriale ponctuelle m.11778G>A du gène *ND4*; il vise

à restaurer l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire et par conséquent à empêcher la dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR). En les protégeant de la mort cellulaire programmée, lenadogene nolparvovec devrait permettre aux CGR survivantes de maintenir leur fonction de traitement des signaux visuels.

Plan de développement clinique

Trois études pivots de phase 3, REFLECT, REVERSE et RESCUE, ont évalué l'efficacité d'une unique IVT unilatérale ou bilatérale de lenadogene nolparvovec chez les patients atteints de NOHL, âgés de 15 ans et plus, ayant une perte de vision datant de moins de 12 mois de l'un ou des deux yeux due à une mutation documentée m.11778G>A du gène *ND4* et sans autre mutation NOHL primaire. Les patients devaient avoir conservé une acuité visuelle suffisante de chaque œil leur permettant de détecter les mouvements de la main (REFLECT) ou de compter les doigts (REVERSE/RESCUE):

- REFLECT a évalué l'efficacité et la sécurité d'une IVT unilatérale ou bilatérale de lenadogene nolparvovec chez 98 patients avec une perte de la vision pour au moins un œil datant de 0 à 12 mois.
- REVERSE a évalué l'efficacité et la sécurité d'une IVT unilatérale de lenadogene nolparvovec chez 37 patients avec une perte de la vision datant de 6 à 12 mois (les deux yeux atteints).
- RESCUE a évalué l'efficacité et la sécurité d'une IVT unilatérale de lenadogene nolparvovec chez 39 patients avec une perte de la vision datant de 0 à 6 mois (au moins un œil atteint).

REFLECT était une étude de phase 3, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, multicentrique et internationale, dans laquelle 98 patients ont été randomisés pour recevoir une dose unique de lenadogene nolparvovec (9×10^{10} VG/œil mesurée par qPCR à l'époque de la soumission réglementaire; 1.2×10^{11} / 1.3×10^{11} VG/œil mesurée par ddPCR) administrée soit bilatéralement soit unilatéralement (48 et 50 patients dans chacun des groupes de traitement, respectivement) ; chez les patients traités unilatéralement, l'autre œil a reçu une IVT de placebo. L'analyse principale d'efficacité a été réalisée 1,5 an après l'IVT pour la période en double insu. Un suivi à long terme, réalisé en ouvert jusqu'à 5 ans après l'IVT, a montré des résultats similaires.

Au cours des études de phase 3 REVERSE et RESCUE, randomisées, en double insu, contrôlées versus une injection simulée, multicentriques et internationales, 76 patients ont reçu une dose unique de lenadogene nolparvovec (9×10^{10} VG/œil mesurée par qPCR à l'époque de la soumission réglementaire; 1.2×10^{11} / 3.9×10^{11} / 5.0×10^{11} VG/œil mesurée par ddPCR) par IVT unilatérale, dans un œil sélectionné de façon aléatoire; l'autre œil a reçu une IVT simulée. Les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines après l'IVT dans les deux études; 62 des 72 patients ayant fini l'étude ont ensuite été inclus dans l'étude d'extension RESTORE pour un suivi de 5 ans après l'IVT. Les résultats d'efficacité à long terme 5 ans après l'IVT ont démontré la persistance de l'effet du traitement observé à 96 semaines.

La population totale des études cliniques de phase 3 (REFLECT, REVERSE, et RESCUE) est de 174 patients, comprenant une majorité d'hommes (80%). L'âge moyen au moment de la survenue de la perte de vision était de 33 ans (écart-type : 15 ans) (tranche d'âge : 15 à 74 ans). Dix-neuf patients (11%) adolescents étaient âgés de 15 à 18 ans au moment de la survenue de la perte de vision et 12 patients (7%) avaient plus de 60 ans.

Dans l'ensemble des études cliniques, l'IVT unilatérale de lenadogene nolparvovec a induit une amélioration cliniquement significative et durable de la meilleure acuité visuelle corrigée (Best Corrected Visual Acuity : BCVA) des yeux ayant reçu une injection de lenadogene nolparvovec et également des yeux non traités (injection simulée ou placebo) (voir ci-dessous pour plus de détails). En raison de cet effet thérapeutique contralatéral inattendu, le critère principal d'évaluation de l'efficacité des études pivots n'a pas pu être atteint, car ce critère impliquait une comparaison de la BCVA entre les yeux ayant reçu une injection de lenadogene nolparvovec et les yeux non traités (injection simulée ou placebo).

L'effet thérapeutique controlatéral du lenadogene nolparvovec observé dans les études de phase 3 est expliqué par des données non-cliniques et cliniques. Des investigations non-cliniques ont montré que : i) l'ADN lenadogene nolparvovec du vecteur viral peut être transféré de l'œil injecté à l'œil non injecté chez le singe sain, probablement par migration le long des nerfs optiques et au travers du chiasma optique; ii) l'ARNm du transgène lenadogene nolparvovec était exprimé dans l'œil controlatéral après injection unilatérale dans un modèle de glaucome chez la souris; iii) des mitochondries fonctionnelles pouvaient être transférées entre les yeux de souris saines dans des conditions physiologiques, et ce transfert être amplifié dans un modèle de NOHL induit par la roténone chez la souris. Données cliniques : les analyses réalisées post-mortem chez deux patients atteints de NOHL-ND4 traités unilatéralement dans RESCUE ont montré la présence d'ADN du vecteur dans la rétine des deux yeux, traité et non traité (15 mois et 6,5 ans après traitement, respectivement), ce qui fournit une preuve clinique de la migration du vecteur.

Dans les études cliniques, tous les yeux des patients (recevant une IVT de lenadogene nolparvovec, une IVT simulée ou une IVT placebo) peuvent donc être considérés comme exposés à la thérapie génique ; par conséquent, les yeux non traités (simulation ou placebo) ne constituent pas un contrôle pertinent pour évaluer l'efficacité du traitement.

REFLECT, REVERSE, RESCUE et RESTORE

Dans les études cliniques REFLECT, REVERSE, RESCUE et RESTORE, tous les groupes d'yeux (ceux ayant reçu une injection de lenadogene nolparvovec ainsi que ceux ayant reçu une injection simulée ou placebo [effet thérapeutique controlatéral]) bénéficiaient d'une amélioration cliniquement pertinente de la BCVA moyenne comparée au nadir (niveau d'acuité visuelle le plus bas) :

- Chez les patients traités bilatéralement dans REFLECT (Tableau 3), 5 ans après l'IVT, le gain de lettres ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) comparé au nadir était en moyenne de +19 dans le premier œil affecté et de +18 en moyenne dans le deuxième œil affecté/non encore affecté.
- Chez les patients traités unilatéralement dans REFLECT (Tableau 3), 5 ans après l'IVT, le gain de lettres ETDRS comparé au nadir était de +20 en moyenne dans les yeux ayant reçu une injection de lenadogene nolparvovec et de +14 en moyenne dans les yeux ayant reçu le placebo (effet thérapeutique controlatéral).
- Chez les patients traités unilatéralement dans REVERSE et RESCUE et suivis dans le cadre de l'étude d'extension RESTORE (Tableau 4), 5 ans après l'IVT, le gain moyen de lettres ETDRS comparé au nadir était de +22 dans les yeux ayant reçu une injection de lenadogene nolparvovec et de +20 lettres ETDRS dans les yeux ayant reçu une injection simulée (effet thérapeutique controlatéral).

Tableau 2. Variation de la BCVA par rapport au nadir dans REFLECT – 5 ans – population ITT

Variation par rapport au nadir*	REFLECT			
	Traitement bilatéral		Traitement unilatéral	
	1 ^{er} œil affecté, injecté avec lenadogene nolparvovec (N=48)	2 ^{ème} œil affecté/ œil non encore affecté, injecté avec lenadogene nolparvovec (N=48)	1 ^{er} œil affecté, injecté avec lenadogene nolparvovec (N=50)	2 ^{ème} œil affecté/ non encore affecté, injecté avec le placebo (N=50)
LogMAR moyenne (ET)	-0,38 (0,33)	-0,35 (0,41)	-0,40 (0,41)	-0,28 (0,31)
Lettres ETDRS	+19	+18	+20	+14

* Le nadir est défini comme le point d'acuité visuelle le plus bas sur l'intervalle de temps considéré, commençant à la baseline. Toutes les données analysées à 5 ans après traitement. Les données manquantes ont été imputées à l'aide de la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).

BCVA = meilleure acuité visuelle corrigée ; ET = écart-type ; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (la variation par rapport au nadir est convertie en gain de lettres en multipliant le LogMAR par -50) ; LogMAR = logarithme de l'angle minimal de résolution.

Tableau 3. Variation de la BCVA par rapport au nadir dans les études REVERSE, RESCUE et RESTORE – 5 ans – population ITT

Variation par rapport au nadir*	REVERSE/RESCUE/RESTORE	
	Yeux traités par lenadogene nolparvovec (N=76)	Yeux traités par sham (N=76)
LogMAR moyenne (ET)	-0,44 (0,46)	-0,37 (0,36)
Lettres ETDRS	+22	+20

* Le nadir est défini comme le point d'acuité visuelle le plus bas sur l'intervalle de temps considéré, commençant à la baseline. Toutes les données ont été prises en compte jusqu'à la dernière observation disponible, sans imputation.

BCVA = meilleure acuité visuelle corrigée ; ET = écart-type ; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (la variation par rapport au nadir est convertie en gain de lettres en multipliant le LogMAR par -50) ; LogMAR = logarithme de l'angle minimal de résolution.

Un patient était considéré comme répondeur s'il/elle présentait une réponse, dans l'un ou dans les deux yeux, 5 ans après l'IVT. Les critères de réponse des patients sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous, avec les résultats des taux de répondeurs. Les taux de répondeurs étaient élevés et variaient de 60% à 75%.

Tableau 4. Taux de patients répondeurs à partir du nadir à 5 ans (REFLECT, REVERSE/RESCUE/RESTORE)

	REFLECT	REFLECT	REVERSE/RESCUE/RESTORE
	Patients traités bilatéralement	Patients traités unilatéralement	Patients traités unilatéralement

Définition des patients répondeurs	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Réponse Cliniquement Pertinente (CRR) par rapport au nadir*	36/48	75,0%	30/50	60.0%	55/76	72.4 %
Variation par rapport au nadir* ≤ -0.3 LogMAR	33/48	68,8%	33/50	66.0%	50/76	65.8%

* Le nadir est défini comme le point d'acuité visuelle le plus bas sur l'intervalle de temps considéré, commençant à la baseline. Pour REFLECT à 5 ans, les données manquantes ont été imputées à l'aide de la méthode de la dernière observation reportée (LOCF). Pour REVERSE/RESCUE/RESTORE, toutes les données ont été prises en compte jusqu'à la dernière observation disponible, sans imputation.
BCVA = meilleure acuité visuelle corrigée ; CRR = Réponse Cliniquement Pertinente ; ET = écart type ; LogMAR = logarithme de l'angle minimal de résolution ; n = nombre de patients répondeurs ; N = nombre total de patients.

Note : La CRR est définie comme une amélioration « on chart » ≤ -0,2 LogMAR ou une variation de l'acuité visuelle passant de « off-chart » à « on-chart ».

Un patient était considéré comme répondeur s'il présentait une réponse dans l'un ou dans les deux yeux.

L'amélioration de la fonction visuelle observée dans les études cliniques s'est traduite par des effets positifs sur les Patient-Reported Outcomes (signes et symptômes évalués par les patients, PRO), mesurés par l'échelle Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25). La VFQ-25 est une version à 25 items du Visual Function Questionnaire à 51 items du National Eye Institute et génère 11 sous échelles liées à la vision, dans lesquelles 100 est le score le plus élevé possible et 0 le plus faible. Le score composite pour la VFQ-25 est la moyenne des scores des sous-échelles ciblées sur la vision. La plupart des paramètres étaient améliorés de façon cliniquement significative à 5 ans (RESTORE, voir tableau 6). Cinq ans après le traitement, dans l'étude RESTORE, la plupart des paramètres du questionnaire VFQ-25 étaient positifs, avec une amélioration cliniquement significative par rapport à la baseline, particulièrement pour les échelles correspondant aux catégories des activités quotidiennes les plus affectées par la NOHL: score composite (7 points), santé mentale (22 points), difficultés de rôle (17 points), dépendance (14 points), activités proches (13 points), vision générale (8 points), activités à distance (7 points) et fonctionnement social (4 points).

Tableau 5. Variation des scores VFQ-25 à 5 ans – étude RESTORE

Sous-scores VFQ-25	Variation à 5 ans	
	n	Moyenne (ET)
Score composite	51	+7.00* (19.10)
Santé mentale	51	+22.18* (25.93)
Difficultés de rôle	51	+17.16* (29.15)
Dépendance	51	+14.05* (32.93)
Activités proches	51	+12.75* (26.42)
Vision générale	50†	+7.60* (22.46)
Activités à distance	51	+6.94* (25.11)

Fonctionnement Social	51	+4.41* (31.51)
Vision périphérique	51	+0.98 (30.40)
Vision des couleurs	51	-2.45 (36.83)
Douleur oculaire	51	-2.94 (21.59)

Sous-échelles non présentées : santé générale (données manquantes), conduite de véhicules (pas applicable aux patients atteints de NOHL).

* sous-scores présentant une amélioration cliniquement significative (≥ 4 points).

† valeur manquante à la baseline pour 1 patient.

Des résultats comparables du VFQ-25 ont été observés dans l'étude REFLECT à 5 ans après le traitement. Des améliorations ont été constatées dans 8 sous-échelles chez les sujets traités bilatéralement et dans 10 sous-scores chez les sujets traités unilatéralement (le score conduite de véhicules n'a pas été pris en compte en raison d'un trop grand nombre de données manquantes et de son inapplicabilité aux patients atteints de NOHL). Les améliorations cliniquement significatives les plus importantes (améliorations d'environ 8 points ou plus) ont été relevées pour les sous-échelles ciblant la vision dans les deux groupes de traitement (exprimées comme augmentation moyenne entre la valeur initiale et 5 ans chez les sujets traités bilatéralement et unilatéralement, respectivement) : santé mentale (+18,8 et +29,9) ; difficultés de rôle (+14,4 et +30,9) ; dépendance (+15,6 et +23,1) ; et vision générale (+7,7 et +11,7). D'autres sous-scores étaient également cliniquement significatifs dans les deux bras : fonctionnement social, activités proches, activités à distance et vision des couleurs. Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée pour les variations moyennes des scores du VFQ25 par rapport à la valeur initiale. Les augmentations enregistrées entre la valeur initiale et 1,5 an étaient numériquement inférieures à celles observées à 5 ans, ce qui montre une amélioration continue au fil du temps.

REVEAL (Étude de phase 1/2)

Six sujets ont reçu une injection unilatérale de lenadogene nolparvovec à la dose 9×10^{10} VG/œil (mesurée par qPCR à l'époque de la soumission réglementaire ; dose maximale tolérée sélectionnée pour les études de Phase 3 ; 3.5×10^{11} / 3.9×10^{11} VG/œil mesurée par ddPCR). En moyenne, l'IVT était réalisée 4,6 ans après la survenue de la perte de vision. Ces 6 patients ont atteint une amélioration durable de la BCVA (moyenne [écart-type]) de -0,68 (0,72) et -0,64 (0,71) LogMAR pour les yeux traités et non traités, respectivement, entre la baseline et la fin du suivi à 5 ans.

Population pédiatrique

Les études pivots de phase 3 ont inclus 19 patients (11%) pédiatriques âgés de 15 à 18 ans au moment de la perte de vision (voir ci-dessus).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Lenadogene nolparvovec est un vecteur de thérapie génique administré par IVT, pour lequel l'exposition systémique est minime. Par conséquent, la caractérisation pharmacocinétique conventionnelle du produit n'est pas possible et n'est pas attendue pour ce type de produit de thérapie génique. À cet effet, les informations principales concernant la distribution du vecteur dans le tissu cible, la persistance de l'expression du vecteur et la synthèse de la protéine fonctionnelle sont fondées sur les études non-cliniques et les résultats de biodissémination des études cliniques. Les investigations pharmacocinétiques se sont limitées à la description de l'élimination du médicament.

Biodistribution non clinique

Après l'administration unilatérale ou bilatérale intravitréenne de lenadogene nolparvovec chez le singe, l'ADN du vecteur a été transitoirement détecté dans la circulation de certains animaux. Le nombre le plus élevé de copies d'ADN du vecteur a été observé dans les humeurs aqueuses oculaires, le segment antérieur et la rétine, ainsi que dans le ganglion lymphatique auriculaire et la rate. L'ADN du vecteur a également été détecté en faibles quantités dans le chiasma optique, la glande lacrymale, le nerf optique et le foie de certains animaux, et ce jusqu'à 6 mois après l'administration. Aucun ADN du vecteur n'a été détecté dans les gonades et les organes reproducteurs.

Lenadogene nolparvovec était exprimé (nombre de copies d'ARN messager du transgène) dans les échantillons de rétine, mais pas dans la rate.

Pharmacocinétique clinique et excrétion

L'excrétion de lenadogene nolparvovec a été évaluée dans le sang, les larmes et l'urine au cours de l'étude REVEAL, et dans le sang au cours des études RESCUE, REVERSE et REFLECT. Dans REVEAL, RESCUE et REFLECT, des copies d'ADN du vecteur ont été détectées dans le sang jusqu'à 2 semaines après l'administration chez certains patients, en quantité proche de la limite inférieure de quantification. Dans REVERSE, lenadogene nolparvovec n'était quantifiable chez aucun des patients 2 semaines après l'administration. Dans REVEAL, aucun ADN du vecteur n'a été détecté dans l'urine alors que des quantités élevées d'ADN du vecteur ont été détectées dans les larmes de tous les patients, six heures après l'injection. La quantité d'ADN du vecteur dans les larmes a diminué au fil du temps et les patients présentaient tous un résultat négatif 2 semaines après l'IVT.

Pharmacocinétique pour les populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec lenadogene nolparvovec n'a été menée sur les populations particulières.

Insuffisance hépatique et rénale

Lenadogene nolparvovec est injecté directement dans l'œil. Aucune influence de la fonction hépatique ou rénale, des polymorphismes du cytochrome P450 ou de l'âge n'est attendue sur l'efficacité ou la sécurité clinique du produit. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Après injection, une inflammation intraoculaire consistant en une uvéite antérieure était plus fréquente et légèrement plus prononcée aux doses élevées. L'inflammation intraoculaire régressait avec le temps et n'était pas associée à une destruction ou à une réorganisation du tissu rétinien, ni à des changements

fonctionnels délétères. Tous les animaux ont développé des anticorps neutralisants anti-AAV2, détectables dans le sérum.

L'analyse de l'intégration du vecteur dans le génome de l'hôte (génotoxicité) indique une intégration génique fréquente mais faible dans la rétine, sans effet secondaire, sans expansion clonale ni intégration préférentielle dans des oncogènes.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée. Toutefois, l'étude de biodistribution a démontré que l'ADN du vecteur n'était pas détecté dans les gonades ni dans les organes reproducteurs.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée. Les données toxicologiques disponibles à ce jour ne soulèvent pas de préoccupations particulières quant à la cancérogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Chlorure de calcium dihydraté
Chlorure de magnésium hexahydraté
Acétate de sodium trihydraté
Citrate de sodium dihydraté
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

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

Flacons congelés non ouverts :

36 mois.

Après décongélation :

Après décongélation, le produit doit être conservé à une température comprise entre 2°C et 8°C et injecté dans les 24 heures qui suivent sa préparation (voir rubrique 6.6).

6.4. Précautions particulières de conservation

La suspension doit être conservée et transportée congelée entre -90°C et -70°C.
Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Volume de remplissage de 250 µL de suspension dans un flacon conique de 0,5 mL en copolymère d'oléfine cyclique (COC) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'un capuchon amovible en aluminium.

Chaque boîte contient un flacon de suspension.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Seulement pour usage unique. Suspension injectable prête à l'emploi.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGMs). Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions nécessaires (porter une blouse de laboratoire, des lunettes de protection et des gants) lors de la manipulation du produit.

Le produit doit être conservé congelé entre -90°C et -70°C, et ce jusqu'à la préparation.

Chaque flacon de lenadogene nolparvovec contient 250 microlitres de suspension prête à l'emploi et peut être utilisé pour préparer une seringue correspondant à une dose de 30 microlitres. Chaque flacon est destiné à un usage unique.

Décongélation

- Lenadogene nolparvovec doit être retiré du congélateur et le flacon laissé décongeler à température ambiante pendant environ 20 minutes.
- Le flacon ne doit pas être agité pendant ni après la décongélation.

Préparation avant administration

- La date de péremption doit être contrôlée avant la préparation.
- Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement. Si des particules sont visibles ou si la suspension est trouble, le médicament ne doit pas être utilisé.
- Aucune autre préparation pharmaceutique ne doit être réalisée en même temps que le transfert de lenadogene nolparvovec dans la seringue d'injection afin d'éviter toute contamination croisée.
- Les étapes suivantes doivent être réalisées sous une hotte de sécurité biologique de type 2, un isolateur ou un système équivalent:
 - Le bouchon du flacon doit être nettoyé à l'aide d'une lingette stérile.
 - Une seringue de 1 mL avec une aiguille de 19G (longueur 50 mm) doit être utilisée pour prélever du tube le volume maximum sans retourner le flacon.
 - Après fixation de l'aiguille d'injection IVT 30G, le volume de la seringue doit être ajusté au volume cible d'injection de 30 microlitres.

Manipulation après préparation

La seringue remplie de lenadogene nolparvovec doit être conservée à une température comprise entre 2°C et 8°C et utilisée dans les 24 heures qui suivent la préparation.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, respecter impérativement la procédure suivante :

- Laver la zone exposée à l'eau chaude avec du savon.
- En cas de lésions des tissus, ne pas « aspirer », nettoyer ou comprimer les blessures, au risque d'augmenter les lésions des tissus et de propager une éventuelle infection.
- Couvrir les blessures avec un pansement médical sec.
- En cas de projection de lenadogene nolparvovec dans les yeux, sur une peau lésée ou dans la bouche, laver immédiatement la zone avec une grande quantité d'eau (après avoir retiré les lentilles de contact, le cas échéant).
- Respecter les procédures de sécurité locales et signaler immédiatement l'incident aux autorités et aux services hospitaliers concernés ou à d'autres interlocuteurs clés, comme défini dans les procédures de l'hôpital.
- Les surfaces de travail et le matériel ayant été potentiellement en contact avec lenadogene nolparvovec doivent être décontaminés avec des agents désinfectants appropriés, c'est à dire efficaces sur les virus non enveloppés (tel que l'hypochlorite de sodium ou javel) pendant au moins 10 minutes.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec le produit doivent être éliminés conformément aux recommandations locales pour l'élimination des déchets biologiques.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

B. NOTICE

Notice : Information du patient
Lumevoq 4,4 x 10¹² génomes de vecteur/mL suspension injectable
Lenadogene nolparvovec

Ce médicament n'a pas encore reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation fait l'objet d'une Autorisation d'accès compassionnel (AAC) et d'une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), en particulier concernant les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que lenadogene nolparvovec et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que lenadogene nolparvovec ne vous soit administré ?
3. Comment lenadogene nolparvovec vous est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment lenadogene nolparvovec est-il conservé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que lenadogene nolparvovec et dans quels cas est-il utilisé ?

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué

Lenadogene nolparvovec est un produit de thérapie génique qui contient la substance active lenadogene nolparvovec.

Lenadogene nolparvovec est un virus modifié qui contient une version fonctionnelle du gène *ND4*. Après injection dans l'œil, ce vecteur pénètre dans les cellules de la rétine (la couche de cellules du fond de l'œil qui détecte la lumière). Cela permet à la rétine de produire la protéine nécessaire à la vision..

Lenadogene nolparvovec ne vous sera administré que si les analyses génétiques montrent que votre perte de vision est causée par la mutation m.11778G>A du gène *ND4*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que lenadogene nolparvovec ne vous soit administré ?

Lenadogene nolparvovec ne vous sera pas administré :

- si vous êtes allergique au lenadogene nolparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une suspicion d'infection ou une infection de l'œil ou autour de celui-ci (se manifestant par une douleur ou une rougeur oculaire ou une sensibilité à la lumière)
- si vous présentez une inflammation active de l'œil (se manifestant par une douleur ou une rougeur oculaire ou une sensibilité à la lumière)

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus ou en cas de doute, parlez-en avec votre médecin avant de recevoir ce médicament. Le médecin repoussera votre traitement jusqu'à la complète guérison de l'infection ou de l'inflammation. Voir aussi rubrique 3.

Avertissements et précautions

Avant de recevoir le traitement par lenadogene nolparvovec, informez votre médecin :

- si vous avez des facteurs de risque de pression intraoculaire élevée.
- si vous présentez des signes d'infection ou d'inflammation oculaire, par exemple si vous avez une douleur ou une rougeur oculaire ou une sensibilité à la lumière.
- si vous présentez une infection active quelle qu'elle soit. Le médecin pourrait repousser votre injection jusqu'à la complète guérison de l'infection car il pourrait vous prescrire un médicament (corticostéroïdes) qui diminue l'activité de votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps), pouvant ralentir votre guérison. Voir aussi rubrique 3.
- si vous avez des antécédents de flashs de lumière ou des corps flottants (particules grises qui bougent avec les mouvements de l'œil) ou si vous avez une augmentation subite de la taille et du nombre de corps flottants.
- si vous avez été opéré des yeux récemment ou si une telle intervention est prévue dans les semaines qui viennent.

Avant de pratiquer la procédure, votre médecin réalisera un examen de vos yeux à la lampe à fente pour s'assurer que vous pouvez recevoir le traitement.

Après avoir reçu lenadogene nolparvovec :

- évitez de vous frotter les yeux
- prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants dans les heures, jours ou semaines suivant l'injection :
 - augmentation de la douleur ou gêne dans l'œil,
 - augmentation de la rougeur oculaire,
 - augmentation de la sensibilité à la lumière (aussi appelée photophobie),
 - détérioration de la vision ou vision trouble,
 - apparition de flashs ou de corps flottants dans la vision

Il est par ailleurs important que vous sachiez que lenadogene nolparvovec peut provoquer chez certains patients une augmentation temporaire de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire). Vous pourriez ne pas vous en rendre compte, c'est pourquoi votre médecin s'en assurera après chaque injection.

Le médicament est susceptible d'être excrété dans vos larmes, vos sécrétions nasales et votre sang. La personne qui vous soigne et vous-même devez jeter tout matériel généré par les pansements, ou en contact avec les larmes, les sécrétions nasales ou le sang dans des poches scellées qui seront ensuite éliminées. Ces précautions doivent être maintenues pendant 14 jours après le traitement par lenadogene nolparvovec.

La personne qui vous soigne, surtout si elle est enceinte, si elle allaite, ou si elle a un déficit du système immunitaire, devra porter des gants pour changer vos pansements et pour jeter vos pansements ainsi que tout matériel contaminé. Ces précautions doivent être maintenues pendant 1 mois après le traitement.

Vous ne pourrez pas donner votre sang, vos organes, vos tissus, ni vos cellules en vue d'une transplantation après avoir été traité par lenadogene nolparvovec.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de lenadogene nolparvovec chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de lenadogene nolparvovec chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'est pas justifiée dans l'indication perte de la vision due à la NOHL induite par une mutation m.11778G>A confirmée du gène mitochondrial *ND4*.

Autres médicaments et lenadogene nolparvovec

Les effets de lenadogene nolparvovec sur l'action d'autres médicaments ne sont pas connus, ni les effets d'autres médicaments sur l'action de lenadogene nolparvovec. Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse, allaitement et fertilité

Les effets de ce médicament sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Par précaution, lenadogene nolparvovec ne doit pas vous être injecté pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace à partir du jour de l'IVT et jusqu'à au moins 6 mois après le traitement par lenadogene nolparvovec.

Les hommes qui sont traités par lenadogene nolparvovec ou qui sont les partenaires sexuels de femmes traitées par lenadogene nolparvovec doivent utiliser des préservatifs à partir du jour de l'IVT et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Lenadogene nolparvovec n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. Son excrétion dans le lait maternel n'est pas connue. Par précaution, lenadogene nolparvovec ne doit pas vous être injecté si vous allaitez.

Il n'existe aucune information sur l'effet de lenadogene nolparvovec sur la fertilité masculine ou féminine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des troubles visuels temporaires après avoir reçu lenadogene nolparvovec. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous n'avez pas retrouvé le niveau de votre vision antérieur. Veuillez discuter avec votre médecin avant de reprendre ces activités.

Lenadogene nolparvovec contient du sodium

Lenadogene nolparvovec contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Lenadogene nolparvovec contient du potassium

Lenadogene nolparvovec contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans potassium ».

3. Comment lenadogene nolparvovec vous est-il administré ?

Lenadogene nolparvovec vous sera administré par un médecin spécialiste expérimenté dans la réalisation d'injections intraoculaires.

Avant que lenadogene nolparvovec ne soit injecté dans vos yeux, votre médecin pourra vous prescrire un médicament (corticoïdes) qui diminuera l'activité de votre système immunitaire (système de défense naturel de votre organisme) afin de prévenir une inflammation de vos yeux. Il est important de prendre ce médicament conformément aux instructions données par votre médecin. N'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre médecin au préalable.

Avant l'injection, votre médecin nettoiera soigneusement votre œil avec un collyre désinfectant afin d'éviter toute infection.

Lenadogene nolparvovec est généralement administré sous anesthésie locale. Votre médecin vous parlera de l'anesthésie et de la manière dont elle sera réalisée. La deuxième injection, dans votre deuxième œil, sera réalisée le jour même ou le lendemain, sur décision de votre médecin. Le médecin injectera 30 microlitres de lenadogene nolparvovec dans chacun de vos yeux. Vous devrez rester en observation quelques heures après l'injection pour que votre médecin puisse surveiller les éventuels effets secondaires liés à la procédure.

Si vous avez reçu une quantité plus importante de lenadogene nolparvovec que vous n'auriez dû

Ce médicament vous étant administré par un médecin, il est improbable que vous en receviez trop. Si cela se produit, votre médecin traitera les symptômes de manière appropriée. Informez votre médecin si vous présentez des troubles visuels.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec lenadogene nolparvovec :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- Douleur ou gêne de l'œil
- Rougeur de l'œil
- Augmentation de la sensibilité à la lumière (aussi appelée photophobie) - Dégradation de la vision, vision trouble

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Apparition de corps flottants (particules grises qui bougent avec les mouvements de l'œil) - Maux de tête

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Nausées (« malaise »)
- Rhinopharyngite (inflammation du nez et de la gorge pouvant causer une congestion nasale ou un écoulement nasal)
- Douleur dentaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment lenadogene nolparvovec est-il conservé ?

Le médecin et le pharmacien sont responsables de la conservation de ce médicament et de l'élimination de tout produit inutilisé dans les conditions adéquates. Les informations qui suivent sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Lenadogene nolparvovec sera conservé par des professionnels de santé dans l'établissement de soins. Il doit être conservé et transporté congelé, à une température comprise entre -90°C et -70°C. Après

décongélation, le produit doit être conservé à une température comprise entre 2°C et 8°C et injecté sous 24 heures.

Ne jetez aucun médicament dans l'évier ou les toilettes.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient lenadogene nolparvovec

La substance active est le lenadogene nolparvovec. Chaque flacon unidose contient 250 microlitres de suspension contenant $1,1 \times 10^{12}$ génomes de vecteur (VG) soit $4,4 \times 10^{12}$ VG/mL.

Les autres composants de la suspension injectable sont : chlorure de sodium (voir rubrique 2 « lenadogene nolparvovec contient du sodium »), chlorure de potassium (voir rubrique 2 « lenadogene nolparvovec contient du potassium »), chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, acétate de sodium trihydraté, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique, poloxamère 188. Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Qu'est-ce que lenadogene nolparvovec et contenu de l'emballage extérieur

Lenadogene nolparvovec est une suspension transparente et incolore pour injection intravitréenne, fournie dans un flacon en plastique transparent.

Chaque boîte contient 1 flacon de suspension injectable.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Précautions à suivre avant de manipuler ou administrer lenadogene nolparvovec

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM). Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions nécessaires (porter une blouse de laboratoire, des lunettes de protection et des gants) lors de la manipulation du produit.

Le produit doit être conservé à une température comprise entre -90°C et -70°C, et ce jusqu'à sa préparation.

Chaque flacon de lenadogene nolparvovec contient 250 microlitres de suspension est prête à l'emploi et peut être utilisé pour préparer une seringue correspondant à une dose de 30 microlitres. Chaque flacon est destiné à un usage unique.

Le matériel suivant est nécessaire à la préparation de l'injection : -

- 1 seringue d'injection stérile de 1 mL
- 1 aiguille stérile de prélèvement 19G (longueur 50 mm)
- 1 bouchon de seringue stérile
- 2 sacs scellés stériles
- lingettes stériles
- 2 étiquettes d'identification

Décongélation

- Lenadogene nolparvovec doit être retiré du congélateur et le flacon laissé décongeler à température ambiante pendant environ 20 minutes.
- Le flacon ne doit pas être secoué pendant ni après décongélation.

Préparation avant administration

- La date de péremption doit être contrôlée avant la préparation.

- Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement. Si des particules sont visibles ou si la suspension est trouble, le médicament ne doit pas être utilisé.
- Aucune autre préparation pharmaceutique ne doit être réalisée en même temps que le transfert de lenadogene nolparvovec dans la seringue d'injection afin d'éviter toute contamination croisée.

Chaque étape doit être enregistrée dans les documents de traçabilité et respecter les procédures qualité locales.

Les étapes suivantes doivent être réalisées sous une hotte de sécurité biologique de type 2, un isolateur ou un système équivalent:

- Le bouchon du flacon doit être nettoyé à l'aide d'une lingette stérile.
- Une seringue de 1 mL avec une aiguille de 19G (longueur 50 mm) doit être utilisée pour prélever du tube le volume maximum sans retourner le flacon.
- L'aiguille de prélèvement doit être retirée de la seringue et la seringue doit être soigneusement fermée par un capuchon stérile.
- La seringue doit être placée dans un sac scellé stérile.
- Le sac scellé doit être étiqueté avec une étiquette d'identification.
- Ce sac doit ensuite être placé dans un second sac scellé qui doit être soigneusement fermé.

Manipulation après préparation

La seringue remplie de lenadogene nolparvovec doit être conservée à une température comprise entre 2° et 8°C et utilisée dans les 24 heures suivant sa préparation.

Pendant le transport au bloc opératoire :

- Le sac scellé doit être maintenu à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Les chocs sur la seringue doivent être évités.

Administration

L'administration de lenadogene nolparvovec par injection intravitréenne doit être réalisée conformément à la pratique médicale de référence à l'aide d'une aiguille pour injection 30G. Après fixation de l'aiguille d'injection IVT, le volume de la seringue doit être ajusté au volume cible d'injection de 30 microlitres.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, respecter impérativement la procédure suivante :

- Laver la zone exposée à l'eau chaude avec du savon.
- En cas de lésions des tissus, ne pas « aspirer », nettoyer ou comprimer les blessures, au risque d'augmenter les lésions des tissus et de propager une éventuelle infection.
- Couvrir les blessures avec un pansement médical sec.
- En cas de projection de lenadogene nolparvovec dans les yeux, sur une peau lésée ou dans la bouche, laver immédiatement la zone avec une grande quantité d'eau (après avoir retiré les lentilles de contact, le cas échéant).
- Respecter les procédures de sécurité locales et signaler immédiatement l'incident aux autorités et aux services hospitaliers concernés ou à d'autres interlocuteurs clés, comme défini dans les procédures de l'hôpital.
- Les surfaces de travail et le matériel ayant été potentiellement en contact avec lenadogene nolparvovec doivent être décontaminés avec des agents désinfectants appropriés, c'est à dire efficaces sur les virus non enveloppés (tel que l'hypochlorite de sodium ou javel), pendant au moins 10 minutes.

Lenadogene nolparvovec est un OGM de classe I. Il est produit en utilisant un virus adéno-associé de serotype 2 (AAV2) qui n'est pas considéré comme pathogène pour l'homme et qui a été modifié pour

inclure le gène thérapeutique *ND4* et pour empêcher sa réplication. Ces modifications génétiques ne changent pas sa nature non-pathogène. Lenadogene nolparvovec n'est pas capable de réplication virale et son ADN n'intègre pas l'ADN de l'hôte.

Précautions à prendre pour l'élimination du produit

Les compresses ou mouchoirs, éventuellement utilisés en cas de nettoyage oculaire ou nasal, doivent être placés dans un sac plastique résistant, bien fermé, puis jetés avec les ordures ménagères pendant une durée de 1 mois après l'injection de lenadogene nolparvovec.

Si, pour quelque raison que ce soit, un flacon de lenadogene nolparvovec a été décongelé mais n'a pas été utilisé, l'exploitant doit être contacté et fournira les instructions adéquates.