

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
RÉSUMÉ DU RAPPORT PÉRIODIQUE DE SYNTHÈSE N°11**

GS010 (Lenadogene nolparvovec).

Vecteur viral adéno-associé recombinant, sérotype 2 (rAAV2/2), contenant le gène humain mitochondrial sauvage NADH déshydrogénase 4 (ND4)

[Nom inventé : Lumevoq]

Période de référence : du 03 juin 2025 au 02 décembre 2025

I. INTRODUCTION

Lenadogene nolparvovec bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 03 décembre 2019 pour l'indication thérapeutique suivante :

L'indication thérapeutique est le traitement des patients présentant une perte de vision due à la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON), causée par une mutation G11778A confirmée du gène mitochondrial *ND4*. Un dossier visant à étayer l'ouverture du programme AAC a été en cours d'évaluation par l'Agence française pendant la période considérée.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a Pendant la période considérée

Exposition nationale française

Aucun patient n'a été traité en France dans le cadre de l'ATU nominative pendant la période considérée.

Exposition internationale

Un (1) patient a été traité aux États-Unis (US) dans le cadre du programme d'accès élargi (EAP) pendant la période considérée.

Les données recueillies sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Patients traités par lenadogene nolparvovec dans le cadre du programme EAP aux États-Unis.

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approbation FDA	Date d'approbation IRB	Yeux injectés	Yeux traités
02-déc.-25	États-Unis	Pittsburgh	32122 25026	M	19 sept.- 2005	10-oct.- 2025	15-oct.- 2025	2	Ceil droit et œil gauche

Aucun patient n'a été traité en Italie dans le cadre de l'EAP pour patient individuel pendant la période considérée.

Aucun patient n'a été traité au Royaume-Uni (UK) dans le cadre d'une autorisation d'utilisation pour patient individuel pendant la période considérée.

II.1.b En cumulé

Au total, soixante-quatre (64) patients ont reçu un traitement par lenadogene nolparavec dans le cadre des programmes d'usage compassionnel : ATU nominative (nATU) en France, EAP aux États-Unis, EAP pour patient individuel en Italie et utilisation pour patient individuel au Royaume-Uni.

Exposition nationale française

En France, les détails concernant les patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre de l'ATU nominative avant la période considérée sont présentés dans le tableau 2. Trente-cinq (35) patients ont été traités avant la période considérée.

En cumulé, trente-cinq (35) patients ont été traités.

Tableau 2 : Patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre de l'ATU nominative en France

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approbation ANSM	Yeux injectés	Yeux traités
17-déc.-19	France	Paris	5341 101-001	M	23 févr.-1988	03-déc.- 19	2	Œil droit et œil gauche
04-févr.-20	France	Paris	8299 101-002	M	21 oct.-1999	31-déc.- 19	2	Œil droit et œil gauche
21-juil.-20	France	Paris	13237 101-003	M	19 mai-2001	07-juil.-20	2	Œil droit et œil gauche
28-sept.-20	France	Paris	33071 101-004	F	70 mars-1950	14-sept.- 20	2	Œil droit et œil gauche
28-sept.-20	France	Paris	33069 101-005	F	70 janv.-1950	15-sept.- 20	1	Œil droit
06-oct.-20	France	Paris	32688 101-006	M	48 janv.-1972	14-sept.- 20	2	Œil droit et œil gauche
06-oct.-20	France	Paris	32686 101-007	F	69 avr.-1951	14-sept.- 20	1	Œil droit
28-oct.-20	France	Paris	33119 101-008	M	34 juil.-1986	14-sept.- 20	2	Œil droit et œil gauche
28-oct.-20	France	Paris	33070 101-009	M	23 déc.-1997	14-sept.- 20	2	Œil droit et œil

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approba tion ANSM	Yeux injectés	Yeux traités
								gauche
28-oct.-20	France	Paris	33121 101-010	M	35 juin-1985	14-sept.- 20	2	Œil droit et œil gauche
19-janv.-21	France	Paris	33295 101-011	M	31 nov.-1989	14-sept.- 20	1	Œil gauche
19-janv.-21	France	Paris	43447 101-012	M	20 avr.-2000	20-nov.- 20	2	Œil droit et œil gauche
19-janv.-21	France	Paris	45766 101-013	F	56 déc.-1963	25-nov.- 20	1	Œil gauche
23-févr.-21	France	Paris	53149 101-014	M	16 juil.-2004	10-févr.- 21	2	Œil droit et œil gauche
04-mars-21	France	Paris	56123 101-015	M	17 févr.-2004	08-févr.- 21	2	Œil droit et œil gauche
04-mars-21	France	Paris	52915 101-016	F	44 janv.-1977	25-janv.- 21	2	Œil droit et œil gauche
18-mars-21	France	Paris	56690 101-017	F	40 avr.-1980	17-févr.- 21	2	Œil droit et œil gauche
30-mars-21	France	Paris	56689 101-018	M	48 mars-1973	17-févr.- 21	2	Œil droit et œil gauche
06-juil.-21	France	Paris	67380 101-019	M	40 nov.-1980	01-juin-21	2	Œil droit et œil gauche
06-juil.-21	France	Paris	65961 101-020	F	49 déc.-1971	15-avr.-21	2	Œil droit et œil gauche
06-juil.-21	France	Paris	72581 101-021	M	33 févr.-1988	01-juin-21	1	Œil gauche
06-juil.-21	France	Paris	72576 101-022	M	72 juil.-1948	04-juin-21	1	Œil gauche
27-oct.-21	France	Paris	79564 101-023	M	48 déc.-1972	20-juil.-21	2	Œil droit et œil gauche
27-oct.-21	France	Paris	79550 101-024	M	33 mars-1988	20-juil.-21	2	Œil droit et œil gauche
27-oct.-21	France	Paris	79560 101-025	F	23 déc.-1997	20-juil.-21	1	Œil droit

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approba tion ANSM	Yeux injectés	Yeux traités
01-déc.-21	France	Paris	86603 101-026	M	22 mai-1999	14-sept.- 21	1	Œil gauche
05-janv.-22	France	Paris	102803 101-027	M	21 oct.-2000	23-déc.- 21	2	Œil droit et œil gauche
18-janv.-22	France	Paris	95761 101-028	M	27 déc.-1993	24-déc.- 21	1	Œil droit
01-févr.-22	France	Paris	95764 101-029	M	23 nov. 1998	7-déc.-21	1	Œil gauche
01-févr.-22	France	Paris	100307 101-030	M	41 juin-1980	10-déc.- 21	2	Œil droit et œil gauche
01-févr.-22	France	Paris	100304 101-031	M	47 mars-1974	7-déc.-21	2	Œil droit et œil gauche
01-févr.-22	France	Paris	100308 101-032	M	32 janv.-1989	27-déc.- 21	2	Œil droit et œil gauche
15-févr.-22	France	Paris	106621 101-033	F	36 sept.-1985	21-janv.- 22	2	Œil droit et œil gauche
15-févr.-22	France	Paris	106046 101-034	F	29 nov.-1992	11-janv.- 22	1	Œil gauche
15-mars-22	France	Paris	111677 101-035	M	51 juin-1970	9-févr.-22	2	Œil droit et œil gauche

Exposition internationale

Aux États-Unis, les détails concernant les patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre de l'EAP avant la période considérée sont présentés dans le tableau 3. Dix-huit (18) patients ont été traités avant la période considérée.

En cumulé, dix-neuf (19) patients ont été traités.

Tableau 3 : Patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre du programme d'usage compassionnel aux États-Unis

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approbation FDA	Date d'approbation IRB	Yeux injectés	Yeux traités
30-août-18	États-Unis	Nashville	18389 601-001	M	13 janv.-2005	21-août-18	11-juil.-18	2	Œil droit et œil gauche
10-avr.-19	États-Unis	Philadelphie	18889 602-001	F	34 mai-1984	19-mars-19	19-févr.-19	2	Œil droit et œil gauche
15-mai-19	États-Unis	Nashville	18971 601-002	M	14 déc.-2004	17-avr.-19	22-avr.19	2	Œil droit et œil gauche
03-sept.-20	États-Unis	Nashville	22918 601-003	M	26 avr.-1994	15-juin-20	22-juin-20	2	Œil droit et œil gauche
30-sept.-20	États-Unis	Texas	23334 603-001	M	16 janv.-2004	15-juil.-20	25-août-20	2	Œil droit et œil gauche
25-févr.-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-002	M	30 avr.-1990	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil droit
08-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-003	M	20 nov.-2000	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil droit
11-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-004	M	32 nov.-1988	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil droit
18-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-005	F	74 juil.-1946	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil gauche
23-mars-21	États-Unis	Philadelphia	27116 602-006	M	28 janv.-1993	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil droit
25-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-007	F	31 févr.-1990	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil gauche
25-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-008	M	31 janv.-1990	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil gauche
26-mars-21	États-Unis	Nashville	27353 601-004	M	13 oct.-2007	18-mars-21	04-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
26-mars-21	États-Unis	Nashville	27358 601-005	M	34 févr.-1987	17-mars-21	24-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
29-mars-21	États-Unis	Hartford	27308 604-001	M	13 sept.-2007	19-févr.-21	23-févr.-21	2	Œil droit et œil gauche
30-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-009	M	64 sept.-1956	31-déc.-20	19-janv.-21	2	Œil droit
31-mars-21	États-Unis	Philadelphie	27116 602-010	M	20 déc.-2000	31-déc.-20	19-janv.-21	1	Œil droit
31-mars-21	États-Unis	Nashville	27402 601-006	M	14 janv.-2007	26-mars-21	19-mars-21	1	Œil droit et œil gauche

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approbation FDA	Date d'approbation IRB	Yeux injectés	Yeux traités
02-déc.-25	États-Unis	Pittsburgh	32122 25026	M	19 sept.-2005	10-oct.-2025	15-oct.-2025	2	Œil droit et œil gauche

En Italie, les détails concernant les patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre de l'EAP individuel avant la période considérée sont présentés dans le tableau 4. Neuf (9) patients ont été traités en Italie avant la période considérée.

En cumulé, neuf (9) patients ont été traités.

Tableau 4 : Patients traités par lenadogene nolparavec dans le cadre du programme d'usage compassionnel en Italie

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois-année de naissance	Date d'approbation du comité d'éthique italien	Yeux injectés	Yeux traités
20-avr.-21	Italie	Bologne	48-2021 201-001	F	54 avr.-1967	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
22-avr.-21	Italie	Bologne	47-2021 201-002	M	49 déc.-1971	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
20-avr.-21	Italie	Bologne	49-2021 201-003	M	16 avr.-2005	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
20-avr.-21	Italie	Bologne	50-2021 201-004	M	28 mars-1993	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
20-avr.-21 & 22-avr.-21	Italie	Bologne	51-2021 201-005	M	17 août-2003	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
20-avr.-21	Italie	Bologne	52-2021 201-006	M	34 juin-1986	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
20-avr.-21	Italie	Bologne	53-2021 201-007	M	47 sept.-1973	11-mars-21	2	Œil droit et œil gauche
01-mars-22	Italie	Bologne	262-2021 201-008	M	18 mai-2003	16-déc.-2021	2	Œil droit et œil gauche
18-janv.-22	Italie	Bologne	262-2021 201-009	M	14 sept.-2007	16-déc.-2021	2	Œil droit et œil gauche

Au Royaume-Uni, un (1) patient a été traité par lenadogene nolparavec dans le cadre d'une autorisation d'utilisation pour patient individuel avant la période considérée ; ses informations sont présentées dans le tableau 5.

En cumulé, un (1) patient a été traité.

Tableau 5 : Patient traité par lenadogene nolparavec dans le cadre du programme d'usage compassionnel au Royaume-Uni

Date d'injection	Pays	Ville	Autorisation/ ID patient	Sexe	Âge Mois/ année de naissance	Date d'approbation MHRA	Œil injecté	Œil traité
01-mars-22	Royaume -Uni	London	301-001	M	27 avr.- 1994	21-janv.-22	1	Œil droit

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

II.2.a Pendant la période considérée

En France, pendant la période considérée, aucun effet indésirable (EI) n'a été rapporté.

Aux États-Unis, pendant la période considérée, aucun EI n'a été rapporté.

En Italie, pendant la période considérée, aucun EI n'a été rapporté.

Au Royaume-Uni, pendant la période considérée, aucun EI n'a été rapporté.

Aucun EI n'a été rapporté pendant la période considérée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période considérée.

II.2.b/ En cumulé

Le nombre d'EI reçus en cumulé chez les patients ayant reçu un traitement par lenadogene nolparavec dans le cadre de l'ATU nominative en France, de l'EAP aux États-Unis, de l'EAP pour patient individuel en Italie et de l'utilisation pour patient individuel au Royaume-Uni est présenté dans le tableau 6 ci-dessous.

Aucun des EI n'a été considéré comme grave et aucun n'a eu d'issue fatale.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif cumulatif des EI/EIG par pays

Pays	Nombre d'EI	Nombre d'EI graves	Nombre d'EI d'issue fatale
France	44	0	0

États-Unis	15	0	0
Italie	15	0	0
Royaume-Uni	0	0	0
Total	74	0	0

Les EI reçus en cumulé pour lenadogene nolparvovec sont listés selon la classification par système-organe (SOC) et le terme préféré (PT) du dictionnaire MedDRA (version 28.1), et présentés selon leur gravité et leur caractère attendu dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Nombre cumulé d'EI rapportés par SOC et PT

SOC PT MedDRA	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections oculaires						
Uvéite	0	0	23	0	23	0
Iridocyclite	0	0	4	0	4	0
Hypertonie oculaire	0	0	4	0	4	0
Irritation oculaire	0	0	2	0	2	0
Rétinoschisis	0	0	0	1	0	1
Inflammation de la chambre antérieure	0	0	13	0	13	0
Vitrite	0	0	19	0	19	0
Trouble du vitré	0	0	1	0	1	0
<i>Sous-total</i>	0	0	66	1	66	1
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	0	0	5	0	5	0
<i>Sous-total</i>	0	0	5	0	5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Douleur	0	0	2	0	2	0
<i>Sous-total</i>	0	0	2	0	2	0
Total	0	0	73	1	73	1

Soixante-sept (67) EI relevaient de la classe SOC « Affections oculaires » ; les plus fréquents étant vingt-trois (23) uvéites, dix-neuf (19) vitrites et treize (13) inflammations de la chambre antérieure, les trois étant considérés comme des effets indésirables attendus de lenadogene nolparvovec selon le RCP. Tous ont été considérés comme probablement ou possiblement liés au traitement par lenadogene nolparvovec. Tous les EI ont été évalués comme d'intensité légère par les médecins

déclarants, à l'exception de quatre (4) cas d'uvéïte, un (1) cas de vitrite et un (1) cas d'inflammation de la chambre antérieure, qui étaient d'intensité modérée.

Cinq (5) des EI relevaient de la SOC « Investigations » (augmentation de la pression intraoculaire) et deux (2) relevaient de la SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (douleur), tous d'intensité légère et considérés comme attendus.

III. CONCLUSION

Aucune nouvelle information significative concernant les effets indésirables connus de lenadogene nolparavec n'a été obtenue à partir des notifications d'événements indésirables reçues dans les différents programmes d'usage compassionnel pendant la période considérée.

Aucun nouveau problème de sécurité significatif n'a été identifié pendant la période considérée. Compte tenu du bon profil de sécurité global de lenadogene nolparavec et de l'amélioration cliniquement pertinente de la fonction visuelle observée dans les essais cliniques, le rapport bénéfice/risque global de lenadogene nolparavec demeure favorable.

Sur la base des informations décrites dans ce rapport périodique de synthèse, aucune mise à jour de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative n'est requise. Un dossier visant à étayer l'ouverture du programme AAC a été en cours d'évaluation par l'Agence française pendant la période considérée.