

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Luxturna 5×10^{12} génomes de vecteur/mL solution à diluer et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Le voretigène neparvéc est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capsid d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine. Le voretigène neparvéc est dérivé d'un AAV2 de type sauvage en utilisant des techniques d'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque mL de solution à diluer contient 5×10^{12} génomes de vecteur (vg).

Chaque flacon de Luxturna contient 0,5 mL extractibles de solution à diluer (correspondant à $2,5 \times 10^{12}$ génomes de vecteur) qui doivent être dilués dans un rapport 1/10 avant administration, voir rubrique 6.6.

Après dilution de 0,3 mL de solution à diluer avec 2,7 mL de solvant, chaque mL contient 5×10^{11} génomes de vecteur. Chaque dose de 0,3 mL de Luxturna contient $1,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant pour solution injectable.

Après décongélation, la solution à diluer et le solvant sont tous deux des liquides transparents et incolores avec un pH de 7,3.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Luxturna est indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine expérimenté en chirurgie maculaire.

Posologie

Les patients recevront une dose unique de $1,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur de voretigene neparvovec dans chaque œil. Chaque dose sera délivrée dans l'espace sous-rétinien dans un volume total de 0,3 mL. L'administration individuelle dans chaque œil est réalisée lors de jours distincts sur un court intervalle, mais espacées d'au moins 6 jours.

Traitement immunomodulateur

Avant l'initiation du traitement immunomodulateur et avant l'administration de voretigene neparvovec, les symptômes d'une maladie infectieuse active de toute nature doivent être recherchés chez le patient, et en cas d'infection de ce type le début du traitement doit être repoussé jusqu'à la guérison du patient.

Il est recommandé d'initier un traitement immunomodulateur en suivant le calendrier ci-dessous (Tableau 1), en commençant 3 jours avant l'administration de voretigene neparvovec dans le premier œil. L'initiation du traitement immunomodulateur pour le second œil doit suivre le même calendrier et remplacer le traitement immunomodulateur du premier œil.

Tableau 1 Traitement immunomodulateur pré- et post-opératoire pour chaque œil

Pré-opératoire	3 jours avant l'administration de Luxturna	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
Post-opératoire	4 jours (incluant le jour d'administration)	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg/jour (maximum de 20 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours d'une dose tous les deux jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg un jour sur deux (maximum de 20 mg/jour)

Populations spéciales

Population âgée

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. Les données sont limitées. Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique et rénale

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez des enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies. Les données sont limitées. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les enfants.

Mode d'administration

Administration sous-rétinienne

Luxturna est une solution à diluer stérile pour injection sous-rétinienne qui doit être décongelée et diluée avant administration (voir rubrique 6.6).

Ce médicament ne doit pas être administré par injection intravitréenne.

Luxturna est contenu dans un flacon à usage unique pour administration unique dans un seul œil. Le produit est administré sous la forme d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie dans chaque œil. Il ne doit pas être administré dans le voisinage immédiat de la fovéa afin de préserver l'intégrité fovéale (voir rubrique 4.4).

Le voretigene neparavec doit être administré au bloc opératoire en conditions aseptiques contrôlées. Une anesthésie adéquate doit être administrée au patient avant l'intervention. La pupille de l'œil devant recevoir l'injection doit être dilatée et une prise en charge du risque infectieux doit être définie avant la chirurgie, conformément à la pratique médicale de référence.

Pour les instructions concernant la préparation, l'exposition accidentelle et l'élimination de Luxturna, voir rubrique 6.6.

Administration

Veillez suivre les étapes ci-dessous pour administrer voretigene neparavec aux patients :

- Inspecter visuellement la solution diluée de Luxturna avant administration. Si des particules, une turbidité ou une coloration sont visibles, le médicament ne doit pas être utilisé.
- Raccorder la seringue contenant le produit dilué à la tubulure d'extension et à la canule d'injection sous-rétinienne. Expulser le produit lentement par la tubulure d'extension et la canule d'injection sous-rétinienne afin d'éliminer toute bulle d'air du système.
- Vérifier le volume de produit disponible pour l'injection dans la seringue, en alignant l'extrémité du piston avec la ligne 0,3 mL.
- Une fois la vitrectomie terminée, Luxturna est administré par injection sous-rétinienne en utilisant une canule d'injection sous-rétinienne introduite via la pars plana (Figure 1A).
- Sous visualisation directe, placer l'extrémité de la canule d'injection sous-rétinienne en contact avec la surface de la rétine. Le site d'injection recommandé doit être situé le long de l'arc vasculaire supérieur, à au moins 2 mm en position distale par rapport au centre de la fovéa (Figure 1B). Injecter une petite quantité de produit lentement jusqu'à ce qu'une bulle sous-rétinienne initiale soit observée, puis injecter lentement le volume restant jusqu'à ce que la totalité des 0,3 mL ait été délivrée.

Figure 1A Canule d'injection sous-rétinienne introduite via la pars plana

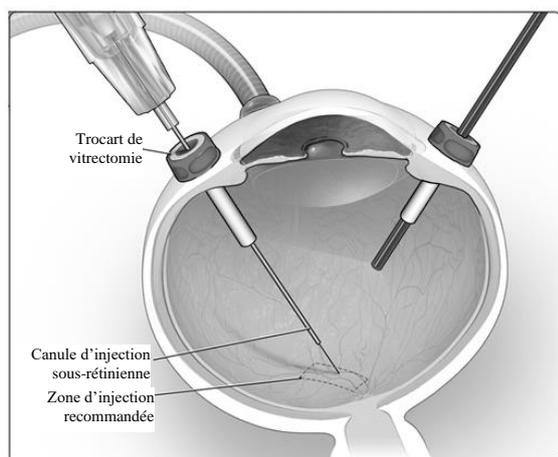
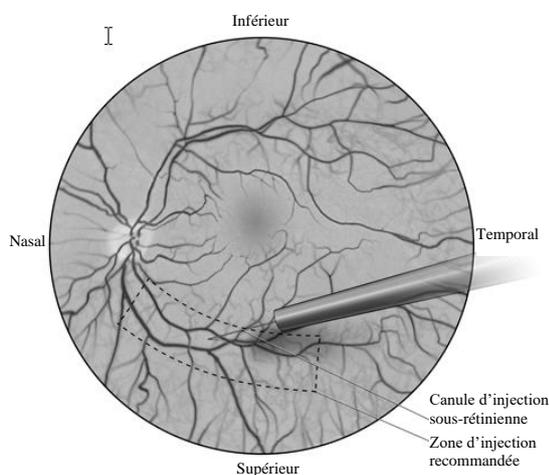


Figure 1B Extrémité de la canule d'injection sous-rétinienne placée dans le site recommandé d'injection (vue du chirurgien)



- À la fin de l'injection, retirer la canule d'injection sous-rétinienne de l'œil.
- Après l'injection, jeter tout produit inutilisé. Ne pas conserver la seringue de secours.
- Effectuer un échange liquide-air, en veillant à éviter le drainage de liquide près de la rétinotomie créée pour l'injection sous-rétinienne.
- Placer la tête en décubitus dorsal, immédiatement après l'intervention. Cette position doit être maintenue par le patient pendant 24 heures.

4.3 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.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à l'injection sous-rétinienne

Toujours utiliser des techniques aseptiques appropriées pour la préparation et l'administration de Luxturna.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées avec la procédure d'administration :

- Inflammation oculaire (y compris endophtalmie), déchirure rétinienne et décollement de la rétine. Il doit être demandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme suggérant une endophtalmie ou un décollement de la rétine afin de garantir une prise en charge appropriée.
- Trouble rétinien (amincissement de la fovéa, perte de fonction fovéale), perforation maculaire, maculopathie (membrane épirétinienne, plissement maculaire) et trouble oculaire (déhiscence fovéale).
- Augmentation de la pression intra-oculaire. La pression intra-oculaire doit être surveillée avant et après l'administration du médicament, afin qu'elle soit prise en charge de manière appropriée. Il doit être demandé aux patients d'éviter les voyages en avion ou autres voyages à altitude élevée jusqu'à ce que la bulle d'air formée lors de l'administration de Luxturna se soit totalement dissipée. Une période d'une semaine ou plus après l'injection peut être nécessaire avant la dissipation de la bulle d'air ; cela doit être vérifié à l'examen ophtalmique. Une augmentation rapide de l'altitude alors que la bulle d'air est toujours présente peut entraîner une augmentation de la pression intra-oculaire et une perte de la vision irréversible.

Des troubles visuels temporaires, comme une vision trouble et une photophobie (voir rubrique 4.8), sont possibles durant les semaines suivant le traitement. Il doit être demandé aux patients de contacter leur professionnel de santé si les troubles visuels persistent. Les patients ne doivent pas se baigner en raison d'un risque accru d'infection oculaire. Les patients doivent éviter l'activité physique intense en raison d'un risque accru de lésion oculaire. Les patients peuvent reprendre la baignade et l'activité intense après au moins une à deux semaines, sur les conseils de leur professionnel de santé.

Excrétion

Une excrétion du vecteur, transitoire et peu importante est possible dans les larmes du patient (voir rubrique 5.2). Il doit être conseillé aux patients et au personnel soignant de manipuler les déchets provenant des pansements, larmes et sécrétions nasales de manière appropriée, ce qui peut inclure leur stockage dans des poches scellées avant élimination. Ces précautions de manipulation doivent être suivies pendant 14 jours après l'administration de voretigene neparvovec. Il est recommandé aux patients et au personnel soignant de porter des gants pour le changement des pansements et l'élimination des déchets, particulièrement dans les cas de grossesse, d'allaitement et d'immunodéficience du personnel soignant.

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

Les patients traités par Luxturna ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe.

Immunogénicité

Pour réduire le risque d'immunogénicité, des corticoïdes systémiques doivent être administrés avant et après l'injection sous-rétinienne de voretigene neparvovec dans chaque œil (voir rubrique 4.2). Les corticoïdes sont susceptibles de réduire la réaction immunitaire potentielle envers la capsid du vecteur (vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 [AAV2]) ou le produit transgénique (protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien [RPE65]).

Teneur en sodium

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

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

Il n'existe aucune interaction cliniquement significative connue. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sur la base des études non cliniques et des données cliniques issues des essais sur les vecteurs AAV2, et du fait de la voie d'administration sous-rétinienne de Luxturna, la transmission accidentelle de vecteurs AAV dans la lignée germinale est très improbable.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de voretigene neparvovec chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Luxturna pendant la grossesse.

Allaitement

Voretigene neparvovec n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. L'excrétion du voretigene neparvovec dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par voretigene neparvovec en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur l'effet du médicament sur la fertilité n'est disponible. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans les études animales.

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

Le voretigene neparvec a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles visuels temporaires sont possibles après l'injection sous-rétinienne de Luxturna. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines lourdes tant que leur fonction visuelle n'est pas suffisamment rétablie, selon les recommandations de leur ophtalmologue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques de phase 1 et de phase 3, trois effets indésirables non graves de type dépôts rétiens ont été observés chez trois sujets sur 41 (7 %) et ont été considérés comme liés au voretigene neparvec. Ces trois effets consistaient en une apparition transitoire de précipités sous-rétiniens asymptomatiques sous le site d'injection rétinienne, 1 à 6 jours après l'injection et qui se sont résorbés sans séquelle.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'administration ont été signalés chez trois sujets. Un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave une augmentation de la pression intra-oculaire (à la suite de l'administration d'un stéroïde à libération contrôlée) associée au traitement d'une endophtalmie liée à la procédure d'administration et ayant conduit à une atrophie optique, et un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave un trouble rétinien (perte de la fonction fovéale), évalué comme étant lié à la procédure d'administration. Un sujet sur 41 (2%) a présenté comme événement grave un décollement de la rétine évalué comme étant lié à la procédure d'administration.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) liés à la procédure d'administration étaient une hyperémie conjonctivale, une cataracte, une augmentation de la pression intra-oculaire, une déchirure rétinienne, un dellen, une perforation maculaire, des dépôts sous-rétiniens, une inflammation oculaire, une irritation oculaire, une douleur oculaire et une maculopathie (plis à la surface de la macula).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables liés au voretigene neparvec

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Fréquent	Dépôts rétiens
	Fréquence indéterminée	Atrophie chorioretinienne*
*Comprenant une dégénérescence rétinienne, une dépigmentation rétinienne et une atrophie au site d'injection		

Tableau 3 Effets indésirables liés à la procédure d'administration

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Affections oculaires	Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte
	Fréquent	Déchirure rétinienne, dellens, perforation maculaire, inflammation de l'œil, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble de l'œil, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne
	Fréquence indéterminée	Opacités du vitré, atrophie chorio-rétinienne*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée, vomissement, douleur abdominale haute, douleur labiale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, gonflement du visage
Investigations	Très fréquent	Pression intra-oculaire augmentée
	Fréquent	Onde T inversée à l'électrocardiogramme
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Complication de l'intubation endotrachéale, lâchage de suture
*Comprenant une dégénérescence rétinienne, une dépigmentation rétinienne et une atrophie au site d'injection.		

Description d'effets indésirables sélectionnésAtrophie chorio-rétinienne

L'atrophie chorio-rétinienne a été rapportée comme un effet indésirable après la mise sur le marché et rapportée comme progressive chez certains patients. Les événements étaient temporellement liés au traitement et sont apparus dans la zone traitée estimée à l'emplacement de la bulle et en dehors de la zone de la bulle. L'atrophie rétinienne peut s'étendre à la fovéa avec des effets négatifs possibles sur la vision centrale.

A la suite de déclarations d'atrophie chorio-rétinienne depuis la commercialisation, une revue rétrospective des photographies du fond d'œil disponibles pour 39 des 41 patients recrutés dans les études cliniques a été effectuée.

Dans l'étude de phase 3, une atrophie chorio-rétinienne de la macula des yeux traités a été observée dans 15,4 % des yeux avant le traitement, dans 42,6 % des yeux à 1 an et dans 55,6 % des yeux après 1 an. Dans l'étude de phase 1, une atrophie chorio-rétinienne au niveau de la macula a été observée dans 35 % des yeux avant le traitement, dans 66,7 % des yeux à 1 an et dans 73,9 % des yeux après 1 an. Les yeux témoins non traités présentaient les taux d'atrophie chorio-rétinienne suivants : 5,9 % à l'inclusion et 11,1 % à 1 an dans l'étude de phase 3; 40 % à l'inclusion, 42,9 % à 1 an et 41,7 % après 1 an dans l'étude de phase 1.

Certaines de ces atrophies ont concerné la fovéa. Dans l'étude de phase 3, il a été observé une atteinte de la fovéa dans 1,9 % des yeux traités avant le traitement, ainsi qu'à 1 an, et dans 5,6 % après 1 an. Dans l'étude de phase 1, la fovéa était atteinte dans 30 % des yeux traités avant le traitement, dans 38,9 % à 1 an et dans 47,8 % après 1 an. Dans l'étude de phase 3, les atrophies des yeux témoins non traités ne touchaient pas la fovéa. Dans l'étude de phase 1, 40 % des atrophies des yeux témoins non traités touchaient la fovéa à l'inclusion, 42,9 % à 1 an et 33,3 % après 1 an.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique du surdosage de voretigene neparvovec. Un traitement symptomatique et d'accompagnement tel qu'il est jugé nécessaire par le médecin traitant, est conseillé en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques, Code ATC : S01XA27.

Mécanisme d'action

La protéine de 65 kilodalton spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE65) est située dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et elle convertit le all-trans-rétinol en 11-cis-rétinol, qui forme ensuite le chromophore, 11-cis-rétinal, durant le cycle visuel (rétinoïde). Ces étapes sont essentielles pour la conversion biologique d'un photon de lumière en un signal électrique à l'intérieur de la rétine. Des mutations du gène RPE65 conduisent à une réduction ou une absence d'activité de l'all-trans-rétinyl isomérase RPE65, bloquant le cycle visuel et entraînant une perte de vision. Avec le temps, l'accumulation de précurseurs toxiques conduit à la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, et en conséquence à la mort progressive des cellules photoréceptrices. Les sujets présentant une dystrophie rétinienne associée à une mutation biallélique de RPE65 présentent une perte de vision, incluant une altération de paramètres fonctionnels visuels comme l'acuité visuelle ou les champs visuels souvent durant l'enfance ou l'adolescence ; cette perte de vision évolue vers une cécité complète.

L'injection de voretigene neparvovec dans l'espace sous-rétinien conduit à la transduction des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien par un ADNc codant la protéine RPE65 humaine normale (thérapie génique d'augmentation), offrant le potentiel de restaurer le cycle visuel.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité à long terme de Luxturna ont été évaluées dans une étude de phase 1 de sécurité et d'escalade de dose (101), dans laquelle 12 sujets ont reçu des injections sous-rétiniennes unilatérales de voretigène neparvovec ; une étude de suivi (102) dans laquelle le voretigène neparvovec a été administré dans l'œil controlatéral de 11 des 12 sujets ayant participé à l'étude d'escalade de dose ; une étude contrôlée de phase 3 en ouvert (301) d'un an dans laquelle 31 sujets ont été randomisés sur deux sites ; et la poursuite de l'étude de phase 3, dans laquelle les 9 sujets contrôle ont changé de schéma et reçu le traitement. Un total de 41 sujets (81 yeux injectés [un sujet de phase 1 ne répondait pas aux critères d'éligibilité à la seconde injection]) ont participé au programme clinique. Tous les participants présentaient un diagnostic clinique d'amaurose congénitale de Leber, et certains ont également pu présenter un diagnostic clinique préalable ou additionnel, incluant la rétinite pigmentaire. Des mutations bialléliques confirmées du gène RPE65 et la présence de cellules rétinienne viables suffisantes (une zone de rétine dans le pôle postérieur d'épaisseur > 100 micron, estimée par tomographie par cohérence optique [OCT]) ont été confirmées chez tous les participants.

Étude de phase 3

L'étude 301 était une étude en ouvert, randomisée et contrôlée. 31 patients ont été inclus, 13 hommes et 18 femmes. La moyenne d'âge était de 15 ans (de 4 à 44 ans), incluant 64 % d'enfants (n=20, âgés de 4 à 17 ans) and 36% d'adultes (n=11). Tous les sujets présentaient un diagnostic d'amaurose congénitale de Leiber issue d'une mutation RPE65 confirmée par un laboratoire certifié d'analyses génétiques.

21 patients ont été randomisés afin de recevoir une injection sous rétinienne de voretigène neparvovec. L'acuité visuelle (logMAR) du premier œil de ces patients était à l'inclusion de 1,18 (0,14), moyenne (EC). Un patient est sorti de l'étude avant tout traitement. 10 patients ont été randomisés dans le groupe contrôle (non-traitement). L'acuité visuelle (LogMAR) du premier œil de ces patients à l'inclusion était de 1,29 (0,21), moyenne (EC). Un patient dans le groupe contrôle a retiré son consentement et est sorti de l'étude. Les neuf patients qui ont été randomisés dans le groupe contrôle ont changé de schéma pour recevoir une injection sous rétinienne de voretigène neparvovec après un an d'observation. Chaque œil s'est vu administrer une seule injection sous rétinienne à la dose de $1,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur de voretigène neparvovec dans un volume total de 300 µL. L'intervalle entre les injections dans les yeux de chaque patient était de 6 à 18 jours.

Le critère d'évaluation principal de l'étude de phase 3 mesurait la variation moyenne entre l'inclusion et un an post traitement du test de performance de mobilité en ambiance lumineuse variable (MLMT) binoculaire entre les groupes traitement et contrôle. Le MLMT était conçu pour mesurer les variations de la vision fonctionnelle, spécifiquement la capacité d'un sujet à s'orienter précisément et à un rythme raisonnable à différents niveaux d'ambiance lumineuse. Cette capacité dépend de l'acuité visuelle du sujet, de son champ visuel et de l'importance de la nyctalopie (capacité réduite à percevoir et/ou voir dans la pénombre), chacune de ces fonctions étant spécifiquement affectées par la maladie rétinienne associée aux mutations de RPE65. Dans l'étude de phase 3, le test MLMT utilisait sept ambiances lumineuses variables allant de 400 lux à 1 lux (correspondant, par exemple, d'un bureau très éclairé à une nuit d'été sans lune). Le test réalisé chez chaque sujet a été enregistré et examiné par des évaluateurs indépendants. Un score de variation positif reflète la réussite du test MLMT à faible éclairage et un score de 6 reflète l'amélioration maximale possible du MLMT. Trois critères secondaires ont également été testés : le seuil de sensibilité plein champ à la lumière blanche (FST), la variation du score MLMT pour le premier œil assigné et l'acuité visuelle (AV).

A l'inclusion, les scores des patients au test de mobilité effectué avec des ambiances lumineuses comprises entre 4 et 400 lux ont été enregistrés.

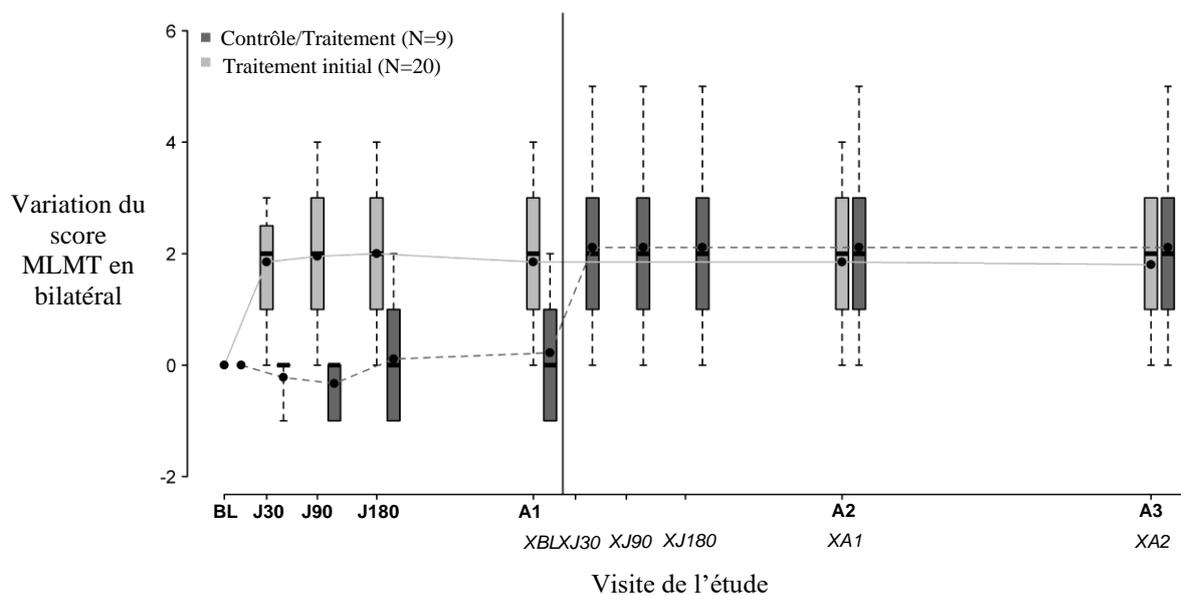
Tableau 4 Variation du score MLMT à 1 an comparativement à l'inclusion (population ITT : n = 21 traitement, n = 10 contrôle)

Variation du score MLMT	Différence (IC à 95%) Traitement-Contrôle	Valeur de p
Utilisant la vision binoculaire	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
Utilisant seulement le premier œil assigné	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
Utilisant seulement le deuxième œil assigné	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

La variation du score MLMT monoculaire a montré une amélioration significative dans le groupe traitement et était similaire aux résultats du MLMT en vision binoculaire (voir Tableau 4).

La Figure 2 montre l'effet du traitement sur une période de trois ans pour le groupe traitement voretigene neparvovec et également l'effet sur le groupe contrôle après le changement de schéma afin qu'ils reçoivent une injection sous rétinienne de voretigene neparvovec. Des différences significatives de la performance MLMT en vision binoculaire ont été observées pour le groupe traitement voretigene neparvovec au jour 30 et se sont maintenues tout au long des visites de suivi sur la période de trois ans, alors qu'il n'y a eu aucun changement pour le groupe contrôle. Cependant après l'administration en injection sous rétinienne du voretigene neparvovec, les sujets du groupe contrôle ont montré une réponse similaire au voretigene neparvovec comparable aux sujets du groupe traitement voretigene neparvovec.

Figure 2 Variation du score MLMT en utilisant la vision binoculaire avant versus après exposition au voretigene neparvovec



Chaque rectangle représente les 50 % du milieu de distribution de la variation du score MLMT. Les lignes pointillées verticales représentent 25 % supplémentaires au-dessus et au-dessous du rectangle. La barre horizontale à l'intérieur de chaque rectangle représente la médiane. Le point à l'intérieur de chaque rectangle représente la moyenne. La ligne pleine relie les variations du score MLMT moyen à travers les visites pour le groupe traitement. La ligne pointillée relie la variation du score MLMT moyen à travers les visites pour le groupe contrôle, en incluant cinq visites durant la première année sans administration de voretigene neparvovec. Voretigene neparvovec a été administré au groupe contrôle après un an d'observation.

BL (Baseline) = Etat initial

J30, J90, J180 : 30, 90 and 180 jours après le début de l'étude ;

A1, A2, A3 : un, deux et trois ans après le début de l'étude ;

XBL ; XJ30 ; XJ90 ; XJ180 : inclusion, 30, 90 and 180 jours après début de l'étude pour le groupe crossover contrôle ;

XA1 ; XA2 : un et deux ans après le début de l'étude pour le groupe crossover contrôle.

Les résultats du test de sensibilité à la lumière grand champ à un an : lumière blanche [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] sont exposés dans le tableau 5 ci-dessous.

Table 5 Test de sensibilité à la lumière grand champ

Test de sensibilité à la lumière grand champ – Premier œil assigné (ITT)			
	Groupe Traitement, N = 21		
	Inclusion	Année 1	Variation
N	20	20	19
Moyenne (EC)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Groupe Contrôle, N = 10		
N	9	9	9
Moyenne (EC)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Différence (IC à 95%) (Traitement-Contrôle) -2,33 (-3,44, -1,22), $p < 0,001$		
Test de sensibilité à la lumière grand champ – Deuxième œil assigné (ITT)			
	Groupe Traitement, N = 21		
	Inclusion	Année 1	Variation
N	20	20	19
Moyenne (EC)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Groupe Contrôle, N = 10		
N	9	9	9
Moyenne (EC)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Différence (IC à 95%) (Traitement-Contrôle) -1,89 (-3,03, -0,75), $p = 0,002$		
Test de sensibilité à la lumière grand champ - Moyenne pour les deux yeux (ITT)			
	Différence (IC à 95%) (Traitement-Contrôle) : -2,11 (-3,19, 1,04), $p < 0,001$		

L'amélioration de la sensibilité à la lumière grand champ s'est maintenue jusqu'à 3 ans après l'exposition au voretigene neparvovec.

Un an après l'exposition au voretigene neparvovec, l'acuité visuelle s'est améliorée d'au moins 0,3 LogMAR pour 11 des 20 premiers yeux traités (55%) et pour 4 des 20 second yeux traités dans le groupe traitement ; dans le groupe contrôle, ni les premiers ni les seconds yeux traités n'ont montré une telle amélioration.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il semblerait que le voretigene neparvovec soit capturé par les cellules à travers les récepteurs protéoglycane à héparine sulfate et dégradé par les voies cataboliques des protéines et de l'ADN endogènes.

Biodistribution non clinique

La biodistribution de voretigene neparvovec a été évaluée trois mois après l'administration sous-rétinienne à des primates non humains. Les taux les plus élevés de séquences d'ADN du vecteur ont été détectés dans les liquides intraoculaires (liquide de la chambre antérieure et vitré) des yeux ayant reçu le vecteur. De faibles taux de séquences d'ADN du vecteur ont été détectés au niveau du nerf optique de l'œil injecté, le chiasma optique, la rate et le foie, et de manière sporadique dans l'estomac et les ganglions lymphatiques. Chez un animal ayant reçu voretigene neparvovec à la dose de $7,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (5 fois la dose recommandée par œil), des séquences d'ADN du vecteur ont été détectées au niveau du côlon, du duodénum et de la trachée. Il n'a pas été détecté de séquences d'ADN du vecteur au niveau des gonades.

Pharmacocinétique clinique et excrétion

L'excrétion et la biodistribution du vecteur ont été évaluées dans les larmes des deux yeux, le sérum et le sang total de sujets participant à l'étude clinique de phase 3. Chez 13 des 29 (45 %) sujets ayant reçu des administrations bilatérales, des séquences d'ADN du vecteur voretigene neparvovec ont été détectées dans des prélèvements de larmes ; la plupart de ces sujets étaient négatifs après la visite post-injection du jour 1, mais quatre de ces sujets présentaient des prélèvements de larmes positifs au-delà du premier jour, et chez un sujet jusqu'à 14 jours après l'injection dans le second œil. Des séquences d'ADN du vecteur ont été détectées dans le sérum chez 3 des 29 (10%) sujets, dont deux ayant des prélèvements de larmes positifs, et seulement jusqu'au jour 3 après chaque injection. D'une manière générale, des taux faibles et transitoires d'ADN du vecteur ont été détectés dans les larmes et dans quelques prélèvements sériques chez 14 des 29 (48%) sujets de l'étude de phase 3.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique avec le voretigene neparvovec n'a été conduite dans des populations particulières.

Insuffisance hépatique et rénale

Luxturna est injecté directement dans l'œil. Aucune influence de la fonction hépatique et rénale, des polymorphismes du cytochrome P450 et de l'âge n'est attendue sur l'efficacité ou la sécurité cliniques du produit. Par conséquent, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'étude histopathologique d'yeux de chiens et de primates non humains exposés au voretigene neparvovec n'a montré que de légères modifications, essentiellement liées à la cicatrisation de la lésion chirurgicale. Dans une précédente étude toxicologique, un vecteur AAV2 similaire administré par voie sous-rétinienne à des chiens à une dose 10 fois supérieure à la dose recommandée a conduit à une toxicité rétinienne focale et à des infiltrations de cellules inflammatoires observées à l'examen histologique dans les régions exposées au vecteur. D'autres observations des études non cliniques sur le voretigene neparvovec incluaient la présence de cellules inflammatoires isolées et occasionnelles dans la rétine, sans dégénérescence rétinienne apparente. Après l'administration du vecteur seul, des chiens ont développé des anticorps dirigés contre la capsid du vecteur AAV2 qui étaient absents chez des primates non humains naïfs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution à diluer

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté (pour ajustement de pH)
Phosphate disodique dihydraté (pour ajustement de pH)
Poloxamère 188
Eau pour préparation injectables

Solvant

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté (pour ajustement de pH)
Phosphate disodique dihydraté (pour ajustement de 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

3 ans

Après décongélation

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et doit être laissé à température ambiante (moins de 25 °C).

Après dilution

Après dilution dans des conditions aseptiques, la solution doit être utilisée immédiatement ; si elle n'est pas utilisée immédiatement, le temps de stockage à température ambiante (moins de 25 °C) ne doit pas dépasser 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

La solution à diluer et le solvant doivent être conservés et transportés sous forme congelée à ≤ -65 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer

Volume extractible de 0,5 mL de solution à diluer dans un flacon en polymère d'oléfine cyclique de 2 mL avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle scellé en place avec une capsule flip-off en aluminium.

Solvant

Volume extractible de 1,7 mL de solvant dans un flacon en polymère d'oléfine cyclique de 2 mL avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle scellé en place avec une capsule flip-off en aluminium.

Chaque poche d'aluminium inclut une boîte contenant 1 flacon de solution à diluer de 0,5 mL et 2 flacons de solvant (contenant chacun 1,7 mL).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Un équipement de protection individuelle (avec blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et gants) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration du voretigene neparvovec.

Préparation avant l'administration

Chaque boîte contient 1 flacon de solution à diluer et 2 flacons de solvant à usage unique seulement.

Luxturna doit être inspecté visuellement avant administration. Si des particules, une turbidité ou une coloration sont visibles, le flacon unidose ne doit pas être utilisé.

La préparation de Luxturna doit être effectuée dans les 4 heures précédant le début de la procédure d'administration, dans des conditions aseptiques, conformément à la procédure recommandée suivante.

Décongeler un flacon unidose de solution à diluer et deux flacons de solvant à température ambiante. Une fois que les 3 flacons (1 flacon de solution à diluer et 2 flacons de solvant) sont décongelés, la dilution doit être initiée. Retourner délicatement les flacons cinq fois pour mélanger les contenus.

S'assurer visuellement de l'absence de particules ou d'une quelconque anomalie. Toutes anomalies ou présence de particules visibles doivent être signalées au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et le produit ne doit pas être utilisé.

Transférer 2,7 mL de solvant extrait des deux flacons décongelés dans un flacon en verre vide stérile de 10 mL en utilisant une seringue de 3 mL.

Pour la dilution, prélever 0,3 mL de solution à diluer décongelée dans une seringue de 1 mL et les ajouter au flacon stérile de 10 mL contenant le solvant. Retourner délicatement le flacon au moins cinq fois pour bien mélanger. S'assurer visuellement de l'absence de particules. La solution diluée doit être transparente à légèrement opalescente. Étiqueter le flacon en verre de 10 mL contenant la solution diluée de la manière suivante : « Luxturna dilué ».

Ne pas préparer les seringues si le flacon présente des dommages ou si des particules sont visibles. Préparer les seringues pour injection en prélevant 0,8 mL de la solution diluée dans une seringue stérile de 1 mL. Répéter la même procédure pour préparer une seringue de secours. Les seringues remplies de produit doivent ensuite être transférées au bloc opératoire dans un conteneur de transport désigné à cet effet.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Éviter toute exposition accidentelle. Les recommandations locales relatives à la sécurité biologique doivent être suivies pour la préparation, l'administration et la manipulation du voretigene neparvovec.

- Un équipement de protection individuelle (avec blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et gants) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration du voretigene neparvovec.
- L'exposition accidentelle au voretigene neparvovec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée. Toute plaie exposée doit être recouverte avant manipulation.
- Toutes les éclaboussures de voretigene neparvovec doivent être traitées avec un agent virucide tel que l'hypochlorure de sodium à 1 % et séchées avec un matériau absorbant.
- Tout matériel susceptible d'être entré en contact avec voretigene neparvovec (par exemple, flacon, seringue, aiguille, gaze de coton, gants, masques ou pansements) doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives à la sécurité biologique.

Exposition accidentelle

- En cas d'exposition professionnelle accidentelle (par exemple, éclaboussures dans les yeux ou les muqueuses), rincer avec de l'eau claire pendant au moins 5 minutes.
- En cas d'exposition de peau lésée ou de blessure avec l'aiguille, nettoyer soigneusement la zone touchée avec du savon et de l'eau et/ou un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur relative aux déchets pharmaceutiques.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/18/1331/001

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2018

Date du dernier renouvellement : 24 juillet 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Luxturna dans chaque pays membre le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se mettre d'accord sur le contenu et le format du programme d'éducation, incluant la communication par les médias, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme, avec l'Autorité Nationale Compétente (ANC).

Le titulaire doit s'assurer que dans chaque Etat Membre (EM) où Luxturna est commercialisé, le produit est distribué par des centres de traitement dans lesquels le personnel qualifié (c'est à dire les ophtalmologistes spécialistes de la chirurgie vitréo-rétinienne et les pharmaciens) ont participé au programme d'éducation obligatoire sur l'utilisation du produit ainsi qu'à la formation des pharmaciens, dans le but de s'assurer de l'utilisation correcte de Luxturna afin de minimiser les risques associés à son administration et/ou à la procédure d'administration (augmentation de la pression intra-oculaire, déchirure rétinienne, troubles maculaires, cataracte, inflammation intraoculaire et/ou infection liée à la procédure et au décollement de la rétine, une transmission à une tierce personne).

Les critères pour les centres investigateurs/centres de traitement doivent comprendre :

1. La présence d'un spécialiste en ophtalmologie ayant une expertise dans la prise en charge et le traitement des patients atteints d'une dystrophie héréditaire rétinienne (DHR) ;
2. La présence ou affiliation avec un chirurgien expérimenté dans la chirurgie rétinienne et capable d'administrer Luxturna ;
3. La présence d'une pharmacie clinique capable de manipuler et préparer des produits de thérapie génique contenant un vecteur AAV ;

Une formation et des instructions pour la mise à disposition et la manipulation sécurisée des matériaux contaminés jusqu'à 14 jours après l'administration du produit doivent aussi être fournies ainsi que des informations concernant l'interdiction de dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour transplantation après l'administration de Luxturna.

Le personnel qualifié (c'est à dire les ophtalmologistes spécialistes de la chirurgie vitréo-rétinienne et les pharmaciens) des centres de traitement doivent recevoir le matériel d'éducation suivant :

- Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- La formation chirurgicale pour l'administration de Luxturna, comprenant la description du matériel et des procédures nécessaires à la réalisation d'une injection sous-rétinienne de Luxturna

Ou

- Le manuel de formation pour la pharmacie, comprenant des informations sur la préparation et le stockage de Luxturna ;

Les patients et leurs professionnels de santé doivent recevoir un ensemble d'informations patient comprenant :

- La notice d'information au patient, qui doit être disponible dans des formats alternatifs (que ce soit une impression en grand caractère imprimable que des fichiers audio) ;
- Une carte patient
 - Mettant en évidence l'importance des visites de suivi et la déclaration des effets indésirables au médecin du patient.
 - Informant les professionnels de santé qu'une thérapie génique a été administrée au patient, et l'importance de la déclaration des événements indésirables.
 - Mentionnant les contacts pour la déclaration des événements indésirables.
 - La carte patient sera disponible en formats alternatifs tels qu'une impression en grands caractères et un fichier audio. La carte patient spécifiera comment obtenir ces formats spécifiques.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
CLTW888A12401: Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Dans le but de caractériser plus précisément la tolérance incluant la sécurité à long terme de Luxturna, le titulaire doit conduire et soumettre une étude basée sur les données d'un registre chez les patients ayant une perte de vision liée à une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bi alléliques confirmées RPE65.	30 juin 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01 : Dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Luxturna chez les adultes et les enfants avec une perte de vision liée à une dystrophie rétinienne héréditaire causée par des mutations bi alléliques confirmées RPE65, le titulaire doit soumettre une étude de suivi à long terme de l'efficacité et de la sécurité pour les patients ayant reçu Luxturna au cours d'un programme clinique (Etude de suivi de 15 ans).	31 décembre 2031

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

POCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Luxturna 5×10^{12} vecteur génomique/mL solution à diluer et solvant pour solution injectable
voretigene neparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution à diluer contient 5×10^{12} vecteur génomique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, poloxamère 188, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer et solvant pour solution injectable

1 flacon de solution à diluer
2 flacons de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration unique par injection sous-rétinienne dans un (1) oeil.
Diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation sous-rétinienne après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter congelé à une température ≤ -65 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur relative aux déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1331/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE**ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Luxturna 5×10^{12} vecteur génomique/mL solution à diluer et solvant pour solution injectable
voretigene neparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution à diluer contient 5×10^{12} vecteur génomique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, poloxamère 188, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer et solvant pour solution injectable

1 flacon de solution à diluer
2 flacons de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration unique par injection sous-rétinienne dans un (1) œil.
Diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation sous-rétinienne après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter congelé à une température ≤ -65 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.
Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur relative aux déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1331/001

13. NUMÉRO DU LOT**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON (CONCENTRE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Luxturna 5 x 10¹² vecteur génomique/mL solution à diluer injectable
voretigene neparvovec
Voie sous-rétinienne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon de dose unique, volume extractable de 0,5 mL

6. AUTRE

Diluer avant utilisation.
Jeter tout produit non utilisé.
Conserver à une température ≤ -65 °C.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON (SOLVANT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Luxturna

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Volume extractable de 1,7 mL

6. AUTRE

Conserver à une température ≤ -65 °C.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Luxturna 5×10^{12} génomes de vecteur/mL solution à diluer et solvant pour solution injectable voretigene neparvovec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 Luxturna et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Luxturna ne vous soit administré
3. Comment Luxturna vous est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment Luxturna est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Luxturna et dans quels cas est-il utilisé

Luxturna est un produit de thérapie génique qui contient la substance active voretigene neparvovec.

Luxturna est utilisé pour le traitement des adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65. Ces mutations empêchent l'organisme de produire une protéine nécessaire à la vision et conduisent donc à une perte visuelle et une éventuelle cécité totale.

La substance active de Luxturna, le voretigene neparvovec, est un virus modifié qui contient une copie fonctionnelle du gène RPE65. Après injection, cela libère ce gène dans les cellules de la rétine, la couche de cellules à l'arrière de l'œil qui détecte la lumière. Cela permet à la rétine de produire la protéine nécessaire à la vision. Le virus utilisé pour délivrer le gène n'entraîne pas de maladie chez les humains.

Luxturna ne vous sera administré que si les tests génétiques montrent que votre perte visuelle est causée par des mutations du gène RPE65.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Luxturna ne vous soit administré

Luxturna ne vous sera jamais administré

- si vous êtes allergique au voretigene neparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une infection oculaire
- si vous présentez une inflammation oculaire

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus ou en cas de doute, parlez-en avec votre médecin avant de recevoir Luxturna.

Avertissements et précautions

Avant de recevoir le traitement par Luxturna :

- Informez votre médecin si vous présentez des signes d'infection ou d'inflammation oculaire, par exemple en cas de rougeur oculaire, de sensibilité à la lumière, de gonflement oculaire, ou de douleur oculaire.
- Informez votre médecin si vous présentez une infection active quelle qu'elle soit. Votre médecin peut retarder votre traitement jusqu'à la guérison de votre infection car ce médicament peut rendre plus difficile la lutte contre les infections. Voir aussi rubrique 3.

Après avoir reçu Luxturna :

- Consultez immédiatement votre médecin afin de recevoir des soins si l'un de vos yeux ou les deux deviennent rouges, douloureux, sensibles à la lumière, si vous voyez des flashes ou des corps flottants, si vous constatez une détérioration de votre vision ou si votre vision est trouble.
- Évitez les voyages en avion ou autres voyages à altitude élevée tant que votre médecin ne vous y a pas autorisé(e). Pendant le traitement par ce médicament, le médecin insère une bulle d'air dans l'œil, qui est lentement absorbée par l'organisme. Tant que la bulle n'a pas été entièrement absorbée, le voyage en avion ou un autre voyage à altitude élevée peut entraîner une expansion de la bulle et conduire à des lésions oculaires, y compris une perte visuelle. Avant de voyager, parlez-en avec votre médecin.
- Vous ne devez pas vous baigner en raison d'un risque accru d'infection oculaire. Avant de vous baigner après avoir reçu Luxturna, parlez-en avec votre médecin.
- Vous devrez éviter l'activité physique intense en raison d'un risque accru de lésion oculaire. Avant de pratiquer une activité physique intense après avoir reçu Luxturna, parlez-en avec votre médecin.
- Vous pourrez présenter des troubles visuels temporaires, comme une sensibilité à la lumière et une vision trouble. Informez votre médecin de tout trouble visuel que vous pourriez présenter. Votre médecin pourra peut-être vous aider à réduire la gêne occasionnée par ces troubles temporaires.
- La substance active de Luxturna peut être excrétée temporairement dans vos larmes. Vous et le personnel qui vous soigne devez placer tous les pansements usagés et les déchets souillés par des larmes et des sécrétions nasales dans des poches scellées avant de les éliminer. Ces précautions doivent être suivies pendant 14 jours.
- Il est possible que vous ne puissiez pas donner votre sang, vos organes, tissus, et cellules pour transplantation après avoir été traité par Luxturna.

Enfants et adolescents

Luxturna n'a pas été étudié chez des enfants âgés de moins de 4 ans. Les données sont limitées.

Autres médicaments et Luxturna

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'être traitée par Luxturna.

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

Luxturna n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. Son passage dans le lait maternel n'est pas connu. Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter d'allaiter ou ne pas recevoir Luxturna, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre bébé et le bénéfice de Luxturna pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Luxturna contient du sodium

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

3. Comment Luxturna vous est-il administré

Luxturna vous sera administré au bloc opératoire par des chirurgiens expérimentés en chirurgie oculaire.

Luxturna est administré sous anesthésie. Votre médecin vous parlera de l'anesthésie et de la manière dont elle sera réalisée.

Votre médecin réalisera une intervention chirurgicale destinée à éliminer le gel transparent situé à l'intérieur de l'œil, et ensuite injectera Luxturna directement sous votre rétine, la fine couche de cellules sensibles à la lumière située à l'arrière de l'œil. Il en sera de même pour votre autre œil avec au moins 6 jours d'intervalle. Vous devrez rester en observation au moins quelques heures après chaque intervention pour surveiller votre récupération et les éventuels effets secondaires liés à la chirurgie ou à l'anesthésie.

Avant que le traitement par Luxturna soit initié, votre médecin pourra vous demander de prendre un médicament qui diminuera l'activité de votre système immunitaire (système de défense naturel de votre organisme) afin qu'il n'essaie pas de combattre Luxturna lors de son administration. Il est important de prendre ce médicament conformément aux instructions données. N'arrêtez pas de prendre le médicament sans consulter votre médecin au préalable.

Si vous avez reçu plus de Luxturna 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 ou infirmier/ère 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 ou à votre infirmier/ère.

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 Luxturna :

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

- Dépôts sous la rétine

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Atrophie chorio-rétinienne

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec la procédure d'injection :

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

- Rougeur de l'œil
- Cataracte (opacification du cristallin)
- Augmentation de la pression dans l'œil

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

- Déchirure rétinienne
- Douleur de l'œil
- Gonflement de l'œil
- Décollement de la rétine
- Saignement au fond de l'œil
- Douleur ou augmentation de l'inconfort dans l'œil
- Vision centrale floue due à un trou au centre de la rétine
- Amincissement de la surface de l'œil (dellen)
- Irritation de l'œil
- Inflammation de l'œil
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Gêne dans l'œil
- Anomalies au fond de l'œil
- Nausée (avoir mal au cœur), vomissement, douleur abdominale (ventre), douleur à la lèvre
- Modification de l'activité électrique du cœur
- Maux de tête, étourdissement
- Éruption cutanée, gonflement du visage
- Anxiété
- Problèmes associés à la mise en place d'un tube respiratoire dans la trachée
- Lésion au niveau de la plaie chirurgicale

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Ombre ou tâche dans la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil (opacités vitréennes)
- Atrophie chorio-rétinienne

Les lésions des tissus de l'œil peuvent être accompagnés de saignements, de gonflements et augmenter le risque d'infections. Il existe une réduction de la vision dans les jours suivant la chirurgie qui généralement s'améliore ; si votre vision ne se rétablit pas, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment Luxturna est-il conservé

Luxturna sera conservé par des professionnels de santé dans votre établissement de soins.

La solution à diluer et le solvant doivent être conservés et transportés sous forme congelée à ≤ -65 °C.

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et doit être laissé à température ambiante (moins de 25 °C).

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Luxturna

- La substance active est le voretigène néparvévec. Chaque mL de solution à diluer contient 5×10^{12} génomes de vecteur (vg). La solution à diluer (volume extractible de 0,5 mL dans un flacon unidosé de 2 mL) doit être diluée dans un rapport 1/10 avant administration.
- Chaque dose de solution diluée contient $1,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur de voretigène néparvévec dans un volume disponible de 0,3 mL.
- Les autres composants de la solution à diluer sont du chlorure de sodium (voir « Luxturna contient du sodium » en rubrique 2 de la notice), phosphate monosodique monohydraté (pour ajustement du pH), phosphate disodique dihydraté (pour ajustement du pH), du poloxamère 188 et de l'eau pour préparation injectable.
- Le solvant contient du chlorure de sodium (voir fin de la rubrique 2), phosphate monosodique monohydraté (pour ajustement du pH), phosphate disodique dihydraté (pour ajustement du pH), du poloxamère 188 et de l'eau pour préparation injectable.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Comment se présente Luxturna et contenu de l'emballage extérieur

Luxturna est une solution à diluer transparente et incolore pour injection sous-rétinienne, fournie dans un flacon en plastique transparent. Le solvant est un liquide transparent et incolore fourni dans un flacon en plastique transparent.

Chaque poche d'aluminium inclut une boîte contenant 1 flacon de 0,5 mL de solution à diluer et 2 flacons de solvant (contenant chacun 1,7 mL).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Cette notice est disponible sous forme audio et en grand caractère imprimable sur le site internet : <http://www.voretigeneparvovec.support>

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Un équipement de protection individuelle (avec blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration du voretigene neparvovec.

Il convient de surveiller la pression intra-oculaire avant et après l'administration du médicament et de la prendre en charge de manière appropriée.

Après l'administration, il doit être demandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme suggérant un décollement de rétine ou une endophtalmie afin de garantir une prise en charge appropriée.

Préparation avant l'administration

Chaque boîte contient 1 flacon de solution à diluer et 2 flacons de solvant à usage unique seulement.

Luxturna doit être inspecté visuellement avant l'administration. Si des particules, une turbidité ou une coloration sont visibles, le flacon unidose ne doit pas être utilisé.

La préparation de Luxturna doit être effectuée dans les 4 heures précédant le début de la procédure d'administration, dans des conditions aseptiques, conformément à la procédure recommandée suivante.

Décongeler un flacon unidose de solution à diluer et deux flacons de solvant à température ambiante. Une fois que les 3 flacons (1 flacon de solution à diluer et 2 flacons de solvant) sont décongelés, la dilution doit être initiée. Retourner délicatement les flacons cinq fois pour mélanger les contenus.

S'assurer visuellement de l'absence de particules ou d'une quelconque anomalie. Toutes anomalies ou présence de particules visibles doivent être signalées au titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et le produit ne doit pas être utilisé.

Transférer 2,7 mL de solvant extrait des deux flacons décongelés dans un flacon en verre vide stérile de 10 mL en utilisant une seringue de 3 mL.

Pour la dilution, prélever 0,3 mL de solution à diluer décongelée dans une seringue de 1 mL et les ajouter au flacon stérile de 10 mL contenant le solvant. Retourner délicatement le flacon au moins cinq fois pour bien mélanger. S'assurer visuellement de l'absence de particules. La solution diluée doit être transparente à légèrement opalescente. Étiqueter le flacon en verre de 10 mL contenant la solution diluée de la manière suivante: «Luxturna dilué».

Ne pas préparer les seringues si le flacon présente des dommages ou si des particules sont visibles. Préparer les seringues pour injection en prélevant 0,8 mL de la solution diluée dans une seringue stérile de 1 mL. Répéter la même procédure pour préparer une seringue de secours. Les seringues remplies de produit doivent ensuite être transférées au bloc opératoire dans un conteneur de transport désigné à cet effet.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Éviter toute exposition accidentelle. Les recommandations locales relatives à la sécurité biologique doivent être suivies pour la préparation, l'administration et la manipulation du voretigene neparvovec.

- Un équipement de protection individuelle (avec blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et gants) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration du voretigene neparvovec.
- L'exposition accidentelle au voretigene neparvovec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée. Toute plaie exposée doit être recouverte avant manipulation.
- Toutes les éclaboussures de voretigene neparvovec doivent être traitées avec un agent virucide tel que l'hypochlorure de sodium à 1 % et sécher avec un matériau absorbant.
- Tout matériel susceptible d'être entré en contact avec voretigene neparvovec (par exemple, flacon, seringue, aiguille, gaze de coton, gants, masques ou pansements) doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives à la sécurité biologique.

Exposition accidentelle

- En cas d'exposition professionnelle accidentelle (par exemple, éclaboussures dans les yeux ou les muqueuses), rincer avec de l'eau claire pendant au moins 5 minutes.
- En cas d'exposition de peau lésée ou de blessure avec l'aiguille, nettoyer soigneusement la zone touchée avec du savon et de l'eau et/ou un désinfectant.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur relative aux déchets pharmaceutiques.

Posologie

Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine et expérimenté en chirurgie maculaire.

Les patients recevront une dose unique de $1,5 \times 10^{11}$ génomes de vecteur de voretigene neparvovec dans chaque œil. Chaque dose sera délivrée dans l'espace sous-rétinien dans un volume total de 0,3 mL. L'administration individuelle dans chaque œil est réalisée lors de jours distincts sur un court intervalle, mais espacés d'au moins 6 jours.

Traitement immunomodulateur

Avant l'initiation du traitement immunomodulateur et avant l'administration de voretigene neparvovec, les symptômes d'une maladie infectieuse active de toute nature doivent être recherchés chez le patient., et en cas d'infection de ce type le début du traitement doit être repoussé jusqu'à la guérison du patient.

Il est recommandé d'initier un traitement immunomodulateur en suivant le calendrier ci-dessous (Tableau 1), en commençant 3 jours avant l'administration de voretigene neparvovec dans le premier œil. L'initiation du traitement immunomodulateur pour le second œil doit suivre le même calendrier et remplacer le traitement immunomodulateur du premier œil à la fin de celui-ci.

Tableau 1 Traitement immunomodulateur pré- et post-opératoire pour chaque oeil

Pré-opératoire	3 jours avant l'administration de Luxturna	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
Post-opératoire	4 jours (incluant le jour d'administration)	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg/jour (maximum de 20 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours d'une dose tous les deux jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg un jour sur deux (maximum de 20 mg/jour)

Populations particulières

Population âgée

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. Les données sont limitées. Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique et rénale

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez des enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies. Les données sont limitées. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les enfants.

Mode d'administration

Administration sous-rétinienne.

Luxturna est une solution à diluer stérile pour injection sous-rétinienne, qui doit être décongelée et diluée avant administration.

Ce médicament ne doit pas être administré par injection intravitréenne.

Luxturna est contenu dans un flacon à usage unique pour administration unique dans un seul oeil. Le produit est administré sous la forme d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie dans chaque oeil. Il ne doit pas être administré dans le voisinage immédiat de la fovéa, afin de préserver l'intégrité fovéale.

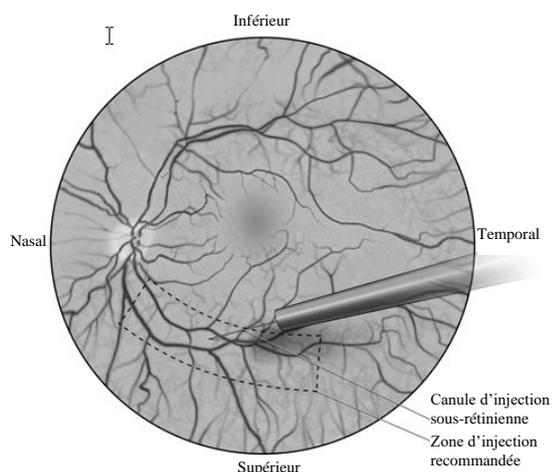
Le voretigene neparvovec doit être administré au bloc opératoire, en conditions aseptiques contrôlées. Une anesthésie adéquate doit être administrée au patient avant l'intervention. La pupille de l'oeil devant recevoir l'injection doit être dilatée et une prise en charge du risque infectieux doit être définie avant la chirurgie, conformément à la pratique médicale de référence.

Administration

Veillez suivre les étapes ci-dessous pour administrer voretigène néparvéco aux patients :

- Inspecter visuellement la solution diluée de Luxturna avant administration. Si des particules, une turbidité ou une coloration sont visibles, le médicament ne doit pas être utilisé.
- Raccorder la seringue contenant le produit dilué à la tubulure d'extension et à la canule d'injection sous-rétinienne. Expulser le produit lentement par la tubulure d'extension et la canule d'injection sous-rétinienne afin d'éliminer toute bulle d'air du système.
- Vérifier le volume de produit disponible pour l'injection dans la seringue, en alignant l'extrémité du piston avec la ligne 0,3 mL.
- Une fois la vitrectomie terminée, Luxturna est administré par injection sous-rétinienne en utilisant une canule d'injection sous-rétinienne introduite via la pars plana.
- Sous visualisation directe, placer l'extrémité de la canule d'injection sous-rétinienne en contact avec la surface de la rétine. Le site d'injection recommandé doit être situé le long de l'arc vasculaire supérieur, à au moins 2 mm en position distale par rapport au centre de la fovéa. Injecter une petite quantité de produit avec précaution jusqu'à ce qu'une bulle sous-rétinienne initiale soit observée, puis injecter lentement le volume restant jusqu'à ce que la totalité des 0,3 mL ait été délivrée (Figure 1).

Figure 1 Extrémité de la canule d'injection sous-rétinienne placée dans le site recommandé d'injection (vue du chirurgien)



- À la fin de l'injection, retirer la canule d'injection sous-rétinienne de l'œil.
- Après l'injection, jeter tout produit inutilisé. Ne pas conserver la seringue de secours.
- Effectuer un échange liquide-air, en veillant à éviter le drainage de liquide près de la rétinotomie créée pour l'injection sous-rétinienne.
- Placer la tête en décubitus dorsal, immédiatement après l'intervention. Cette position doit être maintenue par le patient pendant 24 heures.