

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

voretigene neparvovec

**LUXTURNA 5 x 10<sup>12</sup>  
génomés de vecteur/mL,**

solution à diluer et solvant pour solution injectable

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Dystrophie rétinienne héréditaire
- Adulte / Adolescent / Enfant
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM : « 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 ».

**La Commission rappelle son souhait de réévaluer LUXTURNA dans les 5 ans suivant la dernière évaluation sur la base des données qui disponibles, comprenant les données du registre européen, les données de suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques, les données de l'étude demandée par la Commission si les études déjà programmées ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions de la Commission et les données des patients traités dans le cadre du remboursement dérogatoire.**

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Modification de RCP</b>
<b>Précisions</b>	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialités LUXTURNA (voretigene neparvovec) faisant suite à l'ajout de l'effet indésirable « atrophie (chorio)rétinienne » (rubrique 4.8 du RCP).
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées*</b>	voretigene neparvovec (S01XA27) <b>LUXTURNA 5 x 10<sup>12</sup> génomes de vecteur/mL, solution à diluer et solvant pour solution injectable</b> – 1 flacon(s) copolymère de cycloooléfines de 0,5 ml + 2 flacon(s) copolymère de cycloooléfines de 1,7 ml (CIP : 34009 550 607 9 6)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	NOVARTIS PHARMA
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « 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. »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale : 22 novembre 2018 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 24/01/2019 (décision de la commission européenne) : transfert du titulaire d'AMM de Spark Therapeutics Irelands Ltd à Novartis Europharm Limited</li> <li>– 28/03/2019 (Acknowledge of receipt) : Ajout d'un nouveau site de libération (pas d'impact sur le RCP)</li> <li>– 20/12/2019 (notification type IB) : Extension de la durée de conservation du produit fini</li> <li>– 20/11/2020 (Décision de la Commission Européenne): ajout de l'effet indésirable (opacité vitrénienne)</li> <li>– 16/12/2020 : Ajout du code ATC</li> <li>– <b>09/11/2021 : Ajout de l'effet indésirable « atrophie (chorio)rétinienne » et alignement au QRD template (modèle de RCP) de l'EMA</b></li> </ul> <p><b>Engagements dans le cadre de l'AMM :</b></p> <p>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).</p> <p>Les critères pour les centres investigateurs/centres de traitement doivent comprendre :</p>

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 rétinéo-vitréenne 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.

Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non

## Conditions et statuts

### Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament en réserve hospitalière (RH)

Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : ophtalmologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

	<p><b>Statut(s) particulier(s)</b></p> <p>Médicament orphelin (2 avril 2012 et 28 juillet 2015)</p> <p>Médicament de thérapie innovante (MTI)</p> <p>ATU de cohorte préalable octroyée le 19/10/2018 dans le « traitement des patients d'âge ≤ 20 ans, présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber. »</p>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<p>– Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023.</li> </ul>

## 2. Complément d'informations

### → Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (à préciser si pertinent + date du rectificatif) :

#### – 4.8. Effets indésirables

Ajout des effets indésirables « Opacités vitréennes, atrophie (chorio)rétinienne » (fréquence indéterminée) au sein des affections oculaires du Tableau 3 : « Effets indésirables liés à la procédure d'administration » ainsi qu'une description de l'effet indésirable.

Voir Tableau en Annexe.

Le rationnel de cet ajout se base sur le rapport d'évaluation du PRAC concernant les PSURs couvrant la période du 24/01/2021 au 23/07/2021, prenant notamment en compte les données disponibles sur l'atrophie (chorio)rétinienne issues de la littérature, les rapports des études PASSs en cours aux Etats-Unis et en Europe ainsi que l'impact possible du mécanisme d'action.

Dans la base de données de tolérance du laboratoire, 21 cas de dystrophie rétinienne (pour 308 patients traités) ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation, pour lesquels un lien de causalité a été considéré comme raisonnablement possible, en lien avec le principe actif ou la procédure d'administration. Les événements étaient temporellement liés au traitement et sont apparus dans la zone traitée estimée à l'emplacement de la bulle. Dans les atrophies rétinienne rapportées après l'injection, il n'a pas été rapporté de signe d'atteinte fovéale ou de d'altération visuelle fonctionnelle significative chez les patients.

Une dizaine de cas d'atrophie rétinienne progressive a été également rapportée dans la littérature provenant de 4 sites aux USA inclus dans l'étude de suivi de la tolérance post-autorisation (PASS). Ces cas pourraient être déjà répertoriés dans la base de données de tolérance du laboratoire.

Le Rapporteur du PRAC a estimé qu'un lien de causalité entre le voretigène néparvéce et l'atrophie (chorio)rétinienne est au moins une possibilité raisonnable.

### 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 3 avril 2019).

La Commission rappelle également son souhait de réévaluer LUXTURNA dans les 5 ans suivant la dernière évaluation sur la base des données qui disponibles, comprenant les données du registre européen, les données de suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques, les données de l'étude demandée par la Commission si les études déjà programmées ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble des questions de la Commission et les données des patients traités dans le cadre du remboursement dérogatoire.

### 4. Annexe

Tableau des modifications de la rubrique « Effets indésirables » entre les versions du 22/11/2018 et du 09/11/2021 du RCP.

AMM du 22/11/2018	AMM en vigueur (rectificatif en date du 09/11/2021)																																														
Rubrique 4.8																																															
Tableau 3 Effets indésirables liés à la procédure d'administration	Tableau 3 Effets indésirables liés à la procédure d'administration																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes/ Fréquence</th> <th>Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Affections psychiatriques</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Anxiété</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système nerveux</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Céphalées, sensation vertigineuse</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections oculaires</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Hyperémie conjonctivale, cataracte</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections gastro-intestinales</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Rash, gonflement du visage</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables	Affections psychiatriques		Fréquent	Anxiété	Affections du système nerveux		Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse	Affections oculaires		Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte	Fréquent	Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne	Affections gastro-intestinales		Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Fréquent	Rash, gonflement du visage	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes/ Fréquence</th> <th>Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Affections psychiatriques</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Anxiété</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système nerveux</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Céphalées, sensation vertigineuse</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections oculaires</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Hyperémie conjonctivale, cataracte</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée*</td> <td>Opacités vitréennes, atrophie (chorio)rétinienne**</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections gastro-intestinales</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables	Affections psychiatriques		Fréquent	Anxiété	Affections du système nerveux		Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse	Affections oculaires		Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte	Fréquent	Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne	Fréquence indéterminée*	Opacités vitréennes, atrophie (chorio)rétinienne**	Affections gastro-intestinales		Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale
Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables																																														
Affections psychiatriques																																															
Fréquent	Anxiété																																														
Affections du système nerveux																																															
Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse																																														
Affections oculaires																																															
Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte																																														
Fréquent	Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne																																														
Affections gastro-intestinales																																															
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale																																														
Affections de la peau et du tissu sous-cutané																																															
Fréquent	Rash, gonflement du visage																																														
Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables																																														
Affections psychiatriques																																															
Fréquent	Anxiété																																														
Affections du système nerveux																																															
Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse																																														
Affections oculaires																																															
Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte																																														
Fréquent	Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne																																														
Fréquence indéterminée*	Opacités vitréennes, atrophie (chorio)rétinienne**																																														
Affections gastro-intestinales																																															
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale																																														

Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la pression intra-oculaire
Fréquent	Onde T inversée à l'électrocardiogramme
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Complication de l'intubation endotrachéale, lâchage de suture

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, gonflement du visage
Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la pression intra-oculaire
Fréquent	Onde T inversée à l'électrocardiogramme
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Complication de l'intubation endotrachéale, lâchage de suture

\*Cet effet indésirable a été rapporté après la mise sur le marché.

\*\*Comprenant une dégénérescence rétinienne, une dépigmentation rétinienne et une atrophie au niveau du site d'injection.

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### Atrophie (chorio)rétinienne

Une atrophie (chorio)rétinienne a été 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. Dans les atrophies rétiniennes rapportées après l'injection, il n'a pas été rapporté de signe d'atteinte fovéale ou de d'altération visuelle fonctionnelle significative chez les patients.