

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE
RÉSUMÉ DES RAPPORTS DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUES N° 1, 2 et 3
(Rapport final)**

LUXTURNA®

Période cumulée du 19/11/2018 au 29/04/2019

I. Introduction

Luxturna® (voretigene neparvovec) a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte à partir du 19 octobre 2018 (initiée le 19 novembre 2018) encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication restrictive suivante :

« 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*, possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables et ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber ».

Depuis, Luxturna® a obtenu une AMM européenne le 22 novembre 2018 dans l'indication suivante :

« 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 ».

L'AMM, initialement détenue par Sparks Therapeutics Ireland Ltd, a été transférée à Novartis Europharm *limited* le 23 janvier 2019 (date de la décision de la Commission Européenne).

Ce document, résumé des 3 rapports périodiques bimestriels demandés par l'ANSM, couvre la période du 19 novembre 2018 au 29 avril 2019 (date de la fin d'ATU de cohorte Luxturna®).

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

Au total, 1 chirurgien spécialiste de la rétine et expérimenté dans la chirurgie rétinovitréenne a fait 3 demandes d'accès au traitement Luxturna®. Trois patients ont été inclus, le 23 novembre 2018, le 25 janvier 2019 et le 25 mars 2019. Le traitement a été mis à disposition des patients inclus et leur a été administré dans les deux yeux à une semaine d'intervalle.

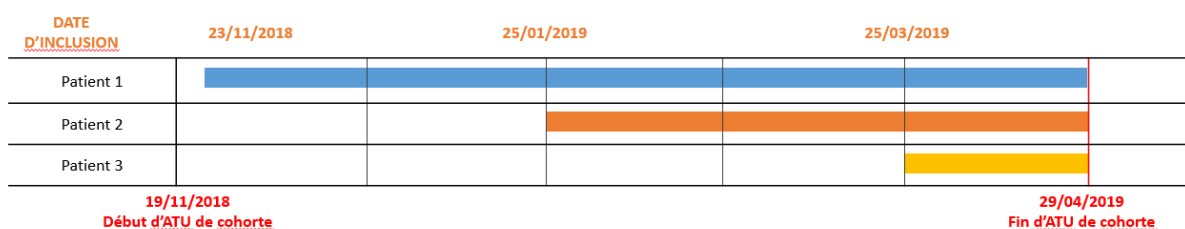


FIGURE 1 : PERIODE DE RECUEIL DE DONNEE DES PATIENTS INCLUS DANS L'ATU DE COHORTE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ Données recueillies lors de la demande d'accès au traitement

Les patients traités depuis le début de l'ATU sont deux enfants et un jeune homme. Ils ont tous les trois reçu une injection par œil, l'œil gauche étant le premier œil traité pour chaque patient.

Un traitement immunomodulateur a été instauré trois jours avant l'administration de Luxturna® et continué en post-opératoire suite au traitement des deux yeux comme décrit dans le protocole.

Leurs antécédents médicaux comprenaient un strabisme aux deux yeux pour l'un des patients, une anomalie rétinienne aux deux yeux pour deux patients ainsi qu'un nystagmus aux deux yeux pour les trois patients.

➤ **Données d'efficacité fonctionnelle avant administration**

Acuité visuelle avant injection (échelle ETDRS)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Œil droit	20/320 Snellen (1,18 LogMAR)	20/160 Snellen (0,9 LogMAR)	20/200 Snellen (1,00 LogMAR)
Œil gauche	20/250 Snellen (1,10 LogMAR)	20/250 Snellen (0,96 LogMAR)	20/250 Snellen (1,12 LogMAR)

TABLEAU 1 : VALEURS DE L'ACUITE VISUELLE AVANT INJECTION (ECHELLE ETDRS)

Champ visuel en périmétrie cinétique de Goldmann

La périmétrie cinétique de Goldmann, permettant l'analyse du champ visuel, a mis en évidence le fait que les trois patients étaient capables de voir le stimulus avec un score supérieur à 0°.

Les sommes totales des degrés sont résumées dans le tableau ci-après:

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Œil droit	1305°	1327°	269°
Œil gauche	1560°	812°	193°

TABLEAU 2 : CHAMP VISUEL EN PERIMETRIE CINETIQUE DE GOLDMAN (VALEUR EN SOMMES TOTALES DES DEGRES)

➤ **Données additionnelles avant administration**

Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique des trois patients montrait une cornée normale pour les deux yeux, sans inflammation des segments antérieur et postérieur et sans inflammation de la rétine.

Pression intraoculaire mesurée par tonomètre

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Œil droit	13 mmHg	19 mmHg	20 mmHg
Œil gauche	14 mmHg	19 mmHg	11 mmHg

TABLEAU 3 : PRESSION INTRAOCULAIRE MESUREE PAR TONOMETRE

Epaisseur de la fovéa en tomographie par cohérence optique (OCT)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Œil droit	164 µm	267 µm	111 µm
Œil gauche	170 µm	148 µm	133 µm

TABLEAU 4 : ÉPAISSEUR DE LA FOVEA EN TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)

Photographie du fond d'œil

La photographie du fond d'œil standard a permis de mesurer la superficie estimée de la rétine sans atrophie confluyente au niveau du pôle postérieur :

- patient 1 : au moins 12 surfaces de disque optique pour les deux yeux,
- patient 2 : entre 5 et 12 surfaces de disque optique pour les deux yeux,
- patient 3 : entre 1 et 5 surfaces de disque optique pour les deux yeux.

II.1.b/ Données recueillies lors des visites de suivi post-traitement

Selon le protocole, les visites de suivi sont prévues à J1 et J5 après opération du 1^{er} œil, à J1, J5 et J14 après opération du 2^{ème} œil puis à M1 +/-5 jours, à M3 +/- 30 jours, à M6 +/- 30 jours et à M12 +/- 30 jours.

Sur la période couverte par ce rapport, les données de suivi sont disponibles jusqu'à la visite M3 pour le Patient 1, la visite M1 pour le Patient 2, et la visite J5 2^{ème} œil pour le Patient 3

Novartis – Résumé des rapports périodiques de synthèse d'ATU avec PUT n°1,2 et3
 ATU de cohorte Luxturna®
 Période : 19/11/2018 - 29/04/2019

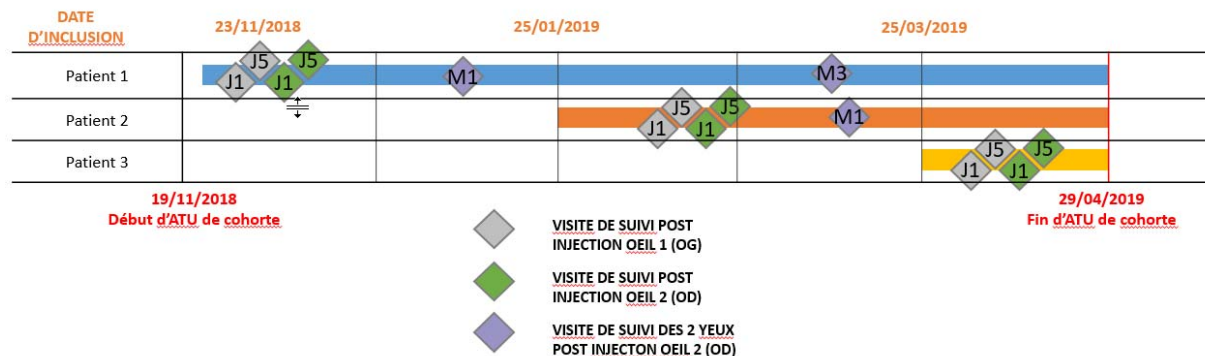


FIGURE 2 : SUIVI DES PATIENTS INCLUS DANS L'ATU DE COHORTE

➤ **Données d'efficacité fonctionnelle**

Evolution du seuil de sensibilité à la lumière :

Les tests de seuil de sensibilité à la lumière sont réalisés à partir de la visite M1. Les données n'ont donc pu être collectées que pour les patients 1 et 2.

Les patients 1 et 2 sont en mesure de détecter des stimuli de plus faible taille et de plus faible intensité par rapport à l'inclusion.

Par ailleurs, le médecin a conclu à une amélioration significative de la sensibilité globale de la rétine, 4 à 5 semaines après l'opération par rapport aux données relevées à l'inclusion pour les deux yeux des patients 1 et 2.

Evolution de l'acuité visuelle :

L'acuité visuelle est restée stable pour l'œil gauche des trois patients. Une amélioration de l'acuité visuelle a été observée pour l'œil droit des patients 1 et 2.

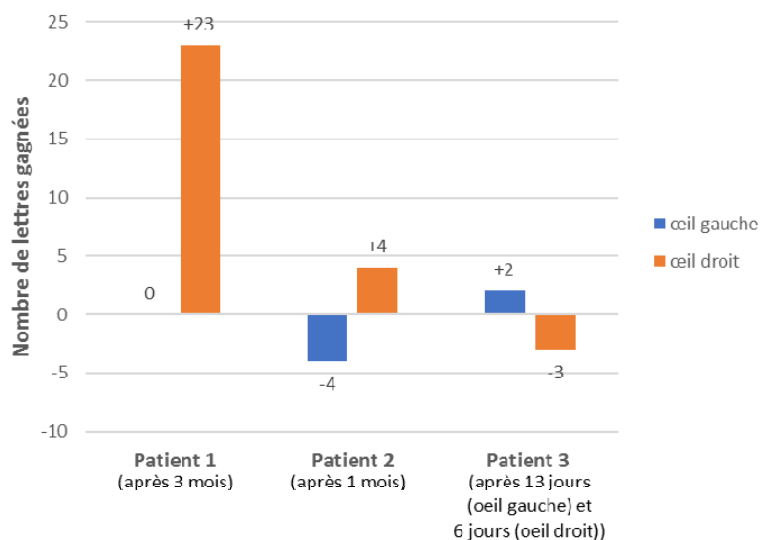


FIGURE 3 : GAIN DE LETTRES PAR PATIENT AU COURS DU SUIVI APRES ADMINISTRATION DE LUXTURNA®

Evolution du champ visuel :

Le test de périmétrie cinétique de Goldmann (test V4e) a montré que les patients 1 et 2 ont toujours été capables de voir le stimulus avec un score $>0^\circ$. Les scores recueillis illustrent un maintien du champ visuel tout au long du suivi (3 mois pour le patient 1 et 1 mois pour le patient 2).

Le test de périmétrie statique de Humphrey indiquait une capacité à voir le stimulus avec un score supérieur à 0° tout au long du suivi pour les deux premiers patients traités.

Le troisième patient traité n'ayant pas fait la visite à M1 sur la période, ses données pour le test de périmétrie cinétique de Goldmann et le test de périmétrie statique de Humphrey ne sont pas disponibles.

Données additionnelles

L'examen ophtalmologique des trois patients indiquait pour les deux yeux une cornée normale, avec une évolution stable à chaque visite par rapport à la visite d'inclusion et aux visites précédentes.

Il a été observé des inflammations des segments antérieurs et postérieurs du 1er œil traité du patient 2, du segment postérieur des deux yeux et du segment antérieur du 2ème œil traité du patient 3, avec un retour à la normal au cours du suivi.

Des baisses de **pression intraoculaire** ont été observées pour le 2ème œil traité des trois patients entre J1 et J6 après l'opération, ces pressions intraoculaires reviennent ensuite à une valeur proche de la valeur relevée avant l'opération. Les pressions intraoculaires du 1er œil traité des trois patients restent stables autour de la valeur avant l'injection.

La présence de **nystagmus** pour les deux yeux a été observée tout au long du suivi pour les patients 1 et 3 et un nystagmus non-significatif a été observé aux deux yeux pour le patient 2 à M1.

L'**OCT** n'a pas mis en évidence de fluide sous-rétinien ni intra-rétinien. L'**épaisseur de la fovéa** est restée stable tout au long du suivi pour le patient 1 (jusqu'à la visite M3) et le 1er œil traité du patient 2 (jusqu'à la visite M1), elle a diminué pour le 2ème œil traité du patient 2 et a augmenté pour les deux yeux du patient 3 (valeurs observées jusqu'à J13 pour le 1er œil et J6 pour le 2ème œil traité).

II.2. Données de pharmacovigilance cumulées

Les trois patients inclus ont présenté un total de quatorze évènements indésirables dont aucun jugé grave par l'investigateur mais dont 8 ont été retenus comme « médicalement significatif » par le promoteur selon la EMA IME-list ; dans un cas la gravité n'était pas mentionnée (évènement jugé comme ni lié à la procédure ni au médicament).

Sur ces quatorze évènements indésirables, aucun n'a été considéré lié au Luxturna®, dix ont été évalués par l'investigateur comme liés à la procédure d'injection sous-rétinienne et quatre ont été jugés comme liés ni au Luxturna® ni à la procédure.

Nombre de cas, patients et Els recueillis sur la période et depuis le début de l'ATUc	Total
Nombre de <u>cas</u> recueillis	3
Nombre de <u>cas graves</u> recueillis	3
Nombre de <u>cas d'évolution fatale</u> recueillis	0
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI	3
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>grave*</u>	3
Nombre de <u>patients</u> ayant rapporté au moins un EI <u>fatal</u>	0
Nombre d' <u>EIs</u>	14
Nombre d' <u>EIs graves*</u>	8
Nombre d' <u>EIs fatals</u>	0

*jugés médicalement significatifs selon la liste EMA-IME list

Parmi les huit évènements jugés médicalement significatifs, on retrouve cinq évènements de cataracte, tous attribués à la procédure d'administration du produit, deux évènements d'hémorragies sous conjonctivales, l'un considéré comme lié à la procédure et l'autre non (sur l'argument chronologique d'un délai de survenue de 16 jours), deux micro-déchirures rétiniennes observées sur un œil, considérées comme non liées au traitement du fait de leur mise en évidence en cours de procédure.

Parmi les cinq évènements non graves, on note trois évènements de rétraction de l'interface vitréo-rétinienne attribués à la procédure d'administration du médicament, un évènement d'hypotension intraoculaire également attribué à la procédure et un évènement d'œdème de la face de grade 1, jugé comme n'étant lié ni à la procédure ni au traitement pour des raisons chronologiques (*survenue à J13 de la seconde intervention*).

Pour neuf de ces évènements, l'évolution fut favorable. L'évènement de micro-déchirures rétiniennes s'est résolu avec séquelles. Pour quatre évènements, l'évolution n'était pas précisée.

Résumé des évènements indésirables rapportés au cours de l'ATUc pour chacun des patients

Patient	Effet (PT)	Délai de survenue (en jours)	Evolution	Lien avec le luxturna®	Lien avec la procédure	Gravité (EMA)
Patient 1	Cataracte	1	Favorable	non	oui	MS*
	Hémorragie conjonctivale 1 ^{er} œil	16	Favorable	non	non	MS
	Interface vitréo-maculaire anormale 1 ^{er} œil	6	Favorable	non	oui	Non grave
	Interface vitréo-maculaire anormale 2 nd œil	6	Favorable	non	oui	Non grave
	Fatigue post-opératoire	NR	NR**	non	non	NR**
	(micro) Déchirure rétinienne 1 ^{er} œil	0	Guérison avec séquelle	non	oui	MS
Patient 2	Cataracte 1 ^{er} œil	1	Favorable	non	oui	MS
	Cataracte 2 nd œil	1	Favorable	non	oui	MS
	Diminution de la pression intra oculaire 2 nd œil	6	Favorable	non	oui	Non grave
	Œdème de la face	13	NR**	non	non	Non grave
Patient 3	Cataracte 1 ^{er} œil	1	Favorable	non	oui	MS
	Cataracte 2 nd œil	1	Favorable	non	oui	MS
	Hémorragie conjonctivale 1 ^{er} œil	1	NR**	non	oui	MS
	Interface vitréo-maculaire anormale 2 nd œil	6	NR**	non	oui	Non grave

*MS : médicalement significatif

** NR : non rapporté

III. Conclusion

Au cours de l'ATU de cohorte, trois patients ont été traités par Luxturna®. Sur la base du suivi disponible limité à ce jour (i.e 3 mois pour le patient 1, 1 mois pour le patient 2 et à 5 jours après l'injection sur le 2^{ème} œil pour le patient 3), les principaux éléments suivants sont relevés:

- Maintien ou amélioration du champ visuel pour les trois patients ;
- Amélioration ou stabilisation de l'acuité visuelle pour les trois patients ;
- Profil de tolérance du produit satisfaisant, restant similaire à celui observé lors des essais cliniques, malgré la présence d'évènements inhérents à la procédure d'injection.

En parallèle selon le clinicien une amélioration notable de la vision scotopique a été observée pour les trois patients dans les premières semaines suivant l'opération. Cette amélioration est

Novartis – Résumé des rapports périodiques de synthèse d'ATU avec PUT n°1,2 et3
ATU de cohorte Luxturna®
Période : 19/11/2018 - 29/04/2019

objectivée par une amélioration rapportée de la perception lumineuse et par des critères plus subjectifs tels que l'abandon de l'utilisation de la lampe frontale et un changement notable du comportement visuel noté par les parents et les éducateurs scolaires de patients 1 et 2 avec un impact sur la qualité de vie.

Aucune nouvelle donnée susceptible de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation de Luxturna® n'a été rapportée.