

**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**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Description générale**

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérant à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre, et conservées dans un milieu de transport.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Substitut de tissu vivant

Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée), unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques. Un minimum de 1 à 2 mm<sup>2</sup> de limbe non endommagé est nécessaire pour la biopsie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Holoclar ne doit être administré que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier.

#### Posologie

Ce médicament est réservé à un usage autologue.

La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille (surface en cm<sup>2</sup>) de la surface de la cornée.

Chaque préparation d'Holoclar contient une dose individuelle de traitement avec un nombre suffisant de cellules pour couvrir la surface entière de la cornée. La dose recommandée d'Holoclar est de 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, correspondant à 1 cm<sup>2</sup> de produit/cm<sup>2</sup> de lésion. Chaque préparation d'Holoclar est destinée à un traitement unique. Le traitement peut être renouvelé si le médecin traitant l'estime nécessaire.

L'implantation doit être suivie d'un programme de traitement antibiotique et anti-inflammatoire approprié, suivant les recommandations du médecin (voir rubrique 4.4).

### *Populations particulières*

#### *Personnes âgées*

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Holoclar chez les personnes âgées. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'Holoclar chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### *Population pédiatrique*

Les données concernant la sécurité et l'efficacité d'Holoclar chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Pour implantation.

Avant administration, il est nécessaire de s'assurer que l'identité du patient correspond aux informations uniques qui figurent sur l'étiquette d'Holoclar et sur la documentation qui l'accompagne.

L'ensemble des détails techniques des procédures associées à l'implantation d'Holoclar est fourni dans le manuel éducatif.

### *Biopsie*

Une biopsie de 1 à 2 mm<sup>2</sup> de limbe non endommagé est nécessaire à la fabrication d'Holoclar. La biopsie est réalisée sous anesthésie locale. L'œil fait l'objet d'un lavage de la surface oculaire avec une solution saline équilibrée stérile pour irrigation oculaire et est suivi du détachement de la conjonctive du limbe pour exposer le site cornéen de prélèvement de la biopsie. Une incision de 2 x 2 mm est effectuée pour prélever la biopsie. La biopsie est placée dans un tube à essai stérile fourni contenant le milieu de transport. La biopsie doit être réceptionnée par le fabricant dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.

### Traitement post-biopsie

Une prophylaxie appropriée avec un traitement antibiotique doit être administrée après la biopsie.

Dans certains cas, il est possible que les cellules souches limbiques provenant du patient ne soient pas amplifiables ou que les critères de libération ne soient pas remplis en raison de la qualité médiocre de la biopsie, des caractéristiques du patient ou d'un défaut de fabrication. Par conséquent, il peut arriver qu'Holoclar ne puisse pas être implanté. Le chirurgien sera informé le plus tôt possible dans le processus et devra alors choisir un traitement alternatif pour le patient concerné.

### *Implantation*

Holoclar est exclusivement destiné à la régénération des cellules souches limbiques autologues, en conformité avec l'indication thérapeutique approuvée, et doit être implanté en conditions aseptiques conjointement à une péritomie limbique, une incision de la conjonctive et une excision du tissu fibro-vasculaire cornéen pour la préparation de la zone défectueuse. Ensuite, le tissu cultivé est mis en place sous la conjonctive incisée. L'insert en excès est découpé et les bords sont recouverts par la conjonctive et cousus à l'aide de 2 ou 3 points de sutures en vicryl ou en soie de 8/0 afin de former un scellement physique de la lésion et de sécuriser l'implant. Les paupières sont maintenues fermées sur l'insert à l'aide d'une bande steri-strip.

L'implantation d'Holoclar est généralement réalisée sous anesthésie locale rétrobulbaire ou parabolbaire. Les autres techniques anesthésiques peuvent être réalisées à la discrétion du chirurgien, à l'exception de l'utilisation de l'anesthésie locale à la lidocaïne ou des anesthésiques contenant de l'adrénaline.

#### Traitement post-opératoire

Un protocole approprié de traitement prophylactique antibiotique et anti-inflammatoire topique et systémique doit être administré après l'implantation.

Le protocole suivant est suggéré : la doxycycline 100 mg en comprimés deux fois par jour (ou amoxicilline 500 mg deux fois par jour) et la prednisone par voie orale à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 25 mg) par jour doivent être administrées pendant 2 semaines à compter du jour de l'intervention chirurgicale. L'administration de l'antibiotique systémique doit être arrêtée après 2 semaines et la dose quotidienne de prednisone réduite à 0,25 mg/kg (maximum 12,5 mg) par jour pendant 1 semaine, jusqu'à 0,125 mg/kg (maximum 5,0 mg) par jour pendant la semaine suivante puis arrêtée.

Deux semaines après l'intervention chirurgicale, un traitement topique par corticoïde doit être instauré avec un collyre de dexaméthasone 0,1 % sans conservateur, à raison de 1 goutte trois fois par jour pendant 2 semaines, puis réduit à 1 goutte deux fois par jour pendant 1 semaine et 1 goutte par jour pendant une semaine supplémentaire. Le traitement par corticoïde topique peut être poursuivi en cas d'inflammation oculaire persistante.

L'implantation doit être suivie d'un programme de surveillance approprié.

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au sérum bovin et aux cellules murines 3T3-J2.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie cellulaire innovante doivent être appliquées. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une période de 30 ans après la date de péremption du produit.

#### Utilisation autologue

Holoclar est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Holoclar ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et le numéro de lot ne correspondent pas à l'identité du patient.

#### Réactions d'hypersensibilité

Holoclar contient des cellules fibroblastiques murines 3T3 irradiées à doses létales et peut contenir des traces de sérum de veau fœtal. Les patients présentant une sensibilité connue aux souris ou au sérum de veau fœtal ne doivent pas être traités (voir rubrique 4.3).

#### Transmission d'un agent infectieux

Holoclar peut contenir du matériel biologique potentiellement infecté. Bien qu'Holoclar soit testé pour la stérilité et les mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de santé qui administrent Holoclar doivent donc surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'infections après le traitement et les traiter de manière appropriée, si nécessaire.

#### Précautions d'emploi

Une évaluation approfondie du patient doit être effectuée en tenant compte non seulement des besoins cliniques du candidat, mais aussi des altérations biologiques et physiopathologiques de l'environnement du lit de la plaie, afin de définir le calendrier de toute procédure et de permettre la greffe et la croissance correctes des cellules souches du tissu vivant qui constituent Holoclar. Les interventions chirurgicales concomitantes doivent être exclues et anticipées ou reportées par rapport à l'implantation d'Holoclar.

Une mauvaise position de la paupière, une cicatrice conjonctivale avec raccourcissement du cul-de-sac, une anesthésie cornéenne et/ou une anesthésie conjonctivale ou une hypoesthésie sévère, un ptérygium et une sécheresse oculaire sévère, observés de manière concomitante sont d'éventuels facteurs de complications. Les problèmes oculaires concomitants doivent être corrigés préalablement à l'implantation d'Holoclar.

À toutes les étapes du traitement avec Holoclar, la lidocaïne topique ou les anesthésiques contenant de l'adrénaline doivent être évités.

Le traitement des patients souffrant d'une inflammation oculaire aiguë ou d'une infection doit être reporté jusqu'au rétablissement dûment documenté car l'inflammation peut compromettre la réussite du traitement.

L'utilisation concomitante d'Holoclar avec des collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La procédure d'implantation d'Holoclar comprend l'utilisation d'antibiotiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.2). Pour toute information pertinente sur la sécurité, les médecins doivent consulter le RCP de ces médicaments.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante de lidocaïne sous forme topique ou d'anesthésiques contenant de l'adrénaline doit être évitée car ils réduisent l'efficacité de formation des colonies.

Les collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs doivent être évités. Le chlorure de benzalkonium (ainsi que d'autres composés d'ammonium quaternaire) est cytotoxique et les collyres contenant ce conservateur peuvent endommager l'épithélium cornéen, en particulier la couche basale proliférative, exposée lors de la procédure d'implantation. Les autres agents cytotoxiques doivent être évités.

Aucune interaction n'a été rapportée entre Holoclar et les traitements post-biopsie/post-opératoire suggérés dans la rubrique 4.2.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Holoclar chez la femme enceinte.

Il n'existe pas d'études effectuées chez l'animal sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, compte tenu de la nécessité du traitement pharmacologique post-opératoire, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Holoclar pendant la grossesse.

#### Allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'implantation d'Holoclar pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets d'Holoclar sur la fertilité.

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

Holoclar a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la nature chirurgicale de la procédure utilisée pour l'implantation. Par conséquent, suite à l'implantation d'Holoclar, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent être différées et les patients doivent suivre les conseils de leur médecin traitant.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves sont la perforation de la cornée et la kératite ulcéreuse qui peuvent survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'Holoclar et qui sont liées à la qualité médiocre de la prise de greffe de cellules souches cornéennes, et la syncope vasovagale survenant au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale en raison de la douleur oculaire. Les effets indésirables les plus fréquents sont les affections oculaires. Les effets liés à l'intervention chirurgicale les plus fréquents ont été des douleurs oculaires (4,0 %), des défauts de l'épithélium cornéen (3,4 %) et une hémorragie conjonctivale (5 %), cette dernière apparaissant surtout au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale, dans la plupart des cas d'intensité légère, et disparaissant en quelques jours sans traitement.

#### Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients implantés par Holoclar dans les études cliniques et l'expérience post-commercialisation figurent dans le tableau.

Les catégories suivantes servent à classer les effets indésirables par fréquence de survenue : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Infection de la cornée, conjonctivite	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Syncope vasovagale, maux de tête	Peu fréquent
Affections oculaires	Hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, déficit d'épithélium cornéen, abrasion/érosion de la cornée, glaucome/élévation de la pression intraoculaire, kératite/kératite ulcéreuse, blépharite, douleur oculaire	Fréquent

	Adhérence conjonctivale, granulome conjonctival, hyperhémie conjonctivale, œdème de la cornée, perforation de la cornée, amincissement de la cornée, opacité de la cornée, hypertrophie de la cornée, inflammation des yeux, hyphémie, irritation oculaire, photophobie, entropion, trichiasis, mydriase, augmentation du larmoiement	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hémorragie sous-cutanée, dermatite allergique	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Métaplasie de l'implant, extravasation au niveau du site d'implantation, sensation de corps étranger	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Complication de l'opération de l'œil	Fréquent
	Échec de la greffe, rupture de la suture, défaut épithélial cornéen persistant, vomissements liés à la procédure	Peu fréquent

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

La douleur oculaire (4,0 %) et le déficit d'épithélium cornéen (3,4 %) ont été les effets indésirables individuels non liés à l'intervention chirurgicale les plus fréquents. Le glaucome (1,9 %) a été l'effet indésirable lié au traitement par corticoïde le plus fréquent (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les notifications de glaucome incluaient des effets indésirables relatifs à la pression intraoculaire.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas de données sur la sécurité d'Holoclar chez les enfants âgés de 0 à 5 ans et seulement des données limitées chez les patients âgés de 6 à 17 ans. Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques inclus dans les essais HLSTM01 (âgés de 13, 14 et 16 ans), HLSTM02 (âgés de 8 et 14 ans) et HOLOCORE (6 à 13 ans) n'a pas été différent de celui de la population adulte.

#### Personnes âgées

Il existe des données limitées chez les patients âgés (n=16, > 65 ans) et très âgés (n=4, 75 à 84 ans).

#### 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

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques,  
Code ATC : S01XA19

### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action d'Holoclar est le remplacement de l'épithélium cornéen et des cellules souches limbiques perdues chez les patients dont le limbe a été détruit par une brûlure oculaire. Au cours du processus de réparation de la cornée, les cellules souches implantées sont destinées à se multiplier de manière symétrique et asymétrique, produisant une différenciation et une migration pour régénérer l'épithélium de la cornée, ainsi qu'à maintenir un réservoir de cellules souches pouvant régénérer de manière continue l'épithélium de la cornée.

Aucune étude pharmacodynamique conventionnelle n'a été réalisée pour Holoclar.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité du médicament a été évaluée dans trois études rétrospectives, de séries de cas, non randomisées et non contrôlées (HLSTM01, HLSTM02 et HLSTM04), rassemblant toutes les informations cliniques de tous les patients traités dont la documentation source était disponible et avec un suivi allant jusqu'à 10 ans. L'efficacité et la sécurité d'Holoclar ont également été évaluées dans une étude prospective interventionnelle, multinationale, multicentrique, ouverte et non contrôlée (HLSTM03 ou HOLOCORE) portant sur un total de 80 patients et dans son suivi à long terme (HOLOCORE FOLLOW-UP ou HOLOCORE-FU).

L'étude pivot HLSTM01 était une étude clinique rétrospective, multicentrique, de série de cas, non contrôlée, non randomisée, réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité potentielles d'Holoclar chez un ensemble de 106 patients des deux sexes, présentant une déficience en cellules souches limbiques (DCSL) modérée à sévère due à des brûlures oculaires. La DCSL modérée à sévère a été définie en fonction de l'envahissement d'au moins deux quadrants de la surface de la cornée par des néovaisseaux superficiels.

Un total de 104 patients, âgés de 13 à 79 ans (moyenne 46,8 ans) ont été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité. Au moment de l'implantation du produit, la durée moyenne de la maladie depuis la lésion était de 18 ans (médiane de 10 ans), 99 % des patients présentaient une opacité de la cornée et 90 % d'entre eux présentaient une altération de la vue sévère ( $1/10^{\text{ème}}$  ou moins sur le tableau de Snellen). L'évaluation de la réussite de la procédure a reposé sur la présence d'un épithélium cornéen stable (c'est-à-dire, l'absence de défauts épithéliaux) sans récurrence significative de néovascularisation (pas plus d'un quadrant sans atteinte de la cornée centrale) à 12 mois post-intervention. Un total de 75 (72,1 %) traitements réussis a été rapporté. Ces résultats ont été confirmés par une analyse de sensibilité dans laquelle la néovascularisation superficielle a été évaluée en aveugle par un évaluateur indépendant à partir des photos des yeux des patients pris avant et après l'implantation d'Holoclar.

Des paramètres supplémentaires pertinents sur le plan clinique ont été évalués en tant que critères de jugement secondaires.

Le pourcentage des patients présentant des symptômes (douleur, brûlure ou photophobie) a significativement diminué depuis la phase pré-chirurgicale (40 patients avec au moins un symptôme ; 38,5 %) jusqu'à un an après la procédure (12 patients ; 11,5 %).



Cinquante et un patients (49,0 %) ont montré une amélioration de leur acuité visuelle d'au moins une ligne complète sur le tableau de Snellen (ou d'une catégorie pour les cas ayant une altération sévère). Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de l'acuité visuelle était plus élevé chez les patients sans cicatrice du stroma cornéen (15/18 patients, 83,3 %) que chez ceux avec une cicatrice (36/81 patients, 44,4 %). Lorsque les valeurs des catégories d'acuité visuelle ont été converties en logarithme de l'angle minimum de résolution (LogMAR), 47 % des cas (40 sur 85 n'ayant pas de valeurs manquantes) ont montré une amélioration égale ou supérieure à l'équivalent de 3 lignes de Snellen.

Cinquante-sept patients ont fait l'objet d'une kératoplastie après l'implantation du produit avec un taux de réussite de 42,1 % (N=24) un an après la transplantation de la cornée (c'est-à-dire, avec un épithélium cornéen stable sans récurrence significative de néovascularisation).

L'étude pivot HOLOCORE était un essai clinique interventionnel multinational, multicentrique, prospectif, ouvert, non contrôlé, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'Holoclar pour la restauration de l'épithélium cornéen chez des patients souffrant d'une DCSL modérée à sévère due à des brûlures oculaires. L'étude a inclus un total de 76 adultes et 4 patients pédiatriques des deux sexes. Les patients pédiatriques ont été inclus pour l'évaluation de la sécurité.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une transplantation réussie 12 mois après le premier traitement. La réussite de la transplantation a été jugée par des évaluateurs indépendants sur la base d'images 2D chez 41 % des patients adultes présentant des résultats évaluables un an après le premier traitement, et 57,8 % des patients ont connu une diminution du degré de néovascularisation cornéenne superficielle au cours de la même période.

La proportion de patients ayant bénéficié d'une transplantation réussie ainsi que d'autres améliorations, jugée par les investigateurs du site au moyen d'une évaluation instrumentale et clinique directe des patients, était plus élevée que celle des évaluateurs indépendants sur les images ; plus précisément, les investigateurs du site ont jugé que le résultat global du traitement était une réussite pour 77,0 % des patients et que 82 % des patients ne présentaient pas de défauts épithéliaux.

En outre, le succès de la transplantation jugé par les évaluateurs indépendants était plus élevé lorsqu'il était évalué selon les lignes directrices du consensus international, avec 50,9 % de patients ayant un résultat favorable. De même, l'amélioration de la stadification du DCSL selon les lignes directrices du consensus international était plus élevée (60,9 %) que le taux évalué à l'aide de la méthode des quadrants (57,8 % des patients ont connu une baisse du degré de néovascularisation cornéenne superficielle selon les évaluateurs indépendants).

Lors de la dernière visite, 82 % des patients présents n'avaient pas de défauts épithéliaux, 49,2 % avaient une hyperémie limbique normale et 44,3 % avaient une sensibilité cornéenne normale. Les symptômes de DCSL de longue date se sont améliorés, 75,4 % des patients n'avaient plus de sensation de brûlure et 78,7 % n'avaient plus de douleur. La vision générale a connu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à tous les points dans le temps statistiquement significative ( $p < 0,001$ ), tandis que l'état de santé général s'est maintenu dans l'ensemble.

Les patients dont la greffe d'Holoclar était réussie à la fin de l'étude HOLOCORE (résultat un an après l'implantation d'Holoclar) ont participé à l'étude HOLOCORE-FU, conçue pour établir la sécurité et la tolérance à long terme de l'implantation d'Holoclar et pour confirmer le bénéfice jusqu'à six ans après le traitement. L'efficacité s'est maintenue pendant toute la période de suivi, avec un minimum de 60,0 % de réussite à un an de la transplantation (jour 1 de l'étude HOLOCORE-FU) et un maximum de 100 % à six ans de la transplantation (jour 1800 de l'étude HOLOCORE-FU). Pour l'évaluation de la sécurité et de la tolérabilité à long terme, les EI ont été regroupés pour l'étude principale et l'étude de suivi afin d'assurer l'identification d'un schéma de sécurité potentiel sur un suivi prolongé. Aucun nouvel événement indésirable grave n'est survenu dans l'étude de suivi ; un cas d'opacité de la cornée lié à Holoclar a été signalé.

En outre, deux ans après l'implantation d'Holoclar, les patients qui avaient subi une kératoplastie ont présenté une greffe de cornée réussie : 85,7 % (n/N = 12/14) lors de l'évaluation basée sur la méthode des quadrants et 93,3 % (n/N = 14/15) lorsque la réussite était basée sur le jugement clinique global de l'investigateur.

Les résultats de l'étude démontrent également la synergie entre la transplantation de cellules souches limbiqes cultivées autologues avec Holoclar et la kératoplastie dans le traitement du DCSL.

#### Personnes âgées

L'étude HLSTM01 a inclus un total de sept patients (6,7 % de la population de l'étude) âgés de 65 ans ou plus au début de l'étude, sept patients (24,1 %) ont été initialement recrutés dans HLSTM02 et six patients (8,2 %) ont été inclus dans l'étude HOLOCORE. Même si l'étude est limitée en termes de nombre de sujets, les données issues de ces études ont montré un taux de réussite et un taux d'efficacité semblable à celui observé pour l'ensemble des patients traités.

Les données à long terme recueillies dans le cadre de l'étude HOLOCORE-FU ont confirmé l'innocuité d'Holoclar, aucun événement indésirable n'étant survenu, tandis que le taux d'efficacité s'est maintenu. Deux des quatre patients suivis dans le cadre de l'étude à long terme ont obtenu un résultat positif : la réussite a été maintenue pour 1 patient comme dans l'étude HOLOCORE et la réussite est survenue après la kératoplastie pour 1 autre patient. Parmi les deux autres patients ayant eu un échec sur la base de la mesure de la néovascularisation cornéenne dans les quadrants, l'un d'entre eux a été jugé satisfaisant par l'évaluation clinique de l'investigateur, pour un taux de réussite final de 75 % selon le jugement global de l'investigateur.

#### Population pédiatrique

Les études HLSTM01 et HLSTM02 ont inclus un total de cinq patients âgés de 8 à 17 ans. Le profil des effets indésirables chez ces patients pédiatriques n'était pas différent de celui de la population adulte.

L'étude HOLOCORE a recruté 4 patients âgés de 6 à 13 ans (2 de sexe masculin et 2 de sexe féminin). Ces quelques patients n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité, mais tous les paramètres ont montré un niveau d'efficacité similaire à celui observé chez l'ensemble des patients traités. Dans le groupe pédiatrique, 12 effets indésirables sont survenus, aucun n'a été considéré comme grave, 2 ont été jugés comme pouvant être liés à la procédure chirurgicale associée à la transplantation d'Holoclar, mais aucun n'a été lié à Holoclar.

Les données à long terme recueillies dans le cadre de l'étude HOLOCORE-FU sur les deux sujets pédiatriques (6 et 13 ans) inclus dans l'étude ont confirmé la sécurité d'Holoclar, aucun événement indésirable n'étant survenu. Le résultat de l'efficacité pour ces patients a été un échec, confirmant le résultat négatif de l'étude HOLOCORE pour eux après un an de suivi. Aucune information à long terme n'a été fournie sur les deux autres enfants traités dans le cadre de l'étude HOLOCORE, qui ont obtenu un résultat positif à un an et qui n'ont pas été recrutés dans l'étude de suivi.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le produit est implanté localement.

La nature et l'utilisation clinique prévues pour Holoclar sont telles que les études conventionnelles sur la pharmacocinétique, l'absorption, la biotransformation et l'élimination ne s'appliquent pas. L'analyse immunohistochimique de cornée prélevée lors de la kératoplastie réalisée sur les patients après le traitement par Holoclar, a démontré que les cellules souches greffées constituent des couches normales d'épithélium cornéen stratifié, qui ne migrent pas dans la conjonctive ou vers le bas et n'envahissent pas les structures oculaires basales.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ont été limitées à l'analyse *in vitro* du caractère tumorigène des cultures de cellules humaines autologues. Ces analyses comprennent le caryotype des cellules, la croissance indépendante de l'adhésion (croissance cellulaire dans l'agar mou) et la prolifération dépendante de facteurs de croissance. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de croissance indépendante de l'ancrage cellulaire, de croissance indépendante des facteurs de croissance, d'anomalie du caryotype ou d'évènements d'immortalisation indicatrice du potentiel tumorigène.

Les résultats des deux études cliniques rétrospectives ont démontré la sécurité clinique d'Holoclar.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement ne sont pas considérées comme pertinentes, étant donné la nature et l'utilisation clinique prévue du produit autologue de cellules adultes.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine)  
Support de fibrine.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité avec Holoclar, ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments au cours de la période post-chirurgicale jusqu'à ce que l'intégrité de l'épithélium cornéen soit complètement restaurée. Les exceptions comprennent les antibiotiques non topiques utilisés en prophylaxie et les corticoïdes utilisés pendant la période post-opératoire immédiate.

### **6.3 Durée de conservation**

36 heures.

Holoclar doit être implanté au plus tard 15 minutes après l'ouverture du conditionnement primaire.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler

Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)

Ne pas stériliser

Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

Holoclar est fourni en dose individuelle de traitement contenue dans un récipient (conditionnement primaire) muni d'un bouchon à vis. Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> d'épithélium cornéen humain autologue adhérent à un support de fibrine et conservé dans un milieu du transport.

Ce récipient est placé dans un conditionnement secondaire en plastique lui-même placé dans un sachet en plastique scellé et stérile. Le sachet scellé est placé dans une boîte isotherme, non stérile, destinée au transport d'organes, munie d'une sonde relevant la température. La boîte isotherme est ensuite placée dans un sac de transport à fermeture zip.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

Holoclar doit être transporté à l'intérieur de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient du matériel biologique. Les professionnels de santé qui manipulent Holoclar doivent prendre les précautions adéquates (port de gants, vêtements de protection et protection oculaires) afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Holoclar est réservé à un usage autologue.

Avant l'implantation, vérifier la concordance entre l'identité du patient et les identifiants du patient/donneur sur le bon d'expédition et sur le récipient du produit avant l'implantation.

Toute agitation, retournement ou autre stress mécanique du récipient d'Holoclar doivent être évités.

Holoclar ne doit pas être stérilisé.

Le récipient son système de fermeture doivent être attentivement examinés pour vérifier l'absence de défauts. Si le conditionnement primaire d'Holoclar a été endommagé, l'aspect visuel du produit a changé et/ou des particules sont visibles, le produit ne doit pas être utilisé et doit être retourné au fabricant. Si le relevé de température de la boîte isotherme n'est pas conforme aux conditions de conservation, contacter le fabricant.

Voir le matériel éducationnel pour plus d'informations.

### Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Une exposition accidentelle à Holoclar doit être évitée. Les directives locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle. Les surfaces de travail et les matériaux ayant potentiellement été en contact avec Holoclar doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

### Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament contient du matériel biologique potentiellement infecté. Le médicament non utilisé ou tout matériel ayant été en contact avec Holoclar (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Holostem s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100  
41125 Modena  
Italie  
Téléphone : +39 059 2058070  
fax : +39 059 2058115

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

EU/1/14/987/001

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

Date de première autorisation : 17/02/2015  
Date de dernier renouvellement: 22/02/2024

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

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

Holostem s.r.l.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Holostem s.r.l.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italie

## **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 réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Les mesures additionnelles de minimisation du risque suivantes sont nécessaires à une utilisation sûre et efficace du médicament :

Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé visant à fournir une formation sur l'utilisation appropriée du médicament et à minimiser les risques, traitant des principaux éléments concernant :

- la sélection des patients
- la traçabilité des patients et l'utilisation d'identifiants

- la biopsie, l'implantation et les soins de suivi
- l'utilisation contre-indiquée de collyres contenant du chlorure de benzalkonium
- l'utilisation concomitante de lidocaïne topique ou d'anesthésiques contenant de l'adrénaline doit être évitée.
- le risque de glaucome et de blépharite
- l'encouragement à l'inscription au registre
- la notification des effets secondaires suspectés

Le matériel éducationnel doit également comprendre un manuel éducationnel et un programme de formation qui intégrera une vérification de la bonne compréhension des médecins de la formation fournie.

Matériel éducationnel pour les patients et/ou les soignants traitant des principaux éléments suivants :

- l'utilisation contre-indiquée de collyres contenant du chlorure de benzalkonium
- les effets secondaires du traitement post-transplantation avec des antibiotiques et des stéroïdes
- l'information des patients sur l'existence du registre
- la notification des effets secondaires suspectés



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SAC À FERMETURE ZIP**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

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

Ce produit contient des cellules d'origine humaine.

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérent à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre et conservées dans un milieu de transport.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine).

Support de fibrine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Substitut de tissu vivant.

Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> de cellules épithéliales cornéennes humaines autologues adhérent à un support de fibrine et conservé dans un milieu de transport.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

A usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour implantation.

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

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

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

Matériel biologique potentiellement infecté.  
Manipuler avec précaution, éviter toute agitation, retournement ou autre stress mécanique.  
Réservé à l'usage autologue.

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : Jour / Mois / Année  
À : Heure / Minute (HEC)

#### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C  
Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale  
Ne pas congeler  
Ne pas stériliser  
Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)  
Chaque lot est expédié dans une boîte isotherme à température contrôlée pour transport d'organe.

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

Ce médicament contient du matériel biologique potentiellement infecté. Tout médicament non utilisé ou déchet doivent être éliminés conformément aux procédures locales en vigueur sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italie

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

EU/1/14/987/001

#### **13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

LOT :

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

#### **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Sans objet.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

<Sans objet.>

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SAC EN PLASTIQUE (TERTIAIRE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup> substitut de tissu vivant.

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

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

Ce produit contient des cellules d'origine humaine.

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérent à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre et conservées dans un milieu de transport.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine)  
Support de fibrine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Substitut de tissu vivant.  
Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> de cellules épithéliales cornéennes humaines autologues adhérent à un sur un support de fibrine et conservé dans un milieu de transport.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique seulement.  
Lire la notice avant utilisation.  
Pour implantation.

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

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

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

Matériel biologique potentiellement infecté.  
Manipuler avec précaution, éviter toute agitation, retournement ou autre stress mécanique.  
Réservé à l'usage autologue.

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : Jour / Mois / Année  
À : Heure / Minute (HEC)

#### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C  
Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale  
Ne pas congeler  
Ne pas stériliser  
Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)  
Chaque lot est expédié dans une boîte isotherme à température contrôlée pour transport d'organe.

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

Ce médicament contient du matériel biologique potentiellement infecté. Tout médicament non utilisé ou déchet doivent être éliminés conformément aux procédures locales en vigueur sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena Italie

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

EU/1/14/987/001

#### **13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot :  
Prénom et nom du patient :  
Date de naissance du patient :

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Sans objet.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

<Sans objet.>



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

**RÉCIPIENT MINI D'UN BOUCHON À VIS**

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

Holoclar

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : Jour / Mois / Année  
À : Heure / Minute (HEC)

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot:

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

TAMM : Holostem s.r.l.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.**

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

▼ 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 l'administration de ce médicament, 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 chirurgien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre chirurgien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ? :**

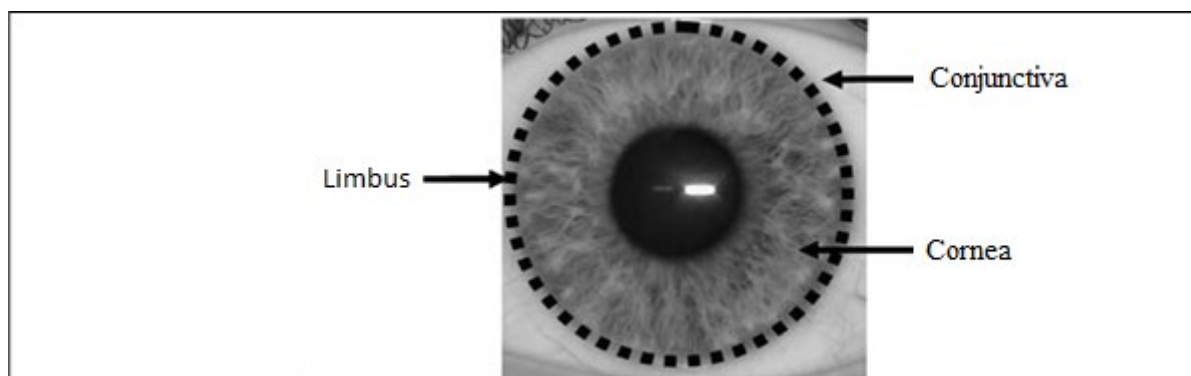
1. Qu'est-ce qu'Holoclar et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Holoclar
3. Comment Holoclar est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment Holoclar est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Holoclar et dans quel cas est-il utilisé ?**

Holoclar est un médicament utilisé pour remplacer les cellules endommagées de la cornée (la couche transparente qui recouvre l'iris de couleur à l'avant de l'œil) comprenant des cellules limbiques qui, normalement, aident à maintenir votre œil en bonne santé.

Holoclar est composé d'une couche de vos propres cellules qui ont été amplifiées (amplification *ex vivo*) à partir d'un échantillon de cellules limbiques prélevées dans votre œil au cours d'une petite intervention chirurgicale appelée biopsie. Chaque préparation d'Holoclar est fabriquée individuellement et destinée à un traitement unique, bien que les traitements puissent être répétés. Les cellules utilisées pour fabriquer Holoclar sont des cellules limbiques autologues :

- **Autologue** signifie qu'il s'agit de vos propres cellules.
- Le **limbe** fait partie de l'œil. C'est le bord qui entoure le centre coloré (iris) de l'œil. L'image montre où se situe le limbe de l'œil.
- Le limbe contient les **cellules limbiques** qui aident normalement à maintenir l'œil en bonne santé et certaines de ces cellules sont des **cellules souches** qui peuvent former de nouvelles cellules. Ces nouvelles cellules peuvent remplacer les cellules endommagées de votre œil.



L'implantation d'Holoclar est réalisée pour réparer la surface endommagée de l'œil chez l'adulte. Lorsque l'œil est sérieusement endommagé par des brûlures physiques ou chimiques, de nombreuses cicatrices peuvent apparaître et le limbe peut être endommagé. Les lésions du limbe empêchent la cicatrisation normale, ce qui signifie que vos lésions oculaires ne sont jamais correctement réparées.

En prélevant quelques cellules limbiques saines, une nouvelle couche de cellules saines est amplifiée dans le laboratoire sur un support de fibrine, une protéine échafaudage. Cette couche de tissu est ensuite implantée dans la cornée endommagée par un chirurgien, ce qui aide votre œil à cicatriser normalement.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Holoclar ?**

### **Holoclar ne doit pas être administré :**

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou au sérum bovin et aux cellules murines.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre chirurgien avant l'administration d'Holoclar.

Holoclar est préparé individuellement à partir de vos propres cellules qui sont donc compatibles avec vous, et ne doit jamais être administré à une autre personne que vous-même.

Si vous avez une infection oculaire aiguë ou un gonflement oculaire, les yeux rouges (enflammés), votre traitement doit être reporté jusqu'à votre rétablissement.

Deux composants d'origine animale sont utilisés lors de la fabrication d'Holoclar. L'un est le sérum de veau fœtal issu des bovins et il est utilisé pour aider à la prolifération de vos cellules. L'autre composant est un type particulier de cellules murines inactivées qui est utilisé pour la culture de vos cellules limbiques. Si vous êtes allergique à l'un de ces composants, ce médicament ne vous sera pas administré (voir ci-dessus « Holoclar ne doit pas être administré »).

Si vos yeux présentent l'un des problèmes suivants, vous devez être traité avant l'administration de ce médicament :

- Paupières inégales
- Cicatrices de la conjonctive (la couche protectrice recouvrant le blanc des yeux) avec des lésions au niveau de la jonction avec l'intérieur des paupières (raccourcissement du cul-de-sac)
- Incapacité de vos yeux à ressentir la douleur (anesthésie de la cornée ou de la conjonctive ou une hypoesthésie)
- Croissance de la conjonctive sur la cornée (ptérygium)
- Sécheresse oculaire sévère.

### **Autres cas dans lesquels Holoclar ne peut pas être administré**

Même si le chirurgien a déjà prélevé un petit échantillon de cellules limbiques (une biopsie) nécessaire pour obtenir le médicament, il est possible que l'implantation d'Holoclar ne puisse pas être réalisée. Tel sera le cas si la qualité de la biopsie n'est pas suffisante pour produire Holoclar, si les cellules n'ont pas pu être amplifiées en laboratoire ou si les cellules amplifiées ne répondent pas aux exigences de qualité. Votre chirurgien vous informera à ce sujet.

### **Enfants et adolescents**

Seul un petit nombre d'enfants ont été traités jusqu'à présent, il existe donc peu de données sur la sécurité d'utilisation du traitement et sur son efficacité chez les enfants.

### **Problèmes rénaux et hépatiques**

Si vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale, veuillez consulter votre chirurgien avant le début du traitement.

### **Autres médicaments et Holoclar**

Certains collyres contiennent un conservateur appelé « chlorure de benzalkonium ». Ce composant endommagera les cellules qui constituent Holoclar. Ne pas utiliser de collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte, le traitement par ce médicament doit être reporté.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Holoclar est implanté sur l'œil par chirurgie et cela aura une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, il faut s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines suite à l'implantation d'Holoclar dans l'œil pendant la période indiquée par le chirurgien. Suivez les conseils de votre chirurgien.

## **3. Comment Holoclar est-il administré ?**

Holoclar ne peut être prescrit et implanté que par un chirurgien ophtalmologue dans un hôpital. Le traitement par Holoclar est une procédure en deux étapes.

### **Visite 1 : Prélèvement de la biopsie**

Lors de la première visite, le chirurgien effectuera une biopsie, qui consiste à retirer une très petite quantité de tissu contenant des cellules limbiques (dans votre œil). Le chirurgien vous administrera des gouttes oculaires avant la biopsie pour anesthésier votre œil et prélever la biopsie par chirurgie. Cette biopsie sera alors utilisée pour fabriquer Holoclar. Après le prélèvement de la biopsie, le chirurgien vous prescrira un traitement antibiotique pour réduire le risque d'infection. Cela prendra quelques semaines pour produire Holoclar.

### **Visite 2 : Implantation d'Holoclar**

Lors de la deuxième visite, le chirurgien :

- Anesthésiera votre œil
- Retirera la surface endommagée de la cornée
- La remplacera par Holoclar

Le jour de l'intervention chirurgicale, le chirurgien anesthésiera votre œil et fixera le bord de votre nouvelle cornée avec des points de suture pour s'assurer qu'Holoclar reste en place. Votre paupière sera maintenue fermée par une bande adhésive pendant trois jours et vous porterez un bandage sur votre œil pendant les 10 à 15 jours qui suivent l'implantation.

Après l'intervention chirurgicale, il vous sera prescrit des médicaments en vue d'assurer une guérison complète : des antibiotiques pour réduire le risque d'infection et des stéroïdes pour réduire le gonflement et l'irritation. Il est **très** important que vous preniez tous les médicaments prescrits par le chirurgien, sinon le traitement par Holoclar peut ne pas fonctionner.

Lisez les notices de chaque médicament que vous recevez pour plus d'informations sur ces médicaments.

Demandez plus d'informations à votre chirurgien si vous avez d'autres questions sur le traitement par Holoclar.

## **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.

La plupart des effets indésirables affectent les yeux, dont certains sont causés par l'intervention chirurgicale ou associés au traitement pharmacologique. La plupart des effets indésirables sont légers et disparaissent en quelques semaines après l'intervention chirurgicale.

Les effets indésirables les plus graves sont les problèmes avec la cornée (érosion) et la perforation de la cornée, causées par l'échec du traitement, qui peut survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'Holoclar. Dans ce cas, veuillez contacter votre chirurgien.

**Fréquent** : affecte 1 à 10 personnes sur 100

- Saignement autour du site opératoire où Holoclar a été inséré
- Problèmes avec la cornée (érosion)
- Augmentation de la pression oculaire (glaucome)
- Douleur oculaire
- Inflammation de la cornée
- Inflammation des paupières (blépharite)
- Complications oculaires dues à l'opération

**Peu fréquent** : affecte 1 à 10 personnes sur 1000

- Affections oculaires - paupière collée, yeux injectés de sang, gonflement et inflammation de l'œil, perforation, amincissement et opacité de la cornée, irritation oculaire, retournement de la paupière, croissance des cils vers l'intérieur, dilatation de la pupille et larmoiement
- Sensibilité à la lumière
- Prolifération excessive autour de l'implant (métaplasie)
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Infection de la cornée
- Conjonctivite
- Rupture des points de suture
- Évanouissement
- Maux de tête
- Nausées
- Vomissements
- Saignement cutané de la paupière
- Dermatite allergique

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre chirurgien. 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 Holoclar est-il conservé**

Les informations suivantes sont destinées uniquement aux médecins.

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

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

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Conservez Holoclar dans le récipient en acier et le sac en plastique jusqu'à l'intervention chirurgicale, à l'abri de toute contamination bactérienne.

Holoclar ne doit pas être exposé aux rayonnements ou stérilisé.

Comme ce médicament sera utilisé pendant l'intervention chirurgicale, le personnel hospitalier est responsable de sa conservation correcte avant et pendant son utilisation ainsi que de son élimination adéquate.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Holoclar**

- La substance active est constituée de 300 000 à 1 200 000 de cellules oculaires vivantes, en moyenne 3,5 % de ces cellules sont des cellules souches. Chaque centimètre carré d'Holoclar contient de 79 000 à 316 000 cellules.
- Il y a deux excipients : l'un est la fibrine - une couche transparente de support destinée à conserver Holoclar intact, l'autre est un liquide contenant des acides aminés, des vitamines, des sels et des glucides destiné à la conservation des cellules dans le flacon appelé milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine.

### **Qu'est ce qu'Holoclar et contenu de l'emballage extérieur**

Holoclar est une couche de cellules destinée à l'implantation dans l'œil. Ces cellules sont maintenues vivantes dans un petit récipient stérile. Le médicament est conditionné dans plusieurs couches d'emballage qui le protègent contre les bactéries et permettent de maintenir Holoclar à une température stable pendant 36 heures, s'il est conservé à température ambiante (15-25°C).

Chaque paquet contient une dose individuelle de traitement suffisamment importante pour couvrir la cornée.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant**

Holostem s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100  
Modena, 41125, Italie  
Téléphone : +39 059 2058070  
Fax : +39 059 2058115

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA**

### **Autres sources d'information**

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 uniquement aux professionnels de la santé.

### **Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament**

Holoclar doit être transporté à l'intérieur de l'établissement dans des récipients fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient des cellules épithéliales cornéennes humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Holoclar doivent prendre les précautions nécessaires en portant des gants, des vêtements de protection et des lunettes de protection afin d'éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

### **Préparation avant l'administration**

Holoclar est un médicament de thérapie innovante prêt à être implanté.  
Holoclar doit être administré par un chirurgien dûment formé et qualifié.

## Administration

### *Implantation*

Holoclar est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Holoclar ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et le numéro de lot ne correspondent pas à l'identité du patient.

Holoclar doit être implanté en conditions aseptiques conjointement à une péritomie limbique, une incision de la conjonctive et une excision du tissu fibro-vasculaire cornéen pour la préparation de la zone défectueuse. Ensuite, le tissu cultivé est mis en place sous la conjonctive incisée. L'insert en excès est découpé et les bords sont recouverts par la conjonctive et cousus à l'aide de 2 ou 3 points de sutures en vicryl ou en soie de 8/0 afin de former un scellement physique de la lésion et de sécuriser l'implant. Les paupières sont maintenues fermées sur l'insert à l'aide d'une bande steri-strip.

L'implantation d'Holoclar est généralement réalisée sous anesthésie locale rétrobulbaire ou parabolbaire. Les autres techniques anesthésiques peuvent être réalisées à la discrétion du chirurgien, à l'exception de l'utilisation de l'anesthésie locale à la lidocaïne ou des anesthésiques contenant de l'adrénaline.

L'utilisation concomitante d'Holoclar avec des collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs n'est pas recommandée.

La procédure d'implantation d'Holoclar comprend l'utilisation d'antibiotiques et de corticoïdes. Un protocole approprié de traitement prophylactique antibiotique et anti-inflammatoire topique et systémique doit être administré après l'implantation.

L'implantation doit être suivie d'un programme de surveillance approprié.

### Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

Les directives locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle. Les surfaces de travail et les matériaux ayant potentiellement été en contact avec Holoclar doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

### Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé ou tout matériel ayant été en contact avec Holoclar (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.