

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS
30 mai 2017

*Faisant suite à l'examen du 02/05/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 02/05/2017.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 30/05/2017.*

CONCLUSIONS

OPTIVE FUSION UD, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : ALLERGAN France SAS (France)

Fabricant : ALLERGAN Pharmaceuticals Ireland (Irlande)

Boîte de 30 unidoses de 0,4 mL, code ACL 3401060247720

| | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications retenues : | Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. L'utilisation de la solution OPTIVE FUSION UD n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact. |
| Service Attendu (SA) : | Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> ▶ l'intérêt thérapeutique compte tenu de l'amélioration de la symptomatologie de l'œil sec, ▶ l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence de la sécheresse oculaire. |
| Comparateur retenu : | Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications. |
| Amélioration du SA : | ASA V. |
| Type d'inscription : | Nom de marque. |
| Durée d'inscription : | 5 ans. |

| | |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>Aucune donnée spécifique à OPTIVE FUSION UD n'est fournie.</p> <p>Deux études spécifiques à OPTIVE FUSION multidoses avec conservateur sont fournies (Baudouin et Simmons). OPTIVE FUSION UD étant la version sans conservateur de la solution OPTIVE FUSION (conservateur Purite 0,01%), l'extrapolation des résultats des études Baudouin et Simmons spécifiques à OPTIVE FUSION au bénéfice du dispositif OPTIVE FUSION UD est acceptable.</p> |
| Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques : | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. |
| Modalités de prescription et d'utilisation : | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. ▶ Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. ▶ Après ouverture d'une unidose, OPTIVE FUSION UD doit être jeté (utilisation unique). |
| Conditions du renouvellement : | Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. |
| Population cible : | 1 million. |

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Unidoses sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 30 unidoses de 0,4 mL.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

VISMED MULTI, solution pour usage ophtalmique topique, flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par LNE/GMED (n°0459, France).

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile présentée en unidoses de 0,4 mL sans conservateur. La composition qualitative d'OPTIVE FUSION UD est la suivante :

| | | |
|-----------------------------------|------|----------|
| Carboxyméthylcellulose (7LFPH) | 0,5% | |
| Hyaluronate de sodium | | 0,1% |
| Glycérine | | 0,9% |
| Erythritol | | 0,5% |
| Acide borique | | 0,7% |
| Borate de sodium décahydraté | | 0,002% |
| Citrate de sodium dihydraté | | 0,1% |
| Chlorure de potassium | | 0,14% |
| Chlorure de calcium | | 0,006% |
| Chlorure de magnésium hexahydraté | | 0,006% |
| Eau ppi | | qsp 100% |

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Lubrification oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIE(E)

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUE LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux études de non-infériorité spécifiques à OPTIVE FUSION sont fournies :

- ▶ **L'étude Baudouin** (MAF-AGN-OPH-DE-016, clinical trials : [NCT02117687](#)) : il s'agit d'une étude non publiée. Le rapport d'étude complet est fourni.
- ▶ **L'étude Simmons et al.**¹ (clinical trials : [NCT01294384](#)) : il s'agit d'une étude publiée et le rapport d'étude est également fourni.

Ces études ont été détaillées dans l'avis de la Commission du 15 décembre 2015, spécifique à OPTIVE FUSION [[lien](#)].

OPTIVE FUSION UD est la version sans conservateur de la solution OPTIVE FUSION (conservateur Purite 0,01%) Ainsi, l'extrapolation des résultats des études Baudouin et Simmons spécifiques à OPTIVE FUSION au bénéfice du dispositif OPTIVE FUSION UD est acceptable.

¹ Simmons P, Liu H, Carlisle-Wilcox C *et al.* Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. Clin Ophthalmol. 2015. 15;9:665-75.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à OPTIVE FUSION UD n'est disponible.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Aucune donnée de matériovigilance en France n'est disponible. D'une part, OPTIVE FUSION en flacon multidoses est commercialisé en France depuis fin février 2017 et d'autre part, OPTIVE FUSION UD n'est pas commercialisé en France. Dans les autres pays où OPTIVE FUSION (multidoses et unidoses) est commercialisé, sur la période du 1^{er} décembre 2015 au 31 mars 2017, il a été enregistré un total de 43 cas de matériovigilance liés à des événements indésirables dont :

- 1) Événements indésirables non cotés ou sérieux : 8 cas médicalement confirmés (1 cas d'augmentation lacrymale, 1 cas d'opacité lenticulaire, 1 cas de baisse visuelle, 1 cas œdème, 1 cas de produit administré périmé, 1 cas de mauvais usage du produit (produit jauni), 1 cas de sensation de brûlure, 1 cas de mal de tête) ;
- 2) Événements indésirables non graves :
 - 20 cas médicalement confirmés (1 cas d'allergie de l'œil, 3 cas d'irritation oculaire, 5 douleurs de l'œil, 2 cas de prurit, 1 cas de sensation de corps étranger, 2 cas d'hyperhémie oculaire, 1 cas de vision trouble, 1 cas d'inefficacité du produit, 1 cas d'intolérance au produit, 2 cas d'œdème oculaire, 1 cas de brûlure de sensation de brûlure à l'œil) ;
 - 15 cas non médicalement confirmés (1 cas d'œil sec, 2 cas d'irritation oculaire, 1 cas de vision trouble lors du port de lentilles, 2 cas de douleur de l'œil, 2 cas de gonflement de l'œil, 1 cas d'œdème de la paupière, 1 cas de rash de la paupière, 2 cas de mal de tête, 1 érythème, 1 cas de madarose, 1 cas d'hématome).

Au total, aucune donnée spécifique au dispositif faisant l'objet de la demande n'est disponible. Néanmoins, l'extrapolation des données cliniques disponibles pour la version multidoses avec conservateur au bénéfice de la solution sans conservateur est acceptable.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE

La prise en charge du syndrome de l'œil sec repose sur :

- ▶ la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- ▶ un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, OPTIVE FUSION UD est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux ayant obtenu un service attendu/rendu suffisant².

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts (LACRISERT) ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

OPTIVE FUSION UD est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

² HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED, VISMED MULTI, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA, SYSTANE ULTRA UD, OPTIVE FUSION, HYLO CONFORT, HYLO CONFORT PLUS, HYDRIAL, THEALOSE.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique d'OPTIVE FUSION UD dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Par ailleurs, la Commission souligne l'absence de conservateur par rapport au flacon multidoses ce qui pourrait permettre d'obtenir une meilleure tolérance.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire³.

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2007 par le *Dry Eye WorkShop*, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire »⁴.

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁵. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁶.

³ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁴ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, The Ocular Surface, 2007;5(2):76-95.

⁵ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁶ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence.

OPTIVE FUSION UD élargit l'arsenal thérapeutique du traitement symptomatique de la sécheresse oculaire et répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite, OPTIVE FUSION UD a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'OPTIVE FUSION UD est suffisant pour l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

L'utilisation de la solution OPTIVE FUSION UD n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- ▶ Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente.
- ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
- ▶ Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
- ▶ Après ouverture d'une unidose, OPTIVE FUSION UD doit être jeté (utilisation unique).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre. Aucune donnée clinique spécifique ne précise l'intérêt d'OPTIVE FUSION UD par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans³, ce qui représente entre 3,5 et 4,7 millions de personnes en France. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

La population cible susceptible d'être traitée par OPTIVE FUSION UD serait de l'ordre de 1 million de patients.