



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

*povidone, alcool polyvinylique*

### REFRESH, collyre en récipient unidose

B/30 (CIP : 34009 337 960 3 7)

B/90 (CIP : 34009 337 962 6 6)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

Code ATC	<b>S01XA20 (Larmes artificielles et diverses autres préparations)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (date initiale)	15/09/1194 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2010 S            Organes sensoriels S01        Médicaments ophtalmologiques S01X      Autres médicaments ophtalmologiques S01XA     Autres médicaments ophtalmologiques S01XA20   Larmes artificielles et diverses

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialités REFRESH réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 mars 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de REFRESH était important dans l'indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2009 au 28 février 2015). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), REFRESH a fait l'objet de 217 240 prescriptions.

REFRESH est majoritairement prescrit dans les affections des glandes lacrymales (48% des prescriptions) et notamment les atrophies, kystes et insuffisances de sécrétion des glandes lacrymales.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>1,2,3</sup>.

La prise en charge initiale des manifestations oculaires du syndrome sec reposent sur :

- la correction des facteurs favorisant autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- et un traitement substitutif par substituts lacrymaux (larmes artificielles en collyres, gels, ainsi que les dispositifs médicaux de solutions viscoélastiques utilisées après échec des 2 autres).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place de REFRESH dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> L. Tong, A.Petznick, S.Y. Lee and J. Tan. Choice of Artificial Tear Formulation for Patients With Dry Eye: Where Do We Start? Cornea November 2012. 31 Suppl. 1: 32-6

<sup>2</sup> T.Habay, P.J. Tisella. Œil sec (Dry eye). EMC - Ophtalmologie 2015;12: 1-15

<sup>3</sup> The definition and classification of dry eye disease : report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. Ocul Surf 2007; 5: 75 - 92

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La sécheresse oculaire s'accompagne de symptômes d'inconfort oculaire et, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite, entraînant une altération de la qualité de vie. Ce syndrome peut être sévère.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REFRESH reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

09 mars 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 à compter du 12 mars 2006 (JO du 28 février 2008)

**REFRESH, collyre en récipient unidose**

**B/30 (CIP : 337 960-3)**

**B/90 (CIP : 337 962-6)**

**Laboratoire ALLERGAN France SAS**

Povidone, alcool polyvinylique

Code ATC : S01XA20 (Larmes artificielles et diverses autres préparations)

Date de l'AMM : 15/09/1994

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication Thérapeutique :

« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées. »

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS-EPPM (CMA novembre 2010) ces spécialités ont fait l'objet de 225.000 prescriptions. Elles ont été majoritairement prescrites dans les affections de l'appareil lacrymal (66,3 %).

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance<sup>1</sup>. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur le syndrome d'œil sec et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 31 janvier 2007.

La sécheresse oculaire s'accompagne de symptômes d'inconfort oculaire et, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite, entraînant une altération de la qualité de vie. Ce syndrome peut être sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effet indésirable de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par par cette spécialité **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

---

<sup>1</sup> PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2006 au 30 avril 2009.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

22 juillet 2009

**REFRESH, collyre en récipient unidose**  
**B/90 récipients unidoses (CIP : 337 962-6)**

**Laboratoire ALLERGAN France SAS**

Alcool polyvinylique

Code ATC : S01XA20

Date de l'AMM : 22/01/2008

Motif de la demande : Inscription sécurité Sociale en complément de la présentation en Boîte de 30.

Indications thérapeutiques :

« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées. »

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Absence d'amélioration du service médical rendu.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

31 janvier 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 12 mars 2001 par arrêté du 7 juin 2001

**REFRESH, collyre en récipient unidose  
B/30 (CIP : 337 960-3)**

**Laboratoires ALLERGAN France S.A.S**

Povidone, alcool polyvinylique

Date de l'A.M.M. : 15 septembre 1994

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées.

Posologie : cf. R.C.P.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des données<sup>1</sup>. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

---

<sup>1</sup> PSUR juillet 2003 – avril 2004



**A G E N C E**  
FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES  
**PRODUITS DE SANTE**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Direction des Etudes Médico-Economiques  
et de l'Information Scientifique

**Service médical rendu par la spécialité**

**Avis de la Commission**

21 février 2001

**REFRESH, collyre**  
**Récipients unidoses de 0,4 ml, boîte de 30**

alcool polyvinylique, povidone

**Laboratoire ALLERGAN FRANCE SA**

Indication(s) :

- Traitement symptomatique du syndrome de l'oeil sec dans ses manifestations modérées

**INDICATION :**

- Traitement symptomatique du syndrome de l'oeil sec dans ses manifestations modérées

**Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :**

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

**Efficacité/Sécurité d'emploi de la spécialité :**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

**Place dans la stratégie thérapeutique :**

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

**Intérêt en termes de santé publique :**

Sans objet pour l'attribution du service médical rendu

**Conclusion de la Commission de la Transparence**

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

**Conclusion de la Commission de la Transparence**

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

**AVIS DE LA COMMISSION**

**8 novembre 2000**

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans  
par arrêté du 4 mars 1998 (J. O. du 12 mars 1998)

**REFRESH, collyre en récipient unidose**  
**Boîte de 30**

**Laboratoires ALLERGAN FRANCE**

Alcool polyvinylique/polyvidone

Date de l'AMM : 15 septembre 1994

Demande de renouvellement d'inscription Sécurité Sociale

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Principe actif

Alcool polyvinylique/polyvidone

### Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du syndrome de l'oeil sec dans ses manifestations modérées.

### Posologie

#### EN INSTILLATION OCULAIRE

- Instiller dans le cul de sac conjonctival, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte dans l'oeil ou les yeux malades, 3 à 4 fois par jour et jusqu'à 8 fois si les troubles oculaires liés à l'hypolacrymie le nécessitent.
- Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et jeter après usage.
- Ne pas réutiliser une unidose entamée.

## II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Inscription le 19 novembre 1997 : ASMR V par rapport aux collyres de la classe pharmaco-thérapeutique de référence.

## III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 1999

S	:	Organes sensoriels
01	:	Médicaments ophtalmologiques
X	:	Autres médicaments ophtalmologiques
A	:	Autres médicaments ophtalmologiques
20	:	Larmes artificielles et diverses autres préparations

### Classement dans la nomenclature ACP

S	:	Organes des sens
OP	:	Ophtalmologie
C4	:	Hypolacrymie
P1	:	Substituts lacrimaux en collyre ou en gel ophtalmique: "larmes artificielles"

**Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

- Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique:

CELLUVISC unidose B/30

CIVIGEL tube 10g

DUCILARMES

GEL-LARMES tubes de 5g et 10g et unidoses B/20

LACRINORM 2% tube de 10 g

LACRYVISC gel ophtalmique en unidoses B/20, tube de 5 g et de 15 g

LACRIGEL gel ophtalmique tube de 5 g et de 10 g

LACRIFLUID 0,11% solution ophtalmique en flacon de 10 g

LACRIPOS flacon 10ml

LARMABAK flacon 10ml

**Evaluation concurrentielle**

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment:

- le premier en nombre de journées de traitement:

LACRYVISC gel ophtalmique en unidoses B/20

- le plus économique en coût de traitement journalier:

REFRESH unidose B/20

- le dernier inscrit :

LACRYVISC gel ophtalmique en unidoses B/30

Source : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (année 1999)

Journal Officiel

**IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Conditions réelles d'utilisation**

REFRESH n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître sur les panels de prescription.

**Réévaluation du service médical rendu**

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effet indésirable de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.  
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le niveau du service médical rendu est important.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

La Commission de la Transparence est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

**AGENCE DU MEDICAMENT**

-----  
**DIRECTION DES ETUDES ET DE L'INFORMATION  
PHARMACO-ECONOMIQUES**  
-----

**Unité de la Transparence**

**REPUBLIQUE FRANCAISE**

Saint-Denis, le **20 NOV. 1997**

**REÇU 26 NOV. 1997  
RECOMMANDE**

**RECOMMANDE AVEC ACCUSE DE RECEPTION**

**REFERENCE A RAPPELER :**

REFRESH, collyre en récipient unidose B/30 unidoses de 0,4 ml

Monsieur,

Vous trouverez ci-joint l'avis adopté le 19 novembre 1997 par la Commission de la Transparence au sujet de la spécialité visée en référence.

Vous voudrez bien faire parvenir vos observations éventuelles dans un délai de 8 jours à compter de la date de cette lettre.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Responsable de l'Unité de la Transparence



Simone DERRIAND

Monsieur le Pharmacien Responsable  
des laboratoires ALLERGAN FRANCE S.A.

19 novembre 1997

**REFRESH, collyre en récipient unidose**  
**Boîte de 30 unidoses de 0,4 ml**

**Laboratoires ALLERGAN FRANCE S.A.**

Alcool polyvinylique  
Polyvidone

Date de l'AMM.: 15 septembre 1994

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

# I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

## Principe actif

Les principes actifs de la spécialité REFRESH, collyre en récipient unidose sont deux polymères hydrosolubles qui sont l'alcool polyvinylique et la polyvidone.

## Originalité

Le collyre DULCILARMES en flacon de 10 ml des Laboratoires ALLERGAN, inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, contient également de la polyvidone comme polymère hydrosoluble.

La présente demande concerne un collyre se présentant en unidose et contenant un polymère supplémentaire, l'alcool polyvinylique.

## Propriétés pharmacodynamiques

Ce collyre est un humidificateur de la cornée.

Il ne possède pas d'activité pharmacologique mais agit par un effet mécanique (lubrification, hydratation).

Il supplée à l'insuffisance de sécrétion des larmes, en reconstituant temporairement la phase aqueuse des larmes.

## Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du syndrome d'oeil sec dans ses manifestations modérées.

## Posologie

En instillation oculaire.

- Instiller dans le cul de sac conjonctival en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut, 1 goutte dans l'oeil ou les yeux malades, 3 à 4 fois par jour et jusqu'à 8 fois si les troubles oculaires liés à l'hypolacrymie le nécessitent.
- Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et jeter après usage.
- Ne pas réutiliser une unidose entamée.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

Code ATC : S01XA20

S : Organes sensoriels  
01 : Médicaments ophtalmologiques  
X : Autres médicaments ophtalmologiques  
A : Autre médicament ophtalmologique  
20 : Larmes artificielles et diverses autres préparations

### Classement dans la nomenclature ACP

S : Organes des sens  
SOP : Ophtalmologie  
C4 : Hypolacrymie  
P1 : Substituts lacrimaux

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

CELLUVISC 4 mg unidose (B/30)  
DULCILARMES multidoses 10 ml  
GEL-LARMES multidoses 10 g  
LACRYVISC multidoses 5 g, 15 g et en unidose (B/20)  
LACRIGEL multidoses 5 g et 10 g  
LACRINORM multidoses 10 g  
LACRYPOS multidoses 10 ml

carboxyméthylcellulose sodique  
polyvidone  
carbomère 934  
carbomère 934  
carbomère 940  
carbomère 940  
chondroïtine sulfate