

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****OPTIVE ADVANCE**

Solution stérile pour usage ophtalmique

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 19 octobre 2021**Faisant suite à l'examen du 5 octobre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 octobre 2021.****Demandeur** : Laboratoires ALLERGAN France SAS (France)**Fabricant** : ALLERGAN SALES LLC (États-Unis)

Flacon multidose stérile 10 mL sans conservateur, code ACL 5016007208399

L'essentiel

Indications revendiquées	« 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. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques Sans objet. Données spécifiques Les données disponibles sont de nature technique avec une mise en parallèle de la composition qualitative et quantitative d'OPTIVE ADVANCE avec les autres dispositifs de la gamme OPTIVE (OPTIVE, OPTIVE FUSION avec et sans conservateur). Aucune donnée clinique spécifique documentant l'efficacité spécifique d'OPTIVE ADVANCE n'est disponible. Des données de matériovigilance spécifiques sur la période 2019-2020 s'étalant du 1er mai 2019 au 30 novembre 2020 sont fournies.

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles et références	3
1.3 Conditionnement	3
1.4 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	3
3. Caractéristiques du produit	3
3.1 Marquage CE	3
3.2 Description	4
3.3 Fonctions assurées	4
3.4 Acte et prestation associés	4
4. Service attendu (SA)	4
4.1 Intérêt du produit	4
4.2 Intérêt de santé publique	7
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	8

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Flacon multidose de 10 mL sans conservateur (011364X), code ACL 5016007208399.

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne 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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : *« les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications. »*

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une *« absence d'amélioration du service attendu (ASA V) »*.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la solution OPTIVE ADVANCE.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIa, notification par DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

3.2 Description

OPTIVE ADVANCE est une solution stérile de pH compris entre 7,1 et 7,4 présentée dans un flacon multidose de 10 mL sans conservateur. Sa composition qualitative et quantitative est reprise dans le tableau suivant :

Composants	% p/v	Fonction
Carboxyméthylcellulose (7LFPH)	0,5%	Agent de viscosité
Hyaluronate de sodium	0,1%	Agent de viscosité
Glycérine	0,9%	Agent de viscosité
Erythritol	0,25%	Excipient
Levocarnitine (L-carnitine)	0,25%	Excipient
Acide borique	0,7%	Tampon
Borate de sodium décahydraté	0,2%	Tampon
Citrate de sodium dihydraté	0,1%	Tampon
Chlorure de potassium	0,14%	Électrolyte
Chlorure de calcium	0,006%	Électrolyte
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,006%	Électrolyte
Eau ppi	qsp 100%	Solvant

Afin d'éviter la contamination bactérienne de la solution, le flacon est doté d'une valve anti-retour et d'un filtre interne.

3.3 Fonctions assurées

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

La Commission demande pour tout nouveau dispositif indiqué dans la suppléance lacrymale que soit fournie une étude clinique bien conduite pour déterminer son intérêt clinique. La Commission recommande les exigences suivantes :

- maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;

- durée de traitement et de suivi d'au moins 3 mois ;
- comparateur : sérum physiologique ou produit de référence ;
- critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.

Par ailleurs, la Commission privilégie les formulations sans conservateurs.

4.1.1.2 Données spécifiques

L'argumentaire repose sur une démonstration d'équivalence technique entre OPTIVE ADVANCE, OPTIVE et OPTIVE FUSION (cette dernière étant disponible avec et sans conservateur). Ces deux dernières solutions sont inscrites sur la LPPR dans les indications revendiquées. OPTIVE est une solution multidose avec conservateur. OPTIVE FUSION est une solution disponible à la fois en flacon multidose avec conservateur et en unidoses sans conservateur. Le tableau suivant reprend les compositions qualitatives et quantitatives des quatre solutions :

Composants	OPTIVE ADVANCE	OPTIVE	OPTIVE FUSION	OPTIVE FUSION UD
Carboxyméthylcellulose	7LFPH 0,5%	7M8SFPH 0,325% 7H3SXF 0,175%	7LFPH 0,5%	7LFPH 0,5%
Hyaluronate de sodium	0,1%	Ø	0,1%	0,1%
Glycérine	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%
Erythritol	0,25%	0,25%	0,5%	0,5%
Levocarnithine	0,25%	0,25%	Ø	Ø
Acide borique	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Borate de sodium décahydraté	0,2%	0,02%	0,002%	0,002%
Citrate de sodium dihydraté	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Chlorure de potassium	0,14%	0,14%	0,14%	0,14%
Chlorure de calcium	0,006%	0,006%	0,006%	0,006%
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,006%	0,006%	0,006%	0,006%
Purite (conservateur)	Ø	0,01%	0,01%	Ø
Eau ppi	qsp 100%	qsp 100%	qsp 100%	qsp 100%

La demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre OPTIVE ADVANCE, OPTIVE et OPTIVE FUSION. OPTIVE ADVANCE se présente comme un complément de gamme. Cependant, OPTIVE ADVANCE est de composition qualitative et quantitative différente aux autres solutions de la gamme OPTIVE remboursées sans détermination de l'impact des modifications de cette nouvelle formulation sur l'efficacité clinique dans les indications revendiquées.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet.

Matériorigilance

Les données de matériorigilance rapportées pour OPTIVE FUSION concernent la période s'étalant du 1^{er} mai 2019 au 30 novembre 2020. Au niveau mondial, 2 événements indésirables graves ont été rapporté pour un total de 87 124 patients-années. Ces 2 cas ont été recensés au niveau de la sphère oculaire : 1 cas de cataracte et 1 cas de transplantation cornéenne.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, la demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre OPTIVE ADVANCE et d'autres dispositifs de la gamme OPTIVE (OPTIVE et OPTIVE FUSION avec ou sans conservateur). Considérant que cette solution est de composition qualitative et quantitative différente aux comparateurs, l'efficacité clinique potentielle de cette nouvelle formulation doit être évaluée dans les indications revendiquées selon les recommandations formulées par la Commission dans son référentiel sur les données cliniques minimales à produire pour un nouveau dispositif de suppléance lacrymale.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

De façon générale, la prise en charge de la sécheresse oculaire repose sur :

- la correction des facteurs favorisant 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 ADVANCE est proposé en cas de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche 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 inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

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

Les données fournies ne permettent pas d'établir la place d'OPTIVE ADVANCE dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Compte tenu de l'absence de donnée clinique spécifique et de l'absence de démonstration d'équivalence technique entre OPTIVE ADVANCE, OPTIVE et OPTIVE FUSION (avec ou sans conservateur), l'intérêt d'OPTIVE ADVANCE ne peut être établi, dans l'indication revendiquée.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 oculaire¹.

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2017 par le Dry Eye WorkShop II, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques. »²

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 du stade de la sécheresse oculaire 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, quel que soit son stade, entraîne une altération de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015³ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁴.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme...), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et principalement des critères qui ont été retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère chez des patients âgés :

¹ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

² Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.

³ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁴ Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Na KS et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3) :334-365.

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9%⁵ ;
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère⁶.

4.2.3 Impact

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence.

OPTIVE ADVANCE répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique la solution à usage ophtalmique topique OPTIVE ADVANCE ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique n'est pas déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de la solution à usage ophtalmique topique OPTIVE ADVANCE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁵ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the AI-