

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
3 novembre 2015

CONCLUSIONS

VISMED, solution stérile de hyaluronate de sodium à 0,18% pour usage ophtalmique topique

Demandeur : HORUS PHARMA (France)

Fabricant : TRB CHEMEDICA AG (Allemagne)

Boîte de 20 unidoses de 0,3 mL

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.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - 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.
Amélioration du SR :	ASR V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	<p>Ont été fournies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 publications spécifiques au dispositif ayant fait l'objet d'une analyse lors de la demande renouvellement d'inscription en 2010, - 19 publications sur la toxicité des conservateurs présents dans les spécialités ophtalmiques.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
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, VISMED 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 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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 de 0,3 mL.

01.2. CONDITIONNEMENT

Une boîte contenant un sachet de 20 unidoses en polyéthylène basse densité.

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

SYSTANE ULTRA UD (sans conservateur).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le substitut lacrymal VISMED a été évalué pour la première fois par la Commission en 2005. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 04/04/2006 (Journal officiel du 19/04/2006).

La dernière évaluation de ce dispositif par la Commission date du 07/12/2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 08/11/2011 (Journal officiel du 22/11/2011).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GmbH (n°0123, Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

Solution hypotonique (150 mOsmol/L) de hyaluronate de sodium 0,18% sans conservateur. La composition qualitative de VISMED est la suivante :

Hyaluronate de sodium	1,80 mg
Chlorure de sodium	2,79 mg
Chlorure de potassium	1,03 mg
Chlorure de calcium, 2 H ₂ O	0,089 mg
Chlorure de magnésium, 6 H ₂ O	0,092 mg
Monohydrogénophosphate disodique 12 H ₂ O	3,22 mg
Citrate de sodium	0,26 mg
Acide hydrochlorique 10%	qsp pH=7,2-7,4
Eau ppi	qsp 1 mL

L'acide hyaluronique, de poids moléculaire de l'ordre de 1,2 MDa, est obtenu par fermentation bactérienne. Le milieu de culture de ces bactéries est dénué de dérivés d'origine animale.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Lubrification oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIEE

Sans objet.

04 SERVICE RENDU

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Lors de la première demande d'inscription, une étude pilote et trois études cliniques comparant l'efficacité de VISMED par rapport à des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec étaient fournies. Les résultats de ces études rassemblant plus de 370 patients étaient concordants et en faveur de l'utilisation de VISMED. Sur la base de ces données, la Commission avait attribué à VISMED un service attendu suffisant, une amélioration du service attendu mineure (IV) par rapport aux autres substituts lacrymaux et avait assorti son avis d'une demande d'actualisation des données cliniques et de matériovigilance.

Lors de la demande de renouvellement d'inscription, trois nouvelles études avaient été fournies. Elles comparaient VISMED à du chlorure de sodium, à son véhicule et à du chlorure de sodium (supériorité) et une solution de carbomère (non infériorité), respectivement. Les résultats de ces études réunissant plus de 400 patients utilisant VISMED ne remettaient pas en cause les résultats d'efficacité et de sécurité du substitut lacrymal.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Une revue de la littérature a été réalisée dans le but de décrire la toxicité des conservateurs, et plus particulièrement du chlorure de benzalkonium, dans divers collyres et solutions ophtalmiques utilisés au long cours. Un total de 19 publications a été fourni. Elles portaient aussi bien sur des études cliniques, que des études *in vivo* chez l'animal et des études *in vitro*.

Cette revue a une valeur descriptive et ne permet pas de conclure sur un éventuel bénéfice de sécurité de VISMED par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études ont été fournies. Il s'agit des publications de deux des études fournies dans le cadre du précédent renouvellement d'inscription (études RP001¹ et SVS20-EUR-06-01²). Ces publications n'apportent pas de nouvelles informations quant à l'efficacité et la sécurité de VISMED car la Commission disposait en 2010 des rapports relatifs à ces deux études plus détaillés.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données de matériovigilance entre 2010 et 2014 sont fournies³. Les données sont rapportées dans le tableau suivant pour le dispositif en unidoses et en flacon, en France, en Europe et dans le monde :

	France		Europe (hors France)		Monde (hors Europe)	
	Unidoses	Flacon	Unidoses	Flacon	Unidoses	Flacon
Nombre d'unités vendues	3 288 361	5 571 053	2 928 852	413 092	4 195 587	129 832
Nombre d'événements indésirables	4	30	57	10	3	1
Troubles généraux et anomalies au site d'instillation	0	25	40	8	3	1
Affections oculaires	0	5	11	2	0	0
Autres	4	0	6	0	0	0

Au total, aucune nouvelle donnée clinique n'est disponible. Cependant, deux des études fournies lors de la précédente évaluation ont fait l'objet d'une publication. Les données de matériovigilance ne remettent pas en cause la sécurité du dispositif.

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, VISMED 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 suffisant⁴.

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

¹ R. Vogel, R. Crockett, N. Oden, *et al.* Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (Vismed, Rejena). Am J Ophthalmol. 2010;149(4):594-601.

² V. Baeyens, A. Bron, C. Baudoin *et al.* Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. J Fr d'Ophthalmol. 2012;35(6):412-19.

³ Données de matériovigilance communes aux dispositifs VISMED, VISMED MULTI, HYLOVIS et HYLOBIS MULTI.

⁴ HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED MULTI, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA et SYSTANE ULTRA UD.

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique de VISMED 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.

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 oculaire⁵.

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 »⁶.

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.

⁵ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁶ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, The Ocular Surface, 2007;5(2):76-95.

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 ans⁷. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁸.

04.2.3. IMPACT

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

VISMED 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, VISMED 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 Rendu de VISMED est suffisant pour le renouvellement d'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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

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, VISMED doit être jeté (utilisation unique).

⁷ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁸ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR au regard de leurs indications superposables.

06.2. NIVEAUX D'ASR

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 de VISMED par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

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 VISMED serait de l'ordre de 1 million de patients.