

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

14 juin 2016

Faisant suite à l'examen du 14 juin 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 14 juin 2016.

CONCLUSIONS

OPTIVE, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : ALLERGAN France SAS (France)

Fabricant : ALLERGAN Pharmaceuticals Ireland (Irlande)

Flacon multidose stérile de 10 mL, code ACL 3401042329192

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 n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
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 dans les mêmes indications.
Amélioration du SR :	ASR V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	<p>Données fournies lors de la demande d'inscription :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une étude contrôlée, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple insu ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'OPTIVE par rapport à VISMED MULTI. Cette étude portait sur 82 patients ayant une sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. <p>Deux nouvelles études spécifiques ont été fournies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'étude Monaco : étude prospective, monocentrique, comparative, randomisée, en double insu et en cross-over visant à comparer OPTIVE et une solution d'acide hyaluronique à 0,2% sur des critères multiples jusqu'à 1 mois de suivi chez 20 patients ayant un glaucome à angle ouvert utilisant des collyres à base de β-bloquants ou de prostaglandines. - L'étude Lanzini : étude prospective, monocentrique, contrôlée en ouvert visant à comparer OPTIVE à HYLOGEL (solution d'acide hyaluronique à 0,2%) sur des critères de jugement et des temps de suivi multiples jusqu'à 3 mois de suivi chez 24 patients (48 yeux, le patient étant son propre contrôle) ayant une sécheresse oculaire objectivée par un test de Schirmer < 8 mm et un TBUT < 8 mm.
---------------------	--

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 du flacon, OPTIVE peut être utilisé pendant 6 mois.
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

Flacon multidose de 10 mL avec conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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. COMPAREUR REVENDIQUE

VISMED MULTI, solution pour usage ophtalmique topique à base d'acide hyaluronique, flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La dernière évaluation d'OPTIVE par la Commission date du 03/05/2011¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 23/11/2011 (Journal officiel du 29/11/2011).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile présentée dans un flacon multidose de 10 mL avec conservateur. La composition qualitative d'OPTIVE est la suivante :

¹ Avis de la Commission du 03/05/2011 relatif à OPTIVE, solution stérile pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 14/06/2016]

² Arrêté du 23/11/2011 relatif à l'inscription d'OPTIVE des laboratoires ALLERGAN France au chapitre 1^{er} du titre I^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 29/11/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/06/2016]

Composants	% p/v	Fonction
Carboxyméthylcellulose (7M8SFPH) USP/Ph Eur	0,325%	Agent de viscosité
Carboxyméthylcellulose (7H3SXF) USP/Ph Eur	0,175%	Agent de viscosité
Glycérine, USP/Ph Eur	0,9%	Agent de viscosité
Erythritol, Ph Eur	0,25%	Excipient
Levocarnitine, USP/Ph Eur	0,25%	Excipient
Boric Acid, NF/Ph Eur	0,7%	Tampon
Sodium Borate Decahydrate, NF/Ph Eur	0,02%	Tampon
Sodium Citrate Dihydrate, USP	0,1%	Tampon
Potassium Chloride, USP/Ph Eur	0,14%	Electrolyte
Calcium Chloride Dihydrate, USP/Ph Eur	0,006%	Electrolyte
Magnesium Chloride Hexahydrate, USP/Ph Eur	0,006%	Electrolyte
Purite®	0,01%	Conservateur
Eau purifiée, USP/Ph Eur	qsp 100%	Solvant
pH	7,3	-

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Lubrification oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIE(E)

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 DE L'AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 03/05/2011¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à VISMED MULTI (solution stérile pour usage ophtalmique topique à base d'acide hyaluronique inscrite sur le LPPR), sur la base d'une étude ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'OPTIVE par rapport à VISMED MULTI. Cette étude portait sur 82 patients ayant une sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. A 1 mois, les résultats montraient une amélioration des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire et une non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED MULTI. Pour le renouvellement d'inscription, la Commission avait demandé une actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

En plus de la publication des résultats de l'étude fournie en 2011, deux nouvelles études spécifiques à OPTIVE sont fournies. Leur méthodologie est décrite dans le tableau suivant :

Etude	Produits étudiés	Méthodologie
Monaco <i>et al.</i> ³	OPTIVE vs solution d'acide hyaluronique 0,2% (nom commercial non fourni). 4 semaines d'utilisation de chaque solution (4 fois / j) avec une période de wash-out de 2 semaines.	Etude prospective monocentrique contrôlée randomisée en double aveugle et en cross-over. 20 patients glaucomateux dont le traitement anti-glaucomateux a entraîné des symptômes de sécheresse oculaire (10 patients avec β -bloquants et 10 patients avec prostaglandines). Critères de jugement multiples sans critère de jugement principal identifié : <ul style="list-style-type: none"> - Score OSDI (évaluation de la symptomatologie), - Score d'Oxford (évaluation des lésions de la surface oculaire), - Epaisseur cornéenne, - Evaluation du film lacrymal et de l'intégrité de la surface oculaire par microscopie confocale.
Lanzini <i>et al.</i> ⁴	OPTIVE vs HYLOGEL (solution d'acide hyaluronique 0,2%). Instillation 4 fois / j pendant 90 jours.	Etude prospective monocentrique contrôlée en ouvert. Le patient est son propre contrôle. Patients ayant une sécheresse oculaire objectivée par un test de Schirmer < 8 mm et un TBUT < 8 s. 24 patients avec sécheresse oculaire, 48 yeux, chaque œil recevant un traitement distinct. Temps de suivi et critères de jugement multiples sans critère de jugement principal identifié : <ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer), - Mesure de la stabilité du film lacrymal (TBUT), - Evaluation de l'intégrité de la surface oculaire par microscopie confocale, - Recherche de marqueurs inflammatoires par cytologie.

Ces deux études sont de faible valeur méthodologique compte tenu de la multiplicité des critères de jugement, des temps de suivi et de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. De plus, la description des critères d'inclusion des études ne permet pas d'apprécier la sévérité de la sécheresse oculaire au regard des indications revendiquées. Ces études ne permettent pas d'évaluer l'efficacité d'OPTIVE chez des patients ayant une kératite ou une kérato-conjonctivite sèche.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

L'étude de Monaco *et al.*³ ne rapporte aucun événement indésirable grave lié à l'utilisation d'OPTIVE. Lanzini *et al.*⁴ n'ont pas recherché les événements indésirables dans leur étude.

Au niveau mondial, 69 051 779 unités d'OPTIVE ont été vendues sur la période 2011-2015 (dont 4 764 699 unités en France). Au total, 2 786 événements

³ Monaco G., Cacioppo V., Consonni D., Troiano P. Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(3):243-50.

⁴ Lanzini M., Curcio C. Colabelli-Gisoldi RA., Mastropasqua A., Calienno R., Agnifili L., *et al.* In vivo impression cytology study on the effect of compatible solutes eye drops on the ocular surface epithelial cell quality in dry eye patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:351424.

indésirables dont 17 graves au niveau oculaire ont été rapportés : 2 douleurs oculaires, 2 cécités, 2 kératites ulcéraives, 1 sensation de corps étranger, 1 hyperhémie, 1 sécrétion, 1 œdème palpébral, 1 occlusion de l'artère rétinienne, 1 décollement de rétine, 1 baisse d'acuité visuelle, 1 altération de la vision, 1 cataracte, 1 perforation de la cornée et 1 ptose. Les cas de cécités et de baisse d'acuité visuelle ont été analysés. Compte tenu de la documentation limitée, il n'est pas possible de conclure sur l'imputabilité de ces événements au dispositif OPTIVE.

Au total, les données fournies ne remettent pas en cause l'efficacité et la tolérance de la solution stérile pour usage ophtalmique topique OPTIVE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 suffisant⁵.

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 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 ne remettent pas en cause l'intérêt thérapeutique d'OPTIVE 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 oculaire⁶.

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

⁵ HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA et SYSTANE ULTRA UD.

⁶ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire »⁷.

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 ans⁸. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁹.

04.2.3. IMPACT

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

OPTIVE 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 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 d'OPTIVE 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 l'indication suivante : 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 n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.

⁷ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, The Ocular Surface, 2007;5(2):76-95.

⁸ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁹ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

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 du flacon, OPTIVE peut être utilisé pendant 6 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

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

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 d'OPTIVE 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 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 serait de l'ordre de 1 million de patients.