

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

8 novembre 2016

Faisant suite à l'examen du 18/10/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 08/11/2016.

CONCLUSIONS**VISMED LIPO**, Emulsion pour usage ophtalmique topique

Demandeur : HORUS PHARMA (France)

Fabricant : HORUS PHARMA (France)

Boîte de 30 unidoses de 0,4 mL sans conservateur

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. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt clinique de VISMED LIPO dans les indications revendiquées.

Données analysées :	Une équivalence technique est revendiquée par rapport à la solution VISMED. Les données disponibles sont de nature technique avec une mise en parallèle des caractéristiques physico-chimiques de l'émulsion VISMED LIPO <i>versus</i> de la solution VISMED. Aucune donnée clinique spécifique à VISMED LIPO n'est disponible
---------------------	---

Avis 1 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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Unidoses de 0,4 mL sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Une boîte contenant un sachet en aluminium de 30 unidoses en polyéthylène basse densité (6 barrettes de cinq unidoses).

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

Les indications revendiquées sont les 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 ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué la solution VISMED, en conditionnement unidoses.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par le LNE/G-MED (n°0459, France).

03.2. DESCRIPTION

La formulation de l'émulsion VISMED LIPO est résumée dans le tableau suivant :

Composant	Quantité mg/ 100 mL	Fonction
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Il s'agit d'une émulsion huile dans eau, blanche à l'aspect laiteux, stérile et sans conservateur, d'osmolarité [REDACTED].

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

L'émulsion VISMED LIPO est destinée à lubrifier la surface oculaire.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIÉS

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée clinique n'est disponible.

L'argumentaire du demandeur s'articule autour d'une démonstration d'équivalence technique entre VISMED LIPO et VISMED, réalisé sur l'avis d'un expert.

Cet argumentaire a été réalisé à partir de deux lots de VISMED et de deux lots de VISMED LIPO. Dans un premier temps, il est rappelé la formulation de VISMED :

Composant	Quantité mg/ 100 mL	Fonction
Sodium hyaluronate	180	Lubrifiant
Chlorure de sodium	279,2	Agent osmotique
Chlorure de potassium	103,3	Agent osmotique
Chlorure de calcium, 2 H ₂ O	8,9	Agent osmotique
Chlorure de magnésium, 6 H ₂ O	9,2	Agent osmotique
Mono hydrogénophosphate disodique, 12 H ₂ O	322,2	Tampon
Citrate de sodium	26	Tampon
Acide chlorhydrique 10%	qsp pH 7,3	Ajusteur de pH
Eau ppi	qsp 100 mL	Diluant

Les équivalences techniques revendiquées sont les suivantes :

	Valeurs cibles	
	VISMED	VISMED LIPO
Apparence	Solution incolore sans particule visible	
Concentration en acide hyaluronique (%)	0,18%	
Viscosité (mPa.s)	≥ 10 (mesuré : 14,3 ; 14,8)	
Osmolarité (mosm/kg)	150 (mesuré : 149 ; 151)	
pH ¹	7,2 (mesuré : 7,3 ; 7,2)	
Stérilité	Stérile	
Taille moyenne des gouttelettes lipidiques	Non applicable	
Masse des gouttes (g)	0,034	

Au total, il s'agit d'un avis d'expert réalisé à la demande du fabricant pour la demande d'inscription à la LPPR. Cet argumentaire n'a pas été réalisé par un organisme reconnu compétent et indépendant.

Il est noté une similarité des paramètres techniques de viscosité, d'osmolarité, de concentration d'acide hyaluronique, d'absence de conservateur, de dose délivrée et de pH. Cependant, il est souligné une modification substantielle de la formulation des deux types de dispositifs médicaux, ne permettant pas de garantir une équivalence en termes de résultats cliniques, aussi bien l'efficacité et que la sécurité.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Aucune donnée de sécurité n'est disponible.

L'émulsion VISMED LIPO n'est pas commercialisée à ce jour, aucune donnée de matériovigilance n'est actuellement disponible.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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

- la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;

¹ pH du film lacrymal compris entre 6,6 et 7,5 selon la publication « Biopharmaceutics of ocular drug delivery ». P. Edman Ed, CRC Press, 1993 (p. 31)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- ▶ 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 LIPO 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.

Pour rappel, la Commission attend que lui soit fournie pour tout dispositif destiné à des indications de suppléance lacrymale une étude clinique respectant au minimum les exigences suivantes :

- *étude de supériorité (vs sérum physiologique) ou de non infériorité (vs produit de référence) ;*
- *maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;*
- *durée de traitement et de suivi d'au moins trois mois ;*
- *critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.*

Par ailleurs en raison de la toxicité de certains conservateurs, la Commission souhaite que les produits destinés à des indications de suppléance lacrymale en soient exempts.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La démonstration d'équivalence est incomplète et ne permet pas de conclure. Aucun élément ne permet de démontrer l'équivalence clinique au niveau des performances des deux produits. Les différences observées sur les caractéristiques physicochimiques ne sont pas argumentées. Des données sur la stabilité sont manquantes. Concernant l'aspect biologique, les matériaux utilisés étant différents, la sécurité biologique reste à démontrer. En l'absence d'étude clinique permettant la démonstration de l'efficacité et de la sécurité de l'émulsion VISMED LIPO, l'intérêt de ce dispositif ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. 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 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

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

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

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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.

04.2.3. IMPACT

L'émulsion VISMED LIPO répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'émulsion à usage ophtalmique topique VISMED LIPO ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique n'est pas déterminé.

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

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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles