

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****HYLO CONFORT**

Solution stérile pour usage ophtalmique
topique

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 2 novembre 2021

Faisant suite à l'examen du 2 novembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 2 novembre 2021.

Demandeur : Laboratoires URSAPHARM (France)

Fabricant : URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Allemagne)

Flacon multidose stérile de 10 mL sans conservateur, code ACL 3401040669122

L'essentiel

Indications retenues	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (types carbomères). L'utilisation de la solution HYLO CONFORT n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
Amélioration Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Aucune nouvelle donnée clinique spécifique ou non n'a été fournie. Les données de matériovigilance ont été actualisées.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type : – 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. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. Par ailleurs, après ouverture du flacon, HYLO CONFORT peut être utilisé pendant 6 mois.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte et prestation associés	5
4. Service rendu (SR)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	7
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	9
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	9
5.1 Spécifications techniques minimales	9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	9
6. Amélioration Service rendu (ASR)	10
6.1 Comparateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASR	10
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	10
8. Durée d'inscription proposée	10
9. Population cible	10

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Flacon multidose de 10 mL sans conservateur, code ACL 3401040669122.

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement concerne les indications suivantes :

« Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite 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. L'utilisation de la solution HYLO CONFORT n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact. »*

1.4.3 ASR revendiquée

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

2. Historique du remboursement

HYLO CONFORT a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 01/03/2017 (Journal officiel du 07/03/2017) : Solution à usage ophtalmique, URSAPHARM, HYLO CONFORT, flacon 10ml, B/1 (code LPP 1128239).

¹ Arrêté du 10/04/2017 relatif à l'inscription d'HYLO CONFORT des Laboratoires Ursapharm au titre I 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 13/04/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIa, notification par TÜV Rheinland LGA Products GmbH (n°0197, Allemagne).

3.2 Description

Solution stérile présentée dans un flacon multidose de 10 mL sans conservateur. La composition qualitative et quantitative d'HYLO CONFORT est la suivante :

Composants	Quantité
Hyaluronate de sodium	1,00 mg
Acide citrique anhydre	0,05 mg
Citrate de sodium	8,50 mg
Sorbitol	32,00 mg
Eau ppi	Qsp 1 mL

La stérilité de la solution est assurée par un système de double valve à bille d'argent et d'une pompe empêchant tout contact avec l'air ambiant et tout reflux vers le flacon.

3.3 Fonctions assurées

Hydratation et lubrification oculaire.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

4. Service rendu (SR)

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 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 18/10/2016², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications, sur la base de l'étude spécifique DEL-02 prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité d'HYLO

² Avis de la Commission du 12/07/2016 relatif au HYLO CONFORT PLUS, solution stérile pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2016. <https://www.has-sante.fr>

CONFORT par rapport à OPTIVE sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35 chez des patients ayant un syndrome d'œil sec d'intensité modéré. Quatre-vingt-un patients ont été randomisés et la durée totale du suivi était de 3 mois.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune nouvelle donnée non spécifique n'est fournie.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Deux nouvelles études spécifiques (Labiris *et al.* 2017³ et Ntonti *et al.* 2019⁴) ont été fournies et non retenues au motif qu'elles n'étaient pas réalisées dans les indications revendiquées (mesure de la gêne et de l'inconfort postopératoire à la suite d'une chirurgie d'extraction de la cataracte).

Par ailleurs, il est fourni la publication de Groß *et al.* 2018⁵. Il s'agit de la publication des résultats de l'étude DEL-02 retenue lors de la demande d'inscription initiale et ne sont donc pas repris pour cette demande de renouvellement d'inscription.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet.

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance rapportées pour HYLO CONFORT concernent la période 2016-2020 au niveau français, européen et mondial :

- **France** → taux d'incidence de 0,0002% avec 1 irritation de l'œil.
- **Europe** (hors France) → taux d'incidence de 0,001%. Les principales occurrences concernant la sphère oculaire sont une irritation de l'œil (n=328), une hyperémie oculaire (n=125), un prurit oculaire (n=68), un inconfort oculaire (n=36), une sensation de corps étranger (n=30), des gonflements des yeux (n=29), une vision floue (n=29) et un prurit oculaire (n=26).
- **Monde** (hors Europe) → taux d'incidence de 0,004%. Les principales occurrences concernant la sphère oculaire sont une irritation de l'œil (n=101), une douleur oculaire (n=54), une hyperémie oculaire (n=50), un prurit oculaire (n=48) et un inconfort oculaire (n=22).

4.1.1.5 Bilan des données

Aucune nouvelle étude clinique n'est disponible. Les données de matéiovigilance ont été actualisées et ne remettent pas en cause le profil de sécurité et d'efficacité d'HYLO CONFORT.

³ Labiris G, Ntonti P, Sideroudi H, Kozobolis V. Impact of polyethylene glycol 400 / propylene glycol / hydroxypropyl-guar and 0,1% sodium hyaluronate on postoperative discomfort following cataract extraction surgery: a comparative study. *Eye and Vision*. 2017;4:13.

⁴ Ntonti P, Panagiotopoulou E, Karastatiras G, Breyannis N, Tsironi S, Labiris G. Impact of 0,1% sodium hyaluronate and 0,2% sodium hyaluronate artificial tears on postoperative discomfort following cataract extraction surgery: a comparative study. *Eye and Vision*. 2019;6:6.

⁵ Groß D, Childs M, Piaton J. Comparative study of 0,1% hyaluronic acid versus 0,5% carboxymethylcellulose in patients with dry eye associated with moderate keratitis or keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1081-1088.

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, HYLO CONFORT 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 suffisant.

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

HYLO CONFORT est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles ne remettent pas en cause l'intérêt du dispositif HYLO CONFORT 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 (type carbomères).

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 oculaire.

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. »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 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

⁶ 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.

(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 2015⁷ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁸.

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 :

- 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%⁹ ;
- 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 sévère¹⁰.

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. HYLO CONFORT élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...).

La solution à usage ophtalmique HYLO CONFORT répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

⁷ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁸ 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.

⁹ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, *et al.* Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. Acta Ophthalmol. 2014;82(6):e429-36.

¹⁰ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretilon L, Acar N, Arnould L, *et al.* Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEarT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1);112-119.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont HYLO CONFORT fait partie, ont un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite sèche.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription d'HYLO CONFORT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et 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 (type carbomères). L'utilisation d'HYLO CONFORT n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :

- 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. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie – SNIIRAM) :

Année	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%

Dans le cadre d'un renouvellement de prescription, cela peut s'expliquer par la difficulté d'accès à un ophtalmologiste ainsi que des situations cliniques particulières pouvant induire une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, HYLO CONFORT peut être utilisé pendant 6 mois.

6. Amélioration Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

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

6.2 Niveau 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'HYLO CONFORT par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

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

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

Les données épidémiologiques relatives à la prévalence de l'œil sec sont disparates.

Aucune étude épidémiologique n'a été retrouvée sur la population générale française. En ce qui concerne la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère, les études MONTRACHET et ALIENOR l'estiment entre 34,510 et 44,9%⁹ de la population âgée de plus de 75 ans en France. Cette tranche de population représente entre 2,1 et 2,7 millions de personnes. Cette estimation est une estimation basse car elle ne concerne que les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) concernant la prescription des codes¹¹ relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal inscrit sur la LPPR dans les indications admises ou non remboursement s'élève à :

¹¹ Codes LPPR concernés : 1100028, 1100650, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1129003, 1130124, 1130160, 1132471, 1135498, 1136925, 1144617, 1146190, 1159257, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1167400, 1168581, 1180263, 1192020.

- 1 657 891 pour l'année 2016 ;
- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.