

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****HYLO CONFORT PLUS**

Solution stérile pour usage ophtalmique
topique

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 18 avril 2023**

Faisant suite à l'examen du 18 avril 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 avril 2023.

Demandeur : Laboratoires URSAPHARM (France)

Fabricant : URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Allemagne)

Boîte de deux flacons multidose stériles de 10 mL **sans** conservateur, code ACL 3401040669702

L'essentiel

Indication retenue	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). Dans cette indication, l'utilisation d'HYLO CONFORT PLUS n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Jusqu'au 15 mars 2027, date de fin de prise en charge de la solution HYLO CONFORT PLUS (une boîte de 10 mL, code LPPR 1128239)
Données analysées	Il s'agit d'un complément de gamme. HYLO CONFORT PLUS est inscrit sur la LPPR sous la forme d'une boîte avec un flacon multidose sans conservateur de 10 mL. Seul le conditionnement change avec l'ajout d'une boîte avec deux flacons multidose de 10 mL sans conservateur. Les données cliniques retenues pour le conditionnement d'un flacon par boîte sont identiques à celles du conditionnement de deux flacons par boîte.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – 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. – Conformément à l'article R.165-41 du code de la sécurité sociale, pour en permettre la prise en charge, le distributeur au détail ne peut délivrer, en une seule fois, un volume de produits ou de prestations correspondant à une durée de traitement supérieure à un mois de trente jours. Toutefois les produits disponibles sous un conditionnement correspondant à une durée de traitement supérieure à un mois peuvent être délivrés pour cette durée, dans la limite de la durée totale de prescription restant à courir et sous réserve qu'il s'agisse du conditionnement le plus économique compatible avec les mentions figurant sur l'ordonnance. La durée de conservation d'HYLO CONFORT PLUS est de 6 mois après ouverture.
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 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 attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	7
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	9
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	9
5.1 Spécifications techniques minimales	9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	9
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	10
6.1 Compérateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASA	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	11

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 – avril 2023

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

Boîte de deux flacons multidose stériles de 10 mL **sans** conservateur, code ACL 3401040669702.

1.3 Conditionnement

Deux flacons par boîte.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne 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 HYLO CONFORT PLUS n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact. »

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

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le conditionnement d'HYLO CONFORT PLUS de deux flacons de 10 mL par boîte.

HYLO CONFORT PLUS est inscrit sur la LPPR dans son conditionnement d'un flacon de 10 mL. HYLO CONFORT PLUS a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016 puis renouvelé en 2021. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite aux arrêtés du :

- 01/03/2017 (Journal officiel du 07/03/2017) ¹ ;
- 08/02/2022 (Journal officiel du 12/02/2022) ².

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 PLUS est la suivante :

Composants	Quantité
Hyaluronate de sodium	2,00 mg
Acide citrique anhydre	0,05 mg
Citrate de sodium	8,50 mg
Sorbitol	32,00 mg
Eau pli	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

Lubrification oculaire.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

¹ Arrêté du 1^{er} mars 2017 portant inscription de la solution pour traitement de la sécheresse oculaire HYLO CONFORT PLUS 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 07/03/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/04/2023]

² Arrêté du 08 février 2022 portant renouvellement d'inscription des solutions stériles pour usage ophtalmique topique HYLO CONFORT et HYLO CONFORT PLUS des Laboratoires URSAPHARM inscrites 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 12/02/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/04/2023]

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 12/07/2016, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour la solution HYLO CONFORT PLUS en conditionnement d'un flacon de 10 mL sans conservateur par boîte, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications, sur la base d'une étude spécifique DEL-01 (rapport d'étude détaillé disponible), prospective multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité d'HYLO CONFORT PLUS par rapport à VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à 35 jours de suivi. Quatre-vingt-six patients avaient été randomisés et la durée totale de suivi était de trois mois.

La Commission s'est ensuite prononcée en faveur du renouvellement d'inscription de cette solution dans ce conditionnement dans son avis du 19/10/2021 dans les mêmes indications avec le même niveau d'ASR et le même comparateur au regard de l'actualisation des données de matériovigilance. Aucune nouvelle étude, spécifique ou non, n'avait été fournie.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique n'a été fournie.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune donnée spécifique n'a été fournie. Il s'agit d'un complément de gamme avec le seul conditionnement qui change. Ainsi, les données cliniques fournies pour l'inscription du conditionnement d'un flacon d'HYLO CONFORT PLUS de 10 mL par boîte sont extrapolables au conditionnement de deux flacons d'HYLO CONFORT PLUS de 10 mL par boîte. La composition qualitative et quantitative de la solution ainsi que le flaconnage restent inchangés, seul le conditionnement évolue (la boîte).

4.1.1.4 Événements indésirables

Matériovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur portent sur les flacons de 10 mL de la solution HYLO CONFORT PLUS. Elles rapportent depuis 2017 au niveau français, européen (hors France) et mondial (hors Europe), des incidences de 0,0002%, 0,002% et 0,002%. Au niveau mondial, les principaux événements rapportés concernent des irritations (n=64), des douleurs oculaires (n=47), des hyperémie oculaires (n=36) et des prurits oculaires (n=21).

4.1.1.5 Bilan des données

Il s'agit d'un complément de gamme. HYLO CONFORT PLUS est inscrit sur la LPPR sous la forme d'une boîte avec un flacon multidose sans conservateur de 10 mL. Seul le conditionnement change avec l'ajout d'une boîte avec deux flacons multidose de 10 mL sans conservateur. Les données cliniques retenues pour le conditionnement d'un flacon par boîte sont identiques

à celles du conditionnement de deux flacons par boîte. Les données de matériovigilance fournies ne remettent pas en cause le rapport bénéfices / risques de la solution HYLO CONFORT PLUS.

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).

HYLO CONFORT PLUS 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.

HYLO CONFORT PLUS 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 montrent l'intérêt du dispositif HYLO CONFORT PLUS 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 oculaire³.

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. »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.

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

⁴ 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.

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 2015⁵
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁶.

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%⁷;
- 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 sévère⁸.

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 PLUS élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile

⁵ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretillon L, Acar N, Arnould L, et al. Dry eye disease in the elderly in a French populationbased study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEArT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1):112-119.

de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...).

La solution à usage ophtalmique HYLO CONFORT PLUS 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

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont HYLO CONFORT PLUS 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 attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'HYLO CONFORT PLUS 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 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 (type carbomères). Dans cette indication, l'utilisation d'HYLO CONFORT PLUS n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

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 des données de santé (SNDS)) :

Année	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%
2020	68%	26%	0,5%	5,5%

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.

- Conformément à l'article R.165-41 du code de la sécurité sociale, pour en permettre la prise en charge, le distributeur au détail ne peut délivrer, en une seule fois, un volume de produits ou de prestations correspondant à une durée de traitement supérieure à un mois de trente jours. Toutefois les produits disponibles sous un conditionnement correspondant à une durée de traitement supérieure à un mois peuvent être délivrés pour cette durée, dans la limite de la durée totale de prescription restant à courir et sous réserve qu'il s'agisse du conditionnement le plus économique compatible avec les mentions figurant sur l'ordonnance.

La durée de conservation d'HYLO CONFORT PLUS est de 6 mois après ouverture.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

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

6.2 Niveau d'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'HYLO CONFORT PLUS 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

Jusqu'au 15 mars 2027, date de fin de prise en charge de la solution HYLO CONFORT PLUS (une boîte de 10 mL, code LPPR 1128239).

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 34,57 et 44,9%⁷ 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 SNDS concernant la prescription des codes⁹ 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 :

- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019 ;
- 2 840 603 pour l'année 2020 ;
- 3 248 549 pour l'année 2021.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à 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.