

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
9 novembre 2017***Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 9 novembre 2017.***ciclosporine****IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion****Boîte de 30 (6 sachets de 5 récipients unidose de 0,3 ml) (CIP : 34009 300 106 4 8)**

Laboratoire SANTEN

Code ATC (2016)	S01XA18 (médicaments ophtalmologiques)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible, à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren

SMR	Malgré un besoin médical important et compte tenu de l'absence de donnée clinique méthodologiquement recevable démontrant l'efficacité d'IKERVIS en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, dans le traitement de la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, le service médical rendu par IKERVIS <u>est insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans la sous-partie de l'indication de l'AMM correspondant aux patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.
ASMR	Sans objet.
ISP	IKERVIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats des deux études pivots (SANSIKA et SICCANOVE) qui n'ont pas démontré la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au véhicule après 6 mois de traitement sur le critère de jugement principal associant l'amélioration des signes et des symptômes de sécheresse oculaire. - l'absence de données, méthodologiquement recevables, ayant démontré l'intérêt d'IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, dans le traitement de la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren. - et les incertitudes qui persistent sur la tolérance, en particulier en raison de la présence de chlorure de cetalkonium dans le collyre, IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren.
Recommandations de la Commission	<p>► Réévaluation</p> <p>Dans la mesure où la présente réévaluation n'a porté que sur une sous-partie de l'indication de l'AMM d'IKERVIS, la Commission souhaite réévaluer son service médical rendu et son amélioration du service médical rendu dans l'indication « Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren et qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux » dans les plus brefs délais.</p> <p>► Conditionnements</p> <p>Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La demande de données sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren mentionnée dans l'avis du 23 septembre 2015 est maintenue et s'intègre à l'étude post-AMM demandée par l'EMA dont les premiers résultats sont attendus en 2020.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>Au regard du besoin médical dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux, et si IKERVIS était amené à ne pas être disponible en France, la Commission s'interroge sur l'opportunité de maintenir les préparations hospitalières à base de ciclosporine sur l'ensemble du territoire français, avec une harmonisation des formulations.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/03/2015 (procédure centralisée) Rectificatif du 21/07/2016 incluant les résultats de l'étude POST-SANSIKA en rubrique 5.1 du RCP L'AMM est accompagnée d'une recommandation d'étude de suivi des effets à long terme (2 ans) d'IKERVIS sur les symptômes et les complications de la maladie chez des patients présentant une maladie de l'œil sec avec kératite sévère.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie ATU de cohorte entre le 16/12/2013 et le 07/06/2015 dans le « traitement de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ».
Classification ATC	2016 S Organes sensoriels S04 Médicaments ophtalmologiques S04A Autres médicaments ophtalmologiques S01XA Autres médicaments ophtalmologiques S01XA18 ciclosporine

02 CONTEXTE

IKERVIS dispose d'une AMM dans « le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ».

Le 23 septembre 2015, sur la base d'une étude non conclusive versus placebo¹, la Commission de la Transparence a attribué à IKERVIS un SMR faible et une ASMR V dans la prise en charge des kératites sévères de l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

La Commission avait par ailleurs souhaité disposer de "données en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, et qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux". Cette demande s'intègre à l'étude post-AMM demandée par l'EMA, dont les premiers résultats (suivi des patients à 12 mois) sont attendus en 2020.

Le laboratoire demande une réévaluation du SMR, ASMR et de la population cible pour IKERVIS dans une sous-partie de l'indication de l'AMM, à savoir les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren.

IKERVIS n'étant pas encore inscrit au remboursement, il est actuellement disponible dans le cadre du dispositif de ventes post-ATU en rétrocession hospitalière.

¹ L'efficacité a été évaluée sur un critère de jugement composite associant les lésions cornéo-conjonctivale et l'amélioration clinique des symptômes de sécheresse oculaire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Ikervis doit être instauré par un ophtalmologiste.

Posologie :

Adultes :

La dose recommandée est de 1 goutte d'Ikervis dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour au coucher.

La réponse au traitement doit être réévaluée au moins tous les 6 mois.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement le jour suivant. Les patients doivent être informés de ne pas instiller plus d'une goutte par œil atteint.

Personnes âgées :

L'administration chez les personnes âgées a été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Les effets d'Ikervis n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ikervis chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. »

05 BESOIN MEDICAL

La sécheresse oculaire (ou syndrome sec) est définie par le Dry Eye WorkShop² comme une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire entraînant 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. Les étiologies sont multiples, et on distingue classiquement les syndromes secs par diminution du flux lacrymal (comme le syndrome de Gougerot-Sjögren) des syndromes secs par hyperévaporation des larmes^{3,4}.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est associé à une xérophtalmie due à la destruction progressive des glandes lacrymales, pouvant être responsable d'une kératite sévère⁶. Le SGS est une affection chronique d'origine auto-immune caractérisée par une atteinte inflammatoire, progressive et dégénérative des glandes exocrines, à laquelle peut être associée une pathologie systémique touchant de façon variable les articulations, la peau, les poumons, les reins ou les

² DEWS. Diagnostic methodology of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf 2007; 5(2): 108-152

³ Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J 1995; 21: 221-32

⁴ Habay T., Pisella P-J. Œil sec. EMC-Ophtalmologie, volume 12, n°1, janvier 2015

nerfs périphériques⁵. La physiopathologie de la maladie est caractérisée par une infiltration des glandes salivaires et lacrymales par des lymphocytes T CD4+ et par des lymphocytes B⁶. L'activation locale et la prolifération de ces lymphocytes déclenchent la libération de cytokines pro-inflammatoires qui entretiennent un état d'inflammation chronique, ainsi que la sécrétion d'auto-anticorps, conduisant à terme à la mort par apoptose des cellules épithéliales⁵.

La prise en charge usuelle et initiale du syndrome de l'œil sec, quelle que soit l'étiologie repose sur⁷ :

- la correction des facteurs favorisants, autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, collyres contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires²²) ;
- et un traitement substitutif par substituts lacrymaux (larmes artificielles en collyres, gels, ainsi que les dispositifs médicaux de solutions viscoélastiques utilisés après échec des 2 autres).

Une fois amorcée, la sécheresse oculaire peut évoluer malgré un traitement substitutif et s'auto-entretenir selon le concept du cercle vicieux⁸ de l'inflammation avec progressivement une atteinte de l'ensemble des tissus la surface oculaire, dont la cornée. Dans les formes sévères, la sécheresse oculaire peut être responsable d'une atteinte majeure de la cornée (ou kératite) qui entraîne un cortège de symptômes allant d'une sensation de corps étranger à la surface oculaire et de brûlure jusqu'à une douleur permanente avec baisse de l'acuité visuelle⁹.

La gravité de la sécheresse oculaire est liée à l'importance de la kératite, de la composante inflammatoire et des symptômes oculaires. La sécheresse oculaire avec kératite sévère est une maladie pouvant limiter les activités de la vie quotidienne, comme la lecture, l'utilisation d'un ordinateur et la conduite automobile^{10,11} et pouvant mettre en jeu le pronostic visuel.

Les stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire, qu'elles soient ou non associées à une kératite, doivent viser l'ensemble des mécanismes impliqués dans la maladie en utilisant des traitements ciblés et être adaptées au degré de sévérité de la maladie.

Après échec des substituts lacrymaux, plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en fonction du niveau de sévérité de la sécheresse oculaire, de son étiologie et des caractéristiques des patients :

- les corticoïdes oculaires en alternative ou en addition aux substituts lacrymaux (ces traitements n'ont pas d'AMM spécifiques dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux) ;
- les collyres à base de ciclosporine : IKERVIS qui dispose d'une AMM et les préparations hospitalières, qui ont une formulation différente d'IKERVIS¹² ;
- les collyres au sérum autologue à 20% : ce sont des préparations hospitalières utilisées pour des formes graves de sécheresse oculaire, en particulier pour les kératites neurotrophiques¹³ ou en cas d'ulcères cornéens persistants ou de trouble de la cicatrisation cornéenne ;
- les lunettes à chambre humide qui permettent d'améliorer les symptômes et le film lacrymal des patients¹⁴ : elles sont indiquées essentiellement en cas de blépharites et de

⁵ Brito-Zeron P., Baldini C., Bootsma H, et al. Sjogren syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016; 2:16407

⁶ Both T., Dalm VA., van Hagen PM, et al. Reviewing primary Sjogren's Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2016; 42:419-34

⁷ Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

⁸ Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46

⁹ Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46

¹⁰ Clegg JP, Guest JF, Lehman A et coll. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. Ophthalmic Epidemiol 2006; 13 : 263-74

¹¹ Tong L, Petznick A, Lee SY et coll. Assessment and management of dry eye patient for non-ophthalmic healthcare practitioners. Proc Singapore Healthcare 2012; 21(1): 15-22

¹² Préparations huileuses à base par exemple d'huile de ricin ou d'huile de migliol

¹³ Creuzot-Garcher C. Collyre au sérum autologue. réflexions Ophtalmologiques 2010;15:6-8.

dysfonctionnements des glandes de Meibomius, pour faciliter les mesures d'hygiène des paupières ;

- les bouchons lacrymaux ou méatiques qui permettent de retenir les larmes que sécrètent les glandes lacrymales : ils sont utilisés dans les kératites sèches sévères (ex : kératite filamenteuse) lorsque l'état inflammatoire de l'œil est maîtrisé mais leur efficacité est inconstante ;
- les verres scléaux qui permettent de diminuer les symptômes, et également d'améliorer l'acuité visuelle¹⁵ : le verre repose sur la conjonctive péri limbique sans contact cornéen, l'espace entre la cornée et le verre est occupé par une lame liquidienne obtenue par remplissage du verre scléral lors de la pose (sérum physiologique) ; leur emploi est cependant limitée en raison de leur manipulation qui peut parfois être un facteur d'échec ;
- la chirurgie avec greffe de membrane amniotique qui peut être utilisée pour aider à la guérison d'ulcères cornéens avec menace de perforation.

Aucune de ces options thérapeutiques n'est privilégiée dans le cadre d'une kératite associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren. Après échec des substituts lacrymaux, il existe un besoin médical important pour la prise en charge de la sécheresse oculaire associée à une kératite sévère.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

IKERVIS est le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. La prise en charge de ces patients peut faire appel aux corticoïdes oculaires en alternative ou en addition aux substituts lacrymaux, néanmoins ces médicaments ne peuvent être retenus comme comparateur dans la mesure où ils ne disposent pas d'AMM spécifiques dans le traitement de la kératite sévère et en raison de leur profil de tolérance défavorable notamment à long terme.

Des collyres à base de ciclosporine font l'objet de déclarations de préparations hospitalières, et la formulation est différente de celle d'IKERVIS¹².

Par ailleurs, les collyres au sérum autologue à 20% sont des préparations hospitalières utilisées pour des formes graves de sécheresse oculaire, en particulier pour les kératites neurotrophiques ou en cas d'ulcères cornéens persistants ou de trouble de la cicatrisation cornéenne.

¹⁴ Doan S. Prise en charge thérapeutique de l'œil sec. Réalités ophtalmologiques 2013 ; 201 : 45-7

¹⁵ Delcampe A. Verres scléaux perméables à l'oxygène et pathologies de la surface oculaire. Réflexions Ophtalmologiques 2010;15:14-7.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Après échec des substituts lacrymaux, plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en fonction du degré de gravité de la sécheresse oculaire, de l'état inflammatoire de l'œil et de l'étiologie du syndrome sec :

- les lunettes à chambre humide : cette technologie n'a jamais été évaluée par la CNEDIMTS et n'est pas inscrite sur la liste de produits et prestations remboursables (LPPR) ;
- les bouchons lacrymaux ou méatiques qui sont inscrits sur la LPPR ;
- les verres scléreaux qui sont inscrits sur la LPPR ;
- la chirurgie avec greffe de membrane amniotique peut être utilisée pour aider à la guérison d'ulcères cornéens avec menace de perforation.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent dans l'indication d'IKERVIS. Mais il existe des technologies de santé qui peuvent être utilisées dans des cas particuliers de sécheresse oculaire avec kératite sévère après échec des substituts lacrymaux.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Indication de l'AMM
Danemark	OUI	
Angleterre/Pays de Galles	OUI (avis du NICE décembre 2015)	
Irlande	OUI	
Ecosse		
Norvège		
Finlande		
Suède		
Autriche	NON (évaluation en cours)	
Italie		
Espagne		
Pays-Bas		
Suisse		
Belgique		
Portugal		
Autres états membres européens*		

* Hongrie, République Tchèque, Slovaquie, Pologne

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 23 septembre 2015 Inscription sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
Indication	« Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux »
SMR (libellé)	Malgré un besoin thérapeutique important et compte tenu : - du manque de données cliniques méthodologiquement recevables, - et des incertitudes sur la tolérance, en particulier en raison de la

	présence de chlorure de cétaalkonium dans le collyre, <u>le service médical rendu par IKERVIS 1 mg/ml est faible</u> dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
ASMR (libellé)	IKERVIS 1 mg/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des kératites sévères de l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
Etudes demandées	La commission de la Transparence souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, et qui ne s'améliore pas, malgré l'instillation de substituts lacrymaux, dans un délai maximal de 3 ans.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande de réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible de la spécialité IKERVIS, le laboratoire a fourni un dossier comportant les études suivantes :

- Une analyse des données de l'étude pivot de phase III SANSIKA (étude évaluée par la Commission dans son avis du 25 septembre 2015), dans un sous-groupe post hoc des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et sur la base d'un critère de jugement différent du critère principal de l'étude ;
- Une étude de cohorte prospective (Post-SANSIKA), en ouvert, d'extension de 24 mois de l'étude SANSIKA demandée par l'EMA. Seuls les résultats de l'analyse chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren seront détaillés dans cet avis. L'objectif était d'évaluer le taux de rechute en termes de lésions cornéo-conjonctivales à M36 chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren en rémission clinique (score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) ≤ 2) après 12 mois de traitement par IKERVIS dans l'étude SANSIKA ;
- Une actualisation des données recueillies dans le cadre du programme d'ATU de cohorte IKERVIS entre décembre 2013 et juin 2015, avec notamment une analyse des données d'efficacité et de tolérance dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, qui sera détaillée dans cet avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des études déjà évaluées par la Commission

Deux études de phase III, randomisées, comparatives, visant à démontrer la supériorité de la IKERVIS par rapport au placebo (véhicule de l'émulsion), ont été versées à l'appui de la demande d'inscription sur les listes collectivités et sécurité sociale (avis du 25 septembre 2015).

L'étude de phase III SICCANOVE a été réalisée chez des patients avec kératite modérée à sévère (CFS ≥ 2 ou ≤ 4). Les co-critères de jugement principaux étaient le CFS et le score global de l'inconfort oculaire évalué par EVA. La population de l'étude n'était pas superposable à celle retenue dans l'AMM (patients avec kératite sévère uniquement). Après 6 mois de traitement, les résultats sur les co-critères de jugement principaux par rapport à l'inclusion ont montré une différence significative en faveur de la ciclosporine 0,1% en termes de variation moyenne du CFS mesurée sur l'échelle d'Oxford (- 1,05 dans le groupe ciclosporine 0,1% versus - 0,82 dans le groupe véhicule, $p=0,009$) mais aucune différence significative n'a été observée en termes de variation moyenne du score global de l'inconfort oculaire évalué par EVA (- 12,82 dans le groupe

ciclosporine 0,1% versus - 11,21 dans le groupe véhicule, NS). Par conséquent, il n'a pu être conclu à la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au véhicule.

L'étude pivot de phase III SANSIKA¹⁶ a été réalisée chez 246 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite sévère (CFS=4) et traités pendant 6 mois (période 1). Une phase d'extension de 6 mois supplémentaire en ouvert, pendant laquelle tous les patients ont reçu une goutte de ciclosporine 0,1% était prévue (période 2). Au cours de l'étude, tous les patients étaient autorisés à utiliser des larmes artificielles *ad libitum*.

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite défini par le pourcentage de patients ayant obtenu au 6^{ème} mois :

- une amélioration du CFS d'au moins deux grades sur l'échelle d'Oxford
- et une amélioration des symptômes d'au moins 30%, déterminée par le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index).

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs CFS-OSDI dans le groupe ciclosporine 0,1% a été de 28,6% par rapport à 23,1% dans le groupe véhicule sans mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre les groupes.

Dans l'étude d'extension en ouvert de 6 mois supplémentaires au cours desquels tous les patients (n=207) ont reçu la ciclosporine 0,1%, le pourcentage de répondeurs CFS-OSDI dans le groupe ciclosporine/ciclosporine a été de 39,1% versus 38% dans le groupe véhicule/ciclosporine.

9.1.2 Analyse des données de l'étude SANSIKA dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren

Cette analyse a été effectuée dans un sous-groupe défini a posteriori. Les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren dans l'étude SANSIKA ont été identifiés à partir de leurs antécédents médicaux ou des événements indésirables (à l'aide du code MedDRA 10040767).

Pour cette analyse, un critère de jugement différent du critère de jugement principal¹⁷ de l'étude SANSIKA a été choisi : le taux de réponse en fonction de l'évolution du CFS (mesure objective). Un répondeur CFS a été défini comme ayant eu soit une amélioration d'au moins deux grades du CFS à 3 mois soit une amélioration d'un grade à 3 mois suivie d'une amélioration d'au moins deux grades à 6 mois.

Au total, 92/245 (37,5%) patients inclus avaient une kératite sévère associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren (58/154 dans le groupe IKERVIS et 34/91 dans le groupe véhicule). Les données sur le critère principal de jugement étaient disponibles pour 52 patients dans le groupe IKERVIS et 34 dans le groupe véhicule. Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et définis comme répondeurs a été de 53,8% (n=28) dans le groupe IKERVIS par rapport à 29,4% (n=10) dans le groupe véhicule (p=0,026, méthode « cas observés » sans remplacement des données manquantes).

Cette analyse est méthodologiquement non recevable, la démarche visant à identifier, a posteriori, des sous-groupes de patients répondeurs dans une étude négative n'est pas méthodologiquement acceptable, qui plus est en modifiant le critère de jugement principal ; les résultats de cette analyse ne peuvent donc pas être retenus.

Les résultats sur le critère de jugement principal composite de l'étude SANSIKA, dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, n'ont pas été fournis par le laboratoire.

¹⁶ Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. Eur J Ophthalmol 2016; 26(4): 287-296

¹⁷ critère composite associant CFS et OSDI

9.1.3 Etude Post-SANSIKA

L'étude Post-SANSIKA est une extension de deux ans de l'étude SANSIKA pour laquelle étaient éligibles les patients de l'étude SANSIKA ayant été suivis pendant 12 mois dans l'étude et ayant eu une réponse complète ou partielle ($CFS \leq 3$ au moins une fois entre M6 et M12).

Les patients démarraient l'étude sans traitement par IKERVIS et si le CFS remontait à 4, un traitement par IKERVIS était ré-instauré. Ce traitement était poursuivi jusqu'au retour du CFS sous la barre de 2.

Les données de l'étude Post-SANSIKA relatives aux patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren exposés à 12 mois d'IKERVIS dans l'étude SANSIKA sont présentées ci-après:

Le critère de jugement principal était le taux de rechute, défini comme le pourcentage de patients en rémission clinique ($CFS \leq 2$) dont le CFS remontait à 4, déclenchant une remise sous traitement. Au total 29/92 patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren ont été inclus dans l'étude Post-SANSIKA, dont 13 en rémission clinique. Un total de 24 patients a été suivis jusqu'à la fin de l'étude (les raisons de l'arrêt du suivi n'étaient pas détaillées pour le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren).

Le taux de rechute a été de 34,5% (10/29) dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et de 30,8% ($n=4/13$) dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren en rémission clinique au début de l'étude.

9.1.4 Actualisation des données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte IKERVIS

Au total, 590/1 212 patients (48,7%) inclus dans le programme ATU entre décembre 2013 et juin 2015 avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren (48,7%).

Les patients étaient naïfs de traitement par ciclosporine pour 39,7% (234/590) d'entre eux, les autres avaient été traités par la ciclosporine en collyre dans le cadre de l'ATU nominative RESTASIS ou de préparations hospitalières. L'âge moyen des patients à l'instauration du traitement a été de $62,7 \pm 14,5$ ans.

Les données de suivi sont disponibles pour 41% (243/590) des patients. La durée moyenne de traitement a été de $6,7 \pm 3,6$ mois.

Le critère d'évaluation de l'efficacité était l'évolution des signes et symptômes depuis l'inclusion, cotée par l'investigateur sur deux échelles de Likert à 5 items : disparition, apparition, amélioration, stabilisation et aggravation (une pour les signes et pour les symptômes). Le taux de réponse (pourcentage de patients avec une réponse définie comme une résolution ou une amélioration des signes ou des symptômes) a été de 58,7% à M12 (pour les signes) et 56,5% (pour les symptômes).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude Post-SANSIKA, 23/67 (34,3%) patients de la population totale et 13/29 (44,8%) patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren ont été traités par IKERVIS. Des événements indésirables oculaires ont été rapportés chez 52,2% (12/23) des patients traités par IKERVIS quelle que soit l'étiologie de la kératite, dont 5 événements oculaires considérés comme potentiellement liés au traitement (principalement des cas de douleur au site d'instillation (3 cas)). Des événements indésirables oculaires ont été rapportés chez 38,5% (5/13) des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, dont 3 événements oculaires considérés comme potentiellement liés au traitement (cas non détaillés). Un patient (étiologie de la kératite non précisée) a présenté deux événements indésirables oculaires graves (pression intraoculaire élevée et diminution de l'acuité visuelle), considérés comme non liés au traitement par l'investigateur. Sur l'ensemble du programme de développement clinique, la proportion de patients ayant présenté un événement

indésirable oculaire lié au médicament a été plus importante dans le groupe IKERVIS (35,1%) que dans le groupe véhicule (7,6%).

Les données de tolérance recueillies au cours de l'étude Post-SANSIKA n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau signal avec IKERVIS. En ce qui concerne les incertitudes sur la toxicité à moyen terme d'IKERVIS (ciclosporinémie, risque infectieux et toxicité oculaire), relevées dans le précédent avis de la Commission de la Transparence, aucune nouvelle information n'a été apportée.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le troisième PSUR d'IKERVIS a été soumis aux autorités compétentes le 27 décembre 2016. Au total, 144 événements indésirables ont été rapportés en post-commercialisation (incluant le programme ATU), dont 37 cas graves.

Les plus fréquemment observés ont été les affections oculaires (81 cas, dont 11 cas graves), majoritairement des cas d'irritation oculaire et de douleur oculaire.

Deux cas de cancer de la conjonctive ont été rapportés en France en 2016. Dans les deux cas il s'agissait de carcinomes conjonctivaux et épidermoïdes chez des patients ayant une dysplasie conjonctivale antérieure à l'instauration d'IKERVIS.

Le Plan de Gestion des Risques (version n°3 d'octobre 2014) mentionne le risque de cancer de la peau péri-oculaire, de la conjonctive ou de la cornée comme un risque potentiel identifié avec IKERVIS.

Le PGR n'a pas été modifié depuis le dernier avis de la Commission. L'information suivante est mentionnée dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP : « Les médicaments qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections et les tumeurs malignes ».

9.2.3 Données issues du programme ATU

Les données de tolérance recueillies au cours de l'ATU de cohorte n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau risque avec IKERVIS.

Pendant la durée du programme d'ATU, 197 cas d'événements indésirables ont été rapportés pour les 1 212 patients inclus. Les plus fréquemment observés ont été les affections oculaires (46% des cas). Cinq (n=5) patients ont présenté un ou plusieurs événements indésirables oculaires graves : il s'agissait d'un cas d'ulcération de la cornée (résolu sans autre précision), deux cas d'irritation oculaire et de douleur oculaire (résolus sans autre précision), un cas d'irritation oculaire, de douleur oculaire et de diminution de l'acuité visuelle (non résolu) et un cas de kératite ulcéreuse (résolu sans autre précision). Un cas de douleur au site d'instillation (non résolu) a également été rapporté.

9.2.4 Données issues du RCP

Le RCP n'a pas été modifié en ce qui concerne les données de tolérance depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence.

9.2.5 Risque associé à la présence de chlorure de cétalkonium

Dans son avis du 23 septembre 2015, la Commission avait souligné le manque de recul quant à la tolérance oculaire d'IKERVIS, notamment en raison des incertitudes associées à la présence de chlorure de cétalkonium dans la formulation.

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les études suivantes :

- Une étude clinique de phase II randomisée, en ouvert, d'une durée de 3 mois, chez 85 patients ayant une sécheresse oculaire modérée à sévère, comparant l'efficacité et la tolérance d'une émulsion cationique (contenant du chlorure de cétalkonium) à celle de larmes artificielles à base d'acide hyaluronique¹⁸ ;
- Une étude clinique de phase II randomisée, en simple aveugle pour l'évaluation par l'investigateur, d'une durée de 3 mois, chez 79 patients ayant une sécheresse oculaire légère à modérée, comparant l'efficacité et la tolérance d'une émulsion cationique (contenant du chlorure de cétalkonium) à celle de larmes artificielles à base d'alcool polyvinylique et de povidone¹⁹.

Aucune différence de tolérance n'a été mise en évidence dans ces deux études d'une durée courte (3 mois) entre l'émulsion cationique contenant du chlorure de cétalkonium et les larmes artificielles n'en contenant pas, néanmoins ces deux études n'étaient pas réalisées en double aveugle. De plus les comparateurs choisis avaient une composition différente de l'émulsion cationique, en dehors du fait de contenir ou non du chlorure de cétalkonium, ce qui induit un biais de confusion dans l'évaluation de la tolérance.

09.3 Données d'utilisation (ATU de cohorte)

IKERVIS 1 mg/ml est disponible en France, initialement dans le cadre d'une ATU cohorte qui s'est déroulée entre le 16 décembre 2013 et le 7 juin 2015, puis à compter du 8 juin 2015 (date de cessation officielle de l'ATU après octroi d'une AMM au produit), dans le cadre du dispositif de ventes post-ATU en rétrocession hospitalière (le médicament n'étant pas encore inscrit au remboursement).

Les quantités d'IKERVIS vendues depuis mi-décembre 2013 à fin mars 2017 sont présentées dans le tableau ci-après (quantités exprimées en nombre de boîtes de 30 unidoses):

Période ATU (16 dec. 2013 au 7 juin 2015)	Période post-ATU								Total ATU et post- ATU
	Juin 2015	T3 2015	T4 2015	T1 2016	T2 2016	T3 2016	T4 2016	T1 2017	
8415	1048	5177	7800	11618	13764	14024	14758	17919	86108

L'analyse des prescriptions dans le cadre de la mise à disposition du produit en ATU a révélé que :

- Les patients étaient majoritairement des femmes (79,5%),
- La majorité des patients présentait une kératite sévère (93,6%) et des lésions de la cornée (74,5%),
- La kératoconjonctivite sèche des patients était diagnostiquée en moyenne depuis $5,0 \pm 5,9$ ans (médiane : 3,1 ans) avec une ancienneté médiane de 4,7 ans chez les patients déjà traités par RESTASIS dans le cadre d'une ATU nominative (collyre de ciclosporine d'Allergan n'ayant jamais été approuvé en France comme en Europe), de 2,3 ans chez ceux déjà traités par une préparation hospitalière de ciclosporine, et de 1,6 ans chez les patients naïfs de traitement.
- L'étiologie principale de la sécheresse oculaire était un **syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)** dans **48,7%** des cas.

¹⁸ Robert PY, Cochener B, Amrane M, et al. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study. Eur J Ophthalmol 2016; 26:546-555

¹⁹ Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease – A randomised comparative study. J Fr Ophthalmol 2014; 37: 589-598

- Dans 95,4% des cas (1150/1206 patients pour lesquels l'information est présente), les patients de la cohorte ATU, quelle que soit l'étiologie de la sécheresse oculaire, avaient reçu des traitements concomitants, en moyenne 2,5 médicaments. Il s'agissait essentiellement de substituts lacrymaux (72,2% des patients), dispositifs médicaux de solutions viscoélastiques (17% des patients), de corticostéroïdes (2,9% des patients) et d'agents antiinfectieux (2,3% des patients).

Il est rappelé que des collyres à base de ciclosporine font également l'objet de déclarations de préparations hospitalières. Leur formulation est différente de celle d'IKERVIS¹². Les chiffres d'unités réalisées pour 2016 ne sont pas encore disponibles au moment de la rédaction de ce document.

09.4 Résumé & discussion

IKERVIS, collyre à la ciclosporine, a obtenu un SMR faible et un ASMR V en 2015 dans le « traitement de la kératite sévère chez des patients adultes ayant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux », principalement sur la base d'une étude non conclusive sur un critère de jugement composite associant la composante lésionnelle cornéo-conjonctivale et l'amélioration clinique sur les symptômes de la sécheresse oculaire. La Commission avait par ailleurs souhaité disposer de "données en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, et qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux

Le laboratoire a sollicité la réévaluation dans une sous-partie de l'indication (kératite sévère associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren) sur la base :

- d'une analyse post hoc des données de l'étude SANSIKA et de l'étude d'extension post-SANSIKA dans le sous-groupe de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren (92/245, 37,5%),
- d'une actualisation des données issues de l'ATU de cohorte
- et de données sur la tolérance du chlorure de cétalkonium présent dans IKERVIS.

Il est précisé que ces données ne permettent pas de répondre à la demande d'étude de la Commission formulée dans l'avis du 25 septembre 2015 et rappelé ci-dessus.

L'analyse post hoc des données d'efficacité de l'étude SANSIKA dans le sous-groupe de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et en utilisant un critère de jugement différent de celui de l'étude SANSIKA, suggère que le pourcentage de patients répondeurs à 6 mois (c'est-à-dire ayant eu soit une amélioration d'au moins deux grades du CFS à 3 mois soit une amélioration d'un grade à 3 mois suivie d'une amélioration d'au moins deux grades à 6 mois) est plus élevé dans le groupe IKERVIS que dans le groupe véhicule (53,8% versus 29,4%, $p=0,026$). Cependant cette analyse est méthodologiquement non recevable, la démarche visant à identifier, a posteriori, des sous-groupes de patients répondeurs dans une étude négative n'est pas méthodologiquement acceptable ; les résultats de cette analyse ne peuvent donc pas être retenus.

Par ailleurs, la définition a posteriori d'un sous-groupe de patients à partir de leurs antécédents médicaux recueillis dans l'étude ou du codage MedDRA des événements indésirables ne garantit pas que ceux-ci aient un diagnostic clinique confirmé de syndrome de Gougerot-Sjögren. Enfin, le remplacement du critère de jugement principal composite par un critère objectif seul d'amélioration des lésions cornéo-conjonctivales ne permet pas de juger de l'efficacité du traitement, car la corrélation entre les symptômes ressentis par les patients et les signes objectifs de sécheresse oculaire n'est pas établie à ce jour^{7,20}. Les résultats sur le critère de jugement principal composite

²⁰ Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 153-162.

de l'étude SANSIKA, dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, n'ont pas été fournis par le laboratoire.

Les résultats de l'étude Post-SANSIKA (extension de deux ans en ouvert de l'étude SANSIKA) dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren suggèrent qu'environ deux tiers des patients qui étaient en rémission sous IKERVIS à la fin de l'étude SANSIKA restent en rémission en termes de lésions cornéo-conjonctivales sans traitement durant l'ensemble de la période de suivi. Cependant ces résultats ne peuvent être pris en compte en raison de l'absence de groupe comparateur placebo (véhicule de l'émulsion).

Enfin, les données descriptives issues de l'ATU de cohorte IKERVIS suggèrent une résolution ou une amélioration des signes chez 59% des patients et des symptômes chez 56% des patients à 12 mois, dans le sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren (sur la base des données de suivi disponibles pour 41% des patients).

Au total, les nouvelles données présentées par le laboratoire ne sont pas méthodologiquement recevables et ne permettent pas de préciser l'efficacité d'IKERVIS dans le sous-groupe des patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le contexte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les données de tolérance recueillies au cours de l'étude Post-SANSIKA et celles présentées dans le PSUR n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau risque avec IKERVIS. En ce qui concerne les incertitudes sur la toxicité à moyen terme d'IKERVIS (ciclosporinémie, risque infectieux et toxicité oculaire), relevées dans le précédent avis de la commission de la Transparence, aucune nouvelle information n'a été apportée. Les données de tolérance obtenues dans deux études à court terme de 3 mois suggèrent qu'il n'y a aucune différence de tolérance entre l'émulsion cationique contenant du chlorure de cétalkonium et les larmes artificielles n'en contenant pas.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et de leurs limites méthodologiques, il n'est pas attendu d'impact d'IKERVIS sur la morbidité et la qualité de vie dans le sous-groupe des patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le contexte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

En conséquence, IKERVIS n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié. Il n'est pas attendu qu'IKERVIS ait un impact sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Dans l'indication de l'AMM, les études suivantes sont prévues ou en cours:

- une étude à long terme post-AMM (demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM), prévue pour commencer en juin 2017 avec des résultats disponibles en 2020 pour les résultats à 12 mois et en 2022 pour les résultats à 36 mois. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets au long-terme d'IKERVIS sur les symptômes et les complications liées à la maladie. Une analyse spécifique des critères d'efficacité dans la sous-population des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren a été prévue dans plan d'analyse statistique²¹.
- une étude rétrospective non interventionnelle sur les patients traités par IKERVIS dans le cadre de l'ATU et potentiellement en post-ATU, avec des résultats disponibles mi-2018 dans le cas où l'étude de la faisabilité est positive. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'évolution des signes et symptômes de la maladie, ainsi que la tolérance d'IKERVIS.
- une étude prospective de phase IV non interventionnelle visant à documenter en vraie vie l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS dans l'indication de l'AMM, avec des résultats disponibles mi-2019. Le critère principal de jugement cette étude est l'évolution du CFS de l'inclusion à 12 mois.

²¹ La demande d'étude post-inscription mentionnée dans l'avis du 23 septembre 2015 s'intègre à l'étude post-AMM demandée par l'EMA.

A noter qu'une demande d'AMM du même laboratoire pour une spécialité de ciclosporine en collyre dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale sévère de l'enfant et de l'adolescent âgés de 4 à 18 ans est en cours d'examen par l'EMA (spécialité VEKACIA). Cette demande est basée sur les résultats de l'étude VEKTIS.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, collyres contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires^{7,22}) ;
- et un traitement substitutif par substituts lacrymaux (larmes artificielles en collyres, gels, ainsi que les dispositifs médicaux de solutions viscoélastiques utilisées après échec des 2 autres).

Après échec des substituts lacrymaux, plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en fonction du niveau de sévérité de la sécheresse oculaire, de son étiologie et des caractéristiques des patients. Les recommandations proposées par l'International Task Force Guidelines for dry eye² sont les suivantes :

- Niveau 1 :
 - Education et modification des habitudes alimentaires et environnementales
 - Elimination de traitements systémiques pouvant être responsables de la sécheresse oculaire
 - Larmes artificielles, gels/pommades
 - Thérapie palpébrale
- Niveau 2 : si les traitements du Niveau 1 sont insuffisants, ajouter :
 - Anti-inflammatoires dont ciclosporine
 - Tétracyclines (meibomite, rosacée)
 - Bouchons méatiques
 - Sécrétagogues
 - Lunette à chambre humide
- Niveau 3 : si les traitements du Niveau 2 sont insuffisants, ajouter :
 - Sérum autologue
 - Lentilles de contact/verres scléaux
 - Occlusion lacrymale permanente
- Niveau 4 : si les traitements du Niveau 3 sont insuffisants, ajouter :
 - Agent anti-inflammatoire systémique
 - Chirurgie

Ces recommandations peuvent être adaptées par les praticiens en fonction de leur expérience clinique personnelle et du profil individuel de chaque patient.

Place d'IKERVIS

Prenant en compte :

- Les résultats des deux études pivots (SANSIKA et SICCANOVE) qui n'ont pas démontré la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au véhicule après 6 mois de traitement sur le critère de jugement principal associant l'amélioration des signes et des symptômes de sécheresse oculaire.
- L'absence de données, méthodologiquement recevables, ayant démontré l'intérêt d'IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, dans le traitement de la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren,

²² Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin C, Denoyer A. L'œil sec. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

- et les incertitudes qui persistent sur la tolérance, en particulier en raison de la présence de chlorure de cetalkonium dans le collyre,
- IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► La kératite sévère avec sécheresse oculaire d'origine immunologique chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie douloureuse qui altère la qualité de vie et peut conduire, à terme, à la cécité.

► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement à visée préventive et curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, en raison de la non recevabilité méthodologique des données disponibles dans cette sous-partie de l'indication. En particulier concernant l'étude négative SANSIKA : il convient de souligner la détermination a posteriori du sous-groupe de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, les comparaisons statistiques multiples sans maîtrise du risque alpha à partir d'une étude non conclusive dans son analyse initiale et le choix d'un critère de jugement principal uniquement objectif (CFS). De plus, il n'existe pas de données de tolérance à long terme du chlorure de cetalkonium présent dans la formulation d'IKERVIS.

► IKERVIS est le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

► IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée: IKERVIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la kératite sévère avec sécheresse oculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IKERVIS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans la sous-partie de l'indication correspondant aux patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Réévaluation

Dans la mesure où la présente réévaluation n'a porté que sur une sous-partie de l'indication de l'AMM d'IKERVIS, la Commission souhaite réévaluer son service médical rendu et son amélioration du service médical rendu dans l'indication « Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome

de Gougerot-Sjögren et qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux » dans les plus brefs délais.

► **Conditionnements**

La spécialité IKERVIS 1 mg/ml est conditionnée en boîte de 6 sachets en aluminium contenant chacun 5 récipients unidoses en polyéthylène basse densité (PEBD), chaque boîte contenant donc 30 unidoses. Chaque récipient unidose contient 0,3 ml de collyre en émulsion. Il est impératif de jeter l'unidose immédiatement après utilisation et de ne pas conserver l'émulsion restante pour une utilisation ultérieure.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes de données**

La demande de données sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren mentionnée dans l'avis du 23 septembre 2015 est maintenue et s'intègre à l'étude post-AMM demandée par l'EMA dont les premiers résultats sont attendus en 2020.

► **Autres demandes**

Au regard du besoin médical dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux, et si IKERVIS était amené à ne pas être disponible en France, la Commission s'interroge sur l'opportunité de maintenir les préparations hospitalières à base de ciclosporine sur l'ensemble du territoire français, avec une harmonisation des formulations.