

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
7 novembre 2018***Date d'examen par la Commission : 27 juin 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 juillet 2018  
a fait l'objet d'une audition le 7 novembre 2018.****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	<b>S01XA18 (médicaments ophtalmologiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission et de la population cible à la demande du laboratoire</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée <sup>1</sup>	<b>« 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 »</b>

***Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<sup>1</sup> Il s'agit d'un libellé redéfini à partir du libellé de l'AMM et en ayant exclu les indications déjà évaluées par la Commission.

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 chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren, le service médical rendu par IKERVIS est <u>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 chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à 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"> <li>- 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 ;</li> <li>- l'absence de donnée, méthodologiquement recevable, ayant démontré l'intérêt d'IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren ;</li> <li>- l'absence de nouvelle donnée permettant de lever les incertitudes identifiées dès 2015 par la Commission sur l'efficacité et la tolérance clinique (la Commission regrette d'ailleurs que l'étude européenne ayant pour objectif d'évaluer les effets au long-terme d'IKERVIS sur les symptômes et les complications liées à la maladie n'ait toujours pas débuté) ;</li> </ul> <p>IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.</p> <p>La Commission souligne qu'il n'existe pas de données de tolérance clinique à long terme du chlorure de cetalkonium présent dans la formulation d'IKERVIS.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</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	2017 S                    Organes sensoriels S04                Médicaments ophtalmologiques S04A              Autres médicaments ophtalmologiques S01XA            Autres médicaments ophtalmologiques S01XA18        ciclosporine

## 02 CONTEXTE

IKERVIS, collyre à base de ciclosporine, 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 placebo<sup>2</sup>, 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, dans un délai maximal de 3 ans, 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'intégrait à l'étude post-AMM demandée par l'EMA, dont les premiers résultats (suivi des patients à 12 mois) sont attendus en 2021 selon le laboratoire.

A la demande du laboratoire, la Commission a réévalué le SMR, l'ASMR et la population cible d'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, et a attribué le 9 novembre 2017 à IKERVIS un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans cette sous-partie de l'indication de l'AMM considérant 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 et malgré un besoin médical important.

<sup>2</sup> 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.

Dans la mesure où la réévaluation n'a porté que sur une sous-partie de l'indication de l'AMM d'IKERVIS, la Commission a souhaité réévaluer le SMR et l'ASMR 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 (objet du présent avis).

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

## 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), selon la définition donnée par le Dry Eye WorkShop en 2017<sup>3</sup>, est 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 ». Les étiologies sont multiples, et

---

<sup>3</sup> TFOS International Dry Eye Workshop (DEWS II). Ocul Surf 2017; 15: 269-650

on distingue classiquement les syndromes secs par diminution du flux lacrymal (comme le syndrome de Gougerot-Sjögren) des syndromes secs par hyperévaporation des larmes<sup>3,4</sup>.

La prise en charge usuelle et initiale du syndrome de l'œil sec, quelle que soit l'étiologie repose sur<sup>5</sup> :

- la correction des facteurs favorisants, autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, collyres contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires<sup>6</sup>) ;
- 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 vicieux<sup>7</sup> 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 visuelle<sup>8</sup>.

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<sup>9,10</sup> et pouvant mettre en jeu le pronostic visuel. 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 sévère. En dehors du SGS, les étiologies du syndrome sec sont multiples, pouvant être auto-immunes (sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte par exemple) et non auto-immunes (déficit fonctionnel des glandes lacrymales lié à l'âge, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, iatrogénie médicamenteuse, troubles hormonaux par exemple)<sup>3,4,6</sup>.

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'IKERVIS<sup>11</sup> ;

---

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

<sup>5</sup> Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

<sup>6</sup> Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin C, Denoyer A. L'œil sec. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

<sup>7</sup> Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46

<sup>8</sup> Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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: 15-22

<sup>11</sup> Préparations huileuses à base par exemple d'huile de ricin ou d'huile de migliol

- 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 neurotrophiques<sup>12</sup> 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 patients<sup>13</sup> : elles sont indiquées essentiellement en cas de blépharites et de 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 visuelle<sup>14</sup> : 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.

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.

---

<sup>12</sup> Creuzot-Garcher C. Collyre au sérum autologue. réflexions Ophtalmologiques 2010;15:6-8.

<sup>13</sup> Doan S. Prise en charge thérapeutique de l'œil sec. Réalités ophtalmologiques 2013 ; 201 : 45-7

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

## 06 COMPARATEURS 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 ; la formulation est différente de celle d'IKERVIS<sup>11</sup>.

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.

### 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 scléaux 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		
Espagne		
Slovénie	NON (évaluation en cours)	
Pays-Bas		
Suisse		
Belgique		
Portugal		
Autres états membres européens*	NON (classe C)	-
Italie		

\*Hongrie, République Tchèque, Slovaquie, Pologne

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (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
<b>Indication</b>	« Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux »
<b>SMR</b> (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 cétalkonium 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.
<b>ASMR</b> (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.
<b>Etudes demandées</b>	<b>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.</b>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 9 novembre 2017 Réévaluation à la demande du laboratoire du SMR, de l'ASMR et de la population cible d'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.
<b>Indication</b>	Kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SMR</b> (libellé)	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, <u>le service médical rendu par IKERVIS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</u> , 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.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.
<b>Etudes demandées</b>	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.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En réponse à la demande de la Commission de réévaluation du SMR et de l'ASMR de la spécialité IKERVIS dans le 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, le laboratoire a fourni un dossier comportant les études suivantes :

- Une ré-analyse des données de l'étude pivot de phase III SANSIKA (étude déjà évaluée par la Commission dans son avis du 25 septembre 2015), dans un sous-groupe post hoc des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren et sur la base d'un critère de jugement différent du critère principal de l'étude ;
- Une ré-analyse des données de l'étude de cohorte prospective (Post-SANSIKA), en ouvert, d'extension de 24 mois de l'étude SANSIKA (étude Post SANSIKA), dans un sous-groupe post hoc des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- une analyse des données recueillies dans le cadre du programme d'ATU de cohorte IKERVIS entre décembre 2013 et juin 2015, dans le sous-groupe des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a également déposé une étude de cohorte prospective internationale, non interventionnelle, en cours, ayant inclus à cette date 57 patients ayant une kératite sévère avec sécheresse oculaire et traités par des substituts lacrymaux. Le critère de jugement principal est la variation du score CFS entre l'inclusion et après 12 mois après la première prescription d'IKERVIS ; les résultats à 12 mois sont attendus mi-2019. Seuls les résultats issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole à 4 semaines étant disponibles, cette étude ne sera pas détaillée dans ce document.

Enfin, le laboratoire a fourni des données de tolérance issues d'une étude clinique réalisée dans la population pédiatrique avec un collyre à base de ciclosporine de même formulation qu'IKERVIS dans l'indication « traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère de l'enfant et de l'adolescent âgés de 4 à 18 ans ». L'indication ainsi que la population incluse dans cette étude étant différentes de celles de l'AMM d'IKERVIS, limitée à l'adulte, ces données ne sont pas retenues pour cette réévaluation.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des études déjà évaluées par la Commission

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

L'étude pivot de phase III SANSIKA<sup>15</sup> 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*.

<sup>15</sup> 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

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite défini par le pourcentage de patients ayant obtenu au 6<sup>ème</sup> 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<sup>16</sup>.

La Commission avait considéré que « L'hypothèse que les études pivots aient été trop courtes pour conclure sur des co-critères de jugement ou sur un critère de jugement composite intégrant l'amélioration de l'état du patient est envisageable dans la mesure où l'effet sur les symptômes pourrait être retardé dans le temps par rapport à l'effet observé sur les lésions cornéennes. Une étude de suivi à long terme des patients de l'étude SANSIKA (jusqu'à 24 mois soit 12 mois supplémentaires) a été demandée par l'EMA et pourra valider ou infirmer cette hypothèse. »

Une étude de cohorte prospective (Post-SANSIKA), en ouvert, d'extension de 24 mois de l'étude SANSIKA a été versée à l'appui de la demande de réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (avis du 09 novembre 2017). Seuls les résultats dans le sous-groupe de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren ont été évalués par la Commission (cf. avis de la Commission du 09 novembre 2017).

Il est rappelé que l'étude SICCANOVE était d'un niveau de preuve inférieur car la population incluse n'était pas superposable à celle retenue dans l'AMM (patients avec kératite modérée à sévère (CFS  $\geq 2$  ou  $\leq 4$ )) et d'autre part en raison de la formulation du véhicule qui contenait du chlorure de benzalkonium non retenu dans la formulation définitive.

### **9.1.2 Analyse post hoc des données de l'étude SANSIKA dans le sous-groupe des patients ayant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren**

Cette analyse a été effectuée dans un sous-groupe de 153 patients, défini a posteriori, en excluant les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren identifiés à partir de leurs antécédents médicaux ou des événements indésirables (à l'aide du code MedDRA 10040767). Ce sous-groupe inclut donc potentiellement des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren non diagnostiqué.

Pour cette analyse, un critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude SANSIKA a été choisi : la variation du CFS à 6 mois.

Après 6 mois de traitement, si l'on compare le groupe ciclosporine 0,1% au groupe véhicule par rapport à l'inclusion, on observe une diminution moyenne du CFS de -1,98 versus -1,74 (différence absolue de -0,24, intervalle de confiance non disponible). Pour rappel, une diminution moyenne du CFS de -1,76 versus -1,42 (différence absolue de -0,34, intervalle de confiance non disponible) avait été observée dans la population totale de l'étude (cf. avis de la Commission du 23 septembre 2015).

---

<sup>16</sup> Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M et al. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. Eur J Ophthalmol 2017; doi: 10.5301 (publication en ligne)

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 sur un critère de jugement secondaire exploratoire ; les résultats de cette analyse ne peuvent donc pas être retenus.

Les résultats sur le critère de jugement principal composite<sup>17</sup> de l'étude SANSIKA, dans le sous-groupe des patients ayant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren, n'ont pas été fournis par le laboratoire.

### **9.1.3 Analyse des données de l'étude Post-SANSIKA dans le sous-groupe des patients ayant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren**

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.

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, 38/153 patients n'ayant pas un syndrome de Gougerot-Sjögren ont été inclus dans l'étude Post-SANSIKA, tous en rémission clinique. Le taux de rechute a été de 31,6% (12/38) dans le sous-groupe des patients n'ayant pas un syndrome de Gougerot-Sjögren.

## **09.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **9.2.1 Rappel des données de tolérance**

Dans les études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec la ciclosporine 0,1% ont été une douleur oculaire (16%) et une irritation oculaire (9%) liées à l'instillation. Les données de tolérance recueillies au cours de l'ATU de cohorte n'ont pas conduit à l'identification de nouveau signal de tolérance.

### **9.2.2 Actualisation des données de tolérance**

#### **Données issues des PSUR**

Le dernier PSUR disponible (PSUR n°5 couvrant la période du 20/03/2017 au 19/09/2017) n'a pas montré de nouveau signal de tolérance. Le risque potentiel important « décompensation cornéenne » a été supprimé dans la dernière version du PGR en raison d'une erreur de codage (version n°6 du 19/07/2017). Le laboratoire s'est par ailleurs engagé à suivre les événements indésirables cornéens (notamment les érosions de la cornée).

#### **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.

#### **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

---

<sup>17</sup> critère composite associant CFS et OSDI

chlorure de cétalkonium dans la formulation. Aucune nouvelle information n'a été apportée concernant ce risque.

## 09.3 Données d'utilisation

### 9.3.1 Données issues de l'ATU de cohorte et données post-ATU

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 2017 sont présentées dans le tableau ci-après (quantités exprimées en nombre de boîtes de 30 unidoses, source laboratoire):

Période ATU (16/12/2013 à 07/06/2015)	Période post-ATU								
	Juin à déc. 2015	T1 2016	T2 2016	T3 2016	T4 2016	T1 2017	T2 2017	T3 2017	T4 2017
8415	14 025	11 618	13 764	14 024	14 758	18 455	19 710	18 138	20 083

Environ 13 000 patients ont reçu IKERVIS en 2017 (source : la recherche a été effectuée sur les données individuelles exhaustives DCIRs sur l'année 2017 des prescriptions présentées au remboursement (base UCD : pharmacie rétrocédée en établissement + pharmacie en sus).

L'analyse des prescriptions dans le cadre de la mise à disposition du produit en ATU<sup>18</sup>, montre que 622/1 212 patients (51,3%) inclus dans le programme ATU entre décembre 2013 et juin 2015 n'avaient pas de syndrome de Gougerot-Sjögren documenté. Les caractéristiques des patients dans ce sous-groupe n'ont pas été versées au dossier. Les données de suivi sont disponibles pour 41% (501/1 212) des patients du programme, chiffre similaire selon que les patients aient un syndrome de Gougerot-Sjögren documenté ou non.

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 55% à M12 (pour les signes) et 54% (pour les symptômes).

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une enquête réalisée auprès d'un panel de 100 ophtalmologistes français en juillet 2017 (données internes du laboratoire), qui suggère qu'IKERVIS est utilisé conformément à son RCP en termes d'indication (kératite sévère ne s'améliorant pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux, sans précision sur l'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren) et de posologie.

## 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 », malgré un besoin important et compte

<sup>18</sup> Pisella P, Labetoulle M, Doan S et al. Topical ocular 0,1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 289-99

tenu du manque de données cliniques méthodologiquement recevables, et des incertitudes sur la tolérance, en particulier en raison de la présence de chlorure de cétalkonium dans le collyre.

La Commission de la Transparence avait identifié des incertitudes sur la tolérance et l'efficacité et souhaité 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. Par ailleurs, l'étude à long-terme post-AMM demandée par l'EMA a été considérée comme pouvant apporter une réponse à la demande de la Commission et lever les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité.

A la demande du laboratoire, la Commission a réévalué le SMR, l'ASMR et la population cible d'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, et a attribué le 9 novembre 2017 à IKERVIS un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette sous-partie de l'indication de l'AMM, faute d'éléments nouveaux venant démontrer une efficacité et avec les incertitudes de tolérance qui persistent en 2018.

La CT a donc souhaité réévaluer le SMR et de l'ASMR dans la sous partie de 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 », le laboratoire a déposé :

- Une ré-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 sans syndrome de Gougerot-Sjögren et sur un critère de jugement secondaire de l'étude ;
- Une ré-analyse des données de l'étude de cohorte prospective (Post-SANSIKA), en ouvert, d'extension de 24 mois de l'étude SANSIKA, dans un sous-groupe post hoc des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- une analyse des données recueillies dans le cadre du programme d'ATU de cohorte IKERVIS entre décembre 2013 et juin 2015, dans le sous-groupe des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'analyse post hoc des données d'efficacité de l'étude SANSIKA dans le sous-groupe de patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren et sur un critère de jugement secondaire de l'étude SANSIKA, suggère une amélioration du CFS à 6 mois avec IKERVIS par rapport au groupe véhicule (différence absolue de -0,24, intervalle de confiance non disponible). Cependant 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 sur un critère de jugement secondaire exploratoire ; les résultats de cette analyse ne peuvent donc pas être retenus.

Enfin, l'utilisation d'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<sup>5,18,19,20</sup>.

Les résultats sur le critère de jugement principal composite de l'étude SANSIKA, dans le sous-groupe des patients ayant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à 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 sans syndrome de Gougerot-Sjögren suggèrent qu'environ deux tiers des patients qui étaient en rémission (CFS  $\leq$  2) 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).

---

<sup>19</sup> Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017 ; 15 :539-74

<sup>20</sup> Novack GD, Asbell P, Barabino S et al. TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf* 2017 ; 15 :629-49

Enfin, les données descriptives issues de l'ATU de cohorte IKERVIS suggèrent une résolution ou une amélioration des signes chez 55% des patients et des symptômes chez 54% des patients à 12 mois, dans le sous-groupe des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren documenté (sur la base des données de suivi disponibles pour 41% des patients).

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 en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les données de tolérance présentées dans le dernier PSUR n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau risque avec IKERVIS. En ce qui concerne les incertitudes sur la toxicité clinique 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.

Au total, aucune nouvelle donnée permettant de lever les incertitudes identifiées en 2015 sur l'efficacité et la tolérance clinique n'est disponible. La Commission regrette par ailleurs que l'étude européenne ayant pour objectif d'évaluer les effets au long-terme d'IKERVIS sur les symptômes et les complications liées à la maladie n'ait pas débuté.

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 en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

En conséquence, IKERVIS n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non 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 et dont le protocole a été validé en 2016), non débutée à ce jour, avec des résultats attendus en 2021 pour les résultats à 12 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 le plan d'analyse statistique<sup>21</sup>.
- 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 finaux disponibles mi-2019. 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.

## 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<sup>5,6</sup>) ;
- 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).

<sup>21</sup> 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.

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 Dry Eye Workshop<sup>3</sup> en 2017 comportent notamment:

- Niveau 1 :
  - Education et modification des habitudes alimentaires et environnementales, incluant l'élimination potentielle des traitements systémiques et topiques mis en cause
  - Lubrifiants oculaires (substituts lacrymaux) de différents types
  - Hygiène de la paupière et compresses de différentes sortes
- Niveau 2 : si les traitements du Niveau 1 sont insuffisants, ajouter :
  - Anti-inflammatoires/immunomodulateurs dont ciclosporine
  - Tétracyclines (meibomite, rosacée)
  - Bouchons méatiques
  - Lunettes à chambre humide
- Niveau 3 : si les traitements du Niveau 2 sont insuffisants, ajouter :
  - Sécrétagogues oraux
  - Sérum autologue
  - Lentilles de contact/verres scléaux
- Niveau 4 : si les traitements du Niveau 3 sont insuffisants, ajouter :
  - Chirurgie (dont greffe de membrane amniotique)
  - Occlusion lacrymale permanente

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 donnée, méthodologiquement recevable, ayant démontré l'intérêt d'IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
  - l'absence de nouvelle donnée permettant de lever les incertitudes identifiées dès 2015 par la Commission sur l'efficacité et la tolérance clinique (la Commission regrette d'ailleurs que l'étude européenne ayant pour objectif d'évaluer les effets au long-terme d'IKERVIS sur les symptômes et les complications liées à la maladie n'ait toujours pas débuté) ;
- IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.**

**La Commission souligne qu'il n'existe pas de données de tolérance clinique à long terme du chlorure de cétalkonium présent dans la formulation d'IKERVIS.**

**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 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 dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un 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 sans 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 clinique à long terme du chlorure de cetalkonium présent dans la formulation d'IKERVIS. Aucune nouvelle donnée ne permet de lever les incertitudes identifiées dès 2015 par la Commission tout particulièrement sur l'efficacité.

► 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 (cf paragraphe dédié).

► 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 le 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.**

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le 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, et aux posologies de l'AMM.**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

### 011.3 Population cible

Sans objet.

**► 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.